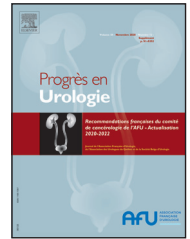




Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

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



## French ccAFU guidelines – update 2020-2022: prostate cancer

Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020-2022 : cancer de la prostate

F. Rozet<sup>a,b,\*</sup>, P. Mongiat-Artus<sup>a</sup>, C. Hennequin<sup>a</sup>,  
J.-B. Beauval<sup>a</sup>, P. Beuzeboc<sup>a</sup>, L. Cormier<sup>a</sup>, G. Fromont-  
Hankard<sup>a</sup>, R. Mathieu<sup>a</sup>, G. Ploussard<sup>a</sup>, R. Renard-  
Penna<sup>a</sup>, I. Brenot-Rossi<sup>a</sup>, F. Bruyere<sup>a</sup>, A. Cochet<sup>a</sup>,  
G. Crehange<sup>a</sup>, O. Cussenot<sup>a</sup>, T. Lebret<sup>a</sup>, X. Rebillard<sup>a</sup>,  
M. Soulié<sup>a</sup>, L. Brureau<sup>a</sup>, and A. Méjean<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, groupe prostate,  
Maison de l'urologie, 11 rue Viète 75017 Paris, France

<sup>b</sup>Institut mutualiste Montsouris, 42 boulevard Jourdan, 75014 Paris, France

### KEYWORDS

Medical Subject  
Headings (MeSH)  
Prostate cancer;  
Diagnosis;  
Treatment;  
Guidelines

### Summary

**Objective.** - The purpose of the guidelines national committee ccAFU was to propose updated french guidelines for prostate cancer.

**Methods.** - A Medline search was achieved between 2018 and 2020, as regards diagnosis, options of treatment and follow-up of prostate cancer (PCA), and to evaluate the different references specifying their levels of evidence.

**Results.** - The guidelines outline the genetics, epidemiology and diagnosis of prostate cancer, as well as the concepts of screening and early detection. MRI, the gold standard imaging test for localized cancer, is indicated before prostate biopsies are performed. The therapeutic methods are detailed and indicated according to the clinical situation. Active surveillance is a reference therapeutic option for low-risk tumours with a low evolutionary risk. Early salvage radiotherapy is indicated in case of biological recurrence after radical prostatectomy. Androgen deprivation therapy (ADT) remains the backbone therapy in the metastatic stage. Docetaxel in combination with ADT improves overall first-line survival in synchronous metastatic prostate cancer. In this situation, the combination of ADT with abiraterone is also a standard of care regardless of tumor volume. Recent data indicate that ADT should be indicated with a new generation of hormone therapy (Apalutamid

\*Corresponding author.

E-mail address: francois.rozet@imm.fr (F. Rozet).

**MOTS-CLÉS**

Medical Subject  
Headings (MeSH) ;  
Cancer  
de la prostate ;  
Diagnostic ;  
Traitement ;  
Recommandations

or Enzalutamide) in metastatic synchronous or metachronous patients, regardless of tumour volume. Local treatment of prostate cancer with radiotherapy improves survival in synchronous oligometastatic patients. Targeted treatment of metastases is being evaluated. In patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC), new therapies that have emerged in recent years help to better control tumor progression and improve survival.

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

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Résumé**

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

**Méthodes.** Une revue systématique (Medline) de la littérature de 2018 à 2020 a été conduite par le CCAFU concernant les éléments du diagnostic, les options de traitement et la surveillance du cancer de la prostate, en évaluant les références avec leur niveau de preuve.

**Résultats.** Les recommandations précisent la génétique, l'épidémiologie et les moyens diagnostiques du cancer de la prostate, les notions de dépistage et de détection précoce. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), examen d'imagerie de référence du cancer localisé, est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques. Les moyens thérapeutiques sont détaillés et recommandés en fonction des situations cliniques. La surveillance active est une option thérapeutique de référence pour les tumeurs de faible risque évolutif. La radiothérapie de rattrapage précoce est recommandée en cas de récurrence biologique postprostatectomie totale. La suppression androgénique (SAd) reste le traitement de fond au stade métastatique. Le docétaxel associé à la SAd améliore la survie globale en première ligne du cancer de la prostate métastatique synchrone. Dans cette situation, l'association de la SAd à l'abiratéron est également un standard thérapeutique quel que soit le volume tumoral. Les données récentes amènent à recommander la SAd à une hormonothérapie de nouvelle génération (apalutamide ou enzalutamide) chez les patients métastatiques synchrones ou métachrones, quel que soit le volume tumoral. Le traitement local du cancer de la prostate par radiothérapie améliore la survie des patients oligométastatiques synchrones. Le traitement ciblé des métastases est en cours d'évaluation. Chez les patients présentant un cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC), l'apport des nouvelles thérapies qui ont émergé ces dernières années aide à mieux contrôler la progression tumorale et à améliorer la survie.

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

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**English version****Genetics**

Establishing the presence of genetic abnormalities in prostate cancer (PCA) involves two distinct clinical issues: identification of hereditary forms of the disease (search for germinal mutations), and identification of somatic mutations (present only in the tumour) which is predictive of the response to certain targeted therapies in metastatic cancers.

Prostate cancer is the cancer for which the weight of heredity is predominant, with family history being the most powerful risk factor. There are two types of genetic predispositions to prostate cancer (PCA): monogenic inheritance, which is rare (5% of the cases) and polygenic inheritance, which is predominant (95% of the cases).

Hereditary PCA meets criteria that should be systematically identified: number of cases of prostate or breast cancer in the family, the distribution in a family branch and the age of onset (Table 1). The most commonly described genes involved in monogenic inheritance are DNA repair genes (including BRCA2, BRCA1 and ATM) and the HOXB13 gene [1,2]. The characteristic of monogenic hereditary cancers is early age of onset, and a high level of aggressiveness in BRCA2 and HOXB13 mutations [3]. BRCA2 mutations could be associated with a PCA risk of 2.64 (95% CI: 2.03-3.47), an aggressive form, with a decrease in specific and overall survival [4,5]. If BRCA1 mutation is present, the risk of having PCA appears to be significantly increased (RR 1.35 (95% CI: 1.03-1.76)), but without any specific risk of aggressiveness [4].

Polygenic inheritance is more difficult to analyse. More than 150 genetic variants have been associated with an increase in the risk of PCA in ethnically diverse populations [6,7]

**Table 1.** Criteria for hereditary forms of prostate cancer.

3 cases of prostate cancer in relatives of the same family branch, first-degree (father, sons or brothers) or second degree (nephews, uncles on the maternal or paternal side)
2 cases of prostate cancer, diagnosed before the age of 55, in relatives of the same family branch, first-degree (father, sons or brothers) or second degree (nephews, uncles on the maternal or paternal side)

## Identifying selection criteria in oncogenetics

Early identification of hereditary forms of PCA is essential. The process consists of two stages: identification of suspicious forms by the urologist followed by an oncogenetic consultation which may lead to a confirmatory genetic test. Suspicious forms are identified through a search for forms associated with mutations in DNA repair genes [8]. Germline mutations in DNA repair genes were described in 11.8% of the patients with metastatic PCA on initial diagnosis regardless of the patient's family history [9].

Therefore, in the following 3 situations it is essential to suggest an oncogenetic consultation:

- 1 - a hereditary form of PCA (Table 1)
- 2 - an early form of PCA (before age 50)
- 3 - a form associated with breast or ovarian cancer (Table 2).

<b>Recommendations</b>
An oncogenetic consultation should be recommended for patients with: <ul style="list-style-type: none"> <li>- a hereditary form of prostate cancer</li> <li>- an early form of prostate cancer before the age of 50</li> <li>- a form associated with breast or ovarian cancer</li> </ul> Strength rating : STRONG

## Management of mutation

### Cases of mutation with diagnosed PCA

At present, there is no validated specific treatment for patients with hereditary prostate cancer. However, it appears that patients with BRCA2 mutations are at high risk for reclassification if placed on active surveillance [10]. The indication for active surveillance of these patients with a specifically high risk for aggressive forms should be carefully

**Table 2.** Criteria suggesting a hereditary form of prostate cancer associated with breast or ovarian cancer.

Mutation that predisposes to breast or ovarian cancer in a family branch
One case of breast cancer at < 40 years of age
One case of bilateral breast cancer
One case of ovarian cancer
One case of breast cancer in a male

weighed. Very close surveillance is recommended for these patients (Strength rating : STRONG).

### Cases of mutation without diagnosed PCA

Genotyping should be considered for men from families with breast and ovarian cancer. Some have been found to carry a mutation in the BRCA1 or BRCA2 genes. The IMPACT study evaluated PCA screening in this group of patients [11]. Annual DRE and PSA test were suggested for patients between 40 and 69 years of age. Systematic biopsies (without prior MRI) were indicated when there was a suspicious DRE or a PSA greater than 3 ng/ml. Patients with BRCA2 mutation had a significantly higher incidence of PCA than patients without mutation (19.4 versus 12 cases per 1,000 patients/year). The rate of clinically significant cancers (D'Amico intermediate and high-risk and cT3-4 groups) was significantly higher in patients with BRCA2 mutations compared to patients without mutations (77% versus 40%). The results of this study were inconclusive for patients with BRCA1 mutation. Therefore, annual screening by DRE and total PSA appears to be particularly effective to identify clinically significant prostate cancers in patients with BRCA2 mutation. At present, we have no data on the impact of such targeted screening on disease-specific survival, overall survival, or quality of life. However, men with BRCA1 mutation should be informed of the specific additional risk of PCA. Men with BRCA2 mutation should be informed of the specific additional risk of PCA, and of the possibility of a poor prognosis. The screening modalities are summarised in Table 3.

<b>Recommendation</b>
Men with BRCA2 or HOXB13 gene mutation who have been duly informed and have given their consent to the procedure to ensure that it meets their expectations should be screened for prostate cancer (Strength rating : STRONG).

**Table 3.** Screening modalities for patients with BRCA2 or HOXB13 mutation.

SCREENING	Modalities	Strength rating
<b>Who</b>	Males with BRCA2 or HOXB13 mutation	<b>Strong</b>
<b>Prerequisite</b>	Information	<b>Strong</b>
	Consent	<b>Strong</b>
<b>How</b>	Interview	<b>Strong</b>
	Digital rectal examination	<b>Strong</b>
	Total PSA	<b>Strong</b>
	+/- Multiparametric MRI	<b>Weak</b>
<b>When</b>	From age 40 years to estimated survival age < 5 years	<b>Weak</b>
	Every year	<b>Weak</b>

## The genetics of metastatic forms

Metastatic PCA presents complex genomic alterations that are sometimes predictive of the efficacy of certain targeted therapies. It appears necessary to stratify these patients according to their genomic profile. Somatic mutations in DNA repair genes are observed in more than 20% of the cases of metastatic PCA, the majority of which concern *BRCA2* and *ATM* [12]. These mutations within the tumour tissue are frequently associated with germline mutations [13]. A growing number of studies suggest that mutations (somatic or germline) in DNA repair genes (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATL*, *PALB2*, *FANCA*, *RADD*, *CHEK2*, *CDK12*) may be predictive of the efficacy of poly-ADP ribose polymerase (PARP) enzyme inhibitors [14].

Approximately 3-5% of locally advanced T4, N1 or M1a PCAs exhibit microsatellite instability (MSI) related to somatic mutations in mismatch repair genes (*MSH2*, *MSH6*). Half of the patients with MSI appear to respond positively to anti-PD-1/PD-L1 therapy [15]. In the absence of another reference treatment, immunotherapy could be considered for these patients. Nevertheless, the practical conditions for identifying somatic mutations in DNA repair genes remain to be specified. Some have been the subject of a recommendation stemming from a 2019 EAU consensus conference [16]. Under the aegis of French Cancer Institute (INCa), a working group is currently defining the conditions for testing patients before prescribing PARP inhibitors.

## Epidemiology, risk factors and prevention

### Epidemiology

Prostate cancer is the most common cancer in France: 16% of the incident cases of all cancers and 28% of the cases in men. The number of new cases observed in 2015 was 50,484 (National estimates of cancer incidence and mortality in metropolitan France between 1990 and 2018 – Study based on the FRANCIM network cancer registries – available on the INCA website). After a sharp increase in incidence between 1990 (21,000 cases – 47.2/100,000 men-years) and 2005 (66,000 cases – 130.7/100,000) as a result of widespread PSA testing and the improvement in diagnostic methods, a very clear decline in incidence has been noted since that date (2015: 81.5/100,000). This decrease in incidence was initially observed in the older age groups. The average age at diagnosis is currently 68 years. Any projection concerning the incidence would be dubious given the short-term fluctuations. They are essentially related to recent rapid changes in medical practices (a reduction in the number of PSA tests and the number of biopsies). The estimate for 2018 ranges from 45,388 to 52,509 new cases <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/190597/2335082>

Prostate cancer is the third leading cause of deaths from cancer in men (an estimated 8,512 deaths in 2015 - incidence: 8.9/100,000). The mortality rate increases with age. The expected standardised mortality ratio in Europe in 2020 is 9.95. [17] More than three-quarters of the deaths occur after the age of 75, with a median age of 83 years. The

progression of mortality is very different from that of the incidence, which has been declining steadily since the end of the 1990s (from 18/100,000 in 1990 to 8.9/100,000 in 2015). This decrease is particularly noted in young subjects. It is attributed to two main factors. First, the practice of early screening through which cancers can be diagnosed within the window of curability [18]. Second, the improvement in therapeutic management, particularly for metastatic forms of the disease [19].

### Risk factors

In the French West Indies, the incidence of prostate cancer and mortality are twice as high as in metropolitan France (respectively 173/100,000 for the incidence and 23/100,000 for the mortality according to the report published by Santé Publique France in 2019). It is the most common cancer regardless of gender, linked to African ethnicity for 90% of the population, and environmental pollution with chlordecone (which may increase the risk of occurrence and recurrence after radical prostatectomy) [20,21].

In addition to age, ethnicity and genetic factors, there are putative factors:

Metabolic syndrome and in particular its two components, HTN and abdominal girth, are associated with an increased risk of prostate cancer [22,23]. Obesity is associated with a lower risk of low-risk cancer but a higher risk of high-risk cancer. This seems to be more related to environmental rather than genetic factors [24,25].

The risk of PCA associated with androgen therapy has been questioned. Clinicians who wish to use androgen therapy to treat hypogonadal patients with localised PCA should inform them of the lack of evidence regarding the safety of long-term treatment in the risk of PCA progression. However, in patients with no known PCA, there appears to be sufficient evidence that androgen therapy does not increase the risk of subsequent PCA [26].

### Prevention

Prostate cancer prevention trials have mainly consisted of chemoprevention tests. Chemoprevention of prostate cancer with selenium, vitamin E or aspirin is not recommended. The incidence of prostate cancer is probably higher if vitamin E is taken [27]. The decrease in the incidence of prostate cancer obtained by the use of finasteride or dutasteride (5 alpha-reductase inhibitors: 5 ARI) covers only cancers detected in systematic biopsies and not according to the current rules that guide early diagnosis. Two recent studies [28,29] have shown that 5 ARIs reduce the incidence of prostate cancer even after treatment is discontinued without a change in the diagnosis of high-risk prostate cancer.

At present, there is insufficient data on the long-term interest of these molecules used in chemoprevention [30,31].

No prostate cancer prevention modality can be recommended at this time. (Strength rating : STRONG).

## Screening and early detection

**PCA screening** is routine testing for the disease in an asymptomatic population. Evaluation is based on the analysis of the health status of the entire population in order to reduce specific mortality and maintain or improve the quality of life of the screened population, which may be adjusted to the costs of the procedure. It is a public health measure that synthesizes scientific data and public health policy priorities in a given territory.

**Early detection of PCA** consists of identifying the disease in asymptomatic patients considered individually. Evaluation is based on the analysis of the health status of that individual with a specific individual objective. It is a medical practice that synthesizes scientific data and health objectives specific to that patient, resulting from a unique dialogue between a doctor and that patient.

### Screening

No studies have established the benefit of PCA screening according to WHO criteria for population health status. The quality of studies on PCA screening is highly questionable and the meta-analysis cannot be validated because of their heterogeneity and weaknesses [32,33,34]. Among the randomised trials on screening, the ERSPCA is the most robust and is representative of clinical application to the European population. It has proven that organized screening from 50 to 69 years of age with total PSA (biopsy suggested if PSA  $\geq$  3 ng/ml) provides a disease-specific survival benefit of 21% in 16 years [35]. With the increased follow-up of the study, not only was there a persistent decrease in mortality, but more importantly, a decrease in the number of patients to be screened (570) and treated (18) to achieve this result.

Interpretable data on the impact of screening on patients' quality of life are still lacking [36,37,38].

In the general population, the benefit of screening has not been absolutely proven. It is not recommended. In men with BRCA2 or HOXB13 mutation [11] screening is recommended (see the chapter on genetics).

### Early detection (Table 4)

Due to high mortality, the available diagnostic modalities and validated curative therapies, we recommend early screening of high-risk PCA.

### Who is early detection for?

This benefit appears to be restricted to men with extended survival of 10 years [39]. The major difficulty lies in estimating survival individually by a combination of chronological age, competing morbidities and, above all, functional status [40].

Patients should be informed of the benefits as well as the uncertainties and potentially harmful effects of the measure. Care should be taken to ensure that early detection and the potential consequences are consistent with the patient's expectations.

**Table 4.** Early detection.

EARLY DETECTION	Modality	Strength rating
Who	Males with estimated survival of > 10 years	Strong
Prerequisite	Information (consisting of therapeutic modalities, including active surveillance, and the potential induced morbidity risks)	Strong
	Consent	Strong
	Determination of family history of PCA	Strong
	Identification of African or Afro-Caribbean ethnicity	Strong
How	Digital rectal examination	Strong
	Total PSA	Strong
When	From 50 years (or even 40 or 45 years) to 70 years (or survival < 10 years)	Strong
	Every 2 to 4 years	Strong
	Frequency possibly extended if total PSA < 1 ng/ml at 45 or 60 years of age	Weak

Screening should be considered for men in whom the incidence of the disease is significantly high, i.e. men aged 50 or even 40 years, especially if they have a family history of PCA or are of African or Afro-Caribbean descent [41,42].

#### Recommendation

Early detection of prostate cancer should be carried out in men with an estimated survival of at least 10 years, who have been duly informed and who have given their consent to the procedure, to ensure that it is consistent with their expectations. The information should cover detection and diagnosis as well as the therapeutic modalities for PCA, including active surveillance and the possible sequelae of treatment (Strength rating : STRONG).

### Early detection methods

They consist of a digital rectal examination and total PSA (see section on diagnosis).

#### Recommendation

Early detection of prostate cancer is based on family and ethnic history, DRE and total PSA testing. (Strength rating : STRONG).

## Screening age and frequency

The procedure is initiated, by consensus, at the age of 50 for the general population [35]. In case of African or Afro-Caribbean origin, it can be initiated at 40 or 45 years of age [41,42]. For men with a family history of PCA, initiation at 40 or 45 years of age is usually recommended, but earlier screening can be discussed for initiation 10 years earlier than the age of the youngest case diagnosed in the family [42].

The recommendation to discontinue the procedure is guided by an estimate of survival of less than 10 years for the general population, given that there is no robust data beyond 70 years of age [39].

The frequency of screening in the general population can be based on data from the ERSPCA study, i.e. every 2 to 4 years [43]. There is no argument in favour of annual screening. Individual adaptation of this frequency to the total PSA level can be discussed [44,45,46]. The retrospective analysis of the population included in the PLCO study found that 52% of the patients had an initial PSA of less than 1 ng/ml [47]. Only 2.5% of these patients had a diagnosis of PCA and 1.4% had a diagnosis of clinically significant PCA. A study was conducted on a Swedish cohort of 3,809 men followed for 25 years [48]. Two models were used to predict the risk of PCA based on the total PSA value at age 45 and 60. The reference values were based on a PSA test every two years with biopsies if the value was above 4 ng/ml. In men whose total PSA was less than 1 ng/ml at age 45 and who would not have had a repeat test until 8 years later, 47% of the tests would have been avoided and 0.9 to 2.1% of the diagnoses for non-significant cancer would have been avoided, but 3.1 to 3.8% additional disease-specific deaths would have occurred. In men whose total PSA was less than 1 ng/ml at age 60 and who would not have had a subsequent test, 12.8-16% of the tests would have been avoided and 5-24% of the diagnoses for non-significant cancer would have been avoided, but 5-13% additional disease-specific deaths would have occurred. Both the interest and the limits of such individual adaptation are evident.

All in all, age at initiation and at the end of screening, and the frequency of screening depend on the patient's risk profile as well as their own risk tolerance.

### Recommendation

Early detection for prostate cancer should be initiated at age 50, or even at age 40 or 45 depending on the patient's risk profile. It is discontinued when the patient's survival is estimated to be less than 10 years. Screening frequency should be every 2 to 4 years, but should be adapted to the patient's risk profile. It is each patient's risk tolerance that should determine the appropriate approach (High level). Screening frequency could be discussed for patients with PSA less than 1 ng/ml at 45 or 60 years of age (Strength rating : WEAK).

## Diagnosis

### DRE

DRE is recommended prior to prescribing total PSA testing [49]. A suspicious DRE is an indication for prostate biopsies regardless of the PSA value.

### Biomarkers (Table 5)

Table 5. Blood and urine biomarkers.

Biomarker	Description	Potential Use
<i>Blood tests</i>		
PSA density	PSA/prostate volume	Biopsy Selection
PSA doubling time	Months	Biopsy Selection Prognosis after treatment
PSA velocity	ng/ml/year	Prognosis after treatment
PHI	(-2)pro-PSA/free PSA x $\sqrt{\text{total PSA}}$	MRI Selection Biopsy Selection AS Selection Prognosis after RP
4K Score	Kallikrein and clinical variables combination	Biopsy Selection AS Selection Prognosis after RP
STHLM3	Algorithm associating biological data (6 serum proteins including Kallikreins), genetic marker and clinical variables	Biopsy Selection
<i>Urine tests</i>		
PCAA3	PCAA3 Score: concentration of PCAA3 RNA (Prostate Cancer noncoding RNA) / PSA	Biopsy Selection
MIPS (PCAA3 + T2 score)	PCAA3: PCAA3 RNA T2: TMPRSS2/ERG RNA	Biopsy Selection Prognosis after RP
Select MDX	RNA of 3 genes (DLX1, HOXC6 and KLK3)	Biopsy Selection

### PSA and PSA derivatives

PSA is characteristic of prostate epithelium and not PCA. The risk of PCA increases with the value of total PSA. Free PSA only has exceptional indications and these are reserved for patients

who have not yet been diagnosed with PCA. Its contribution is low but it is used to improve the indication for prostate biopsies in specific cases. PSA density can help to determine the indication for an initial series of prostate biopsies. PSA kinetics is useful for post-treatment patient follow-up.

### The use of biomarkers before MRI

A large number of studies have been conducted that evaluate biomarkers in a diagnostic pathway that does not include MRI, and they do not position them in the current diagnostic strategy. A few studies of low methodological value have compared the diagnostic values of biomarkers (PHI index, PCAA3, Select MDX and nomograms) to MRI.

Overall, only the PSA and the clinical variables included in the nomograms seem to be able to predict a negative MRI, but at present, due to the low level of evidence of these studies, it is not possible to dispense with MRI. (AFU working group on PCA biomarkers, in publication)

### Nomograms and risk calculators

Various risk calculators have been proposed in recent years (PCAPT, ERSPCA, 4Kscore, S3M, etc.). These calculators are used to determine individual PCA risk and are mostly available on line. These risk calculators include standard clinical and biological markers as well as some new biomarkers. They could be useful in the decision to perform biopsies by combining them with the results of imaging [50]. However, the choice of calculator and its use remains at the discretion of the practitioner because none of them has proven superiority.

## Imaging

### Ultrasound

Ultrasound is not very sensitive and not very specific for PCA detection. It has no place in detection and staging [51]. It is used for prostate volume assessment, evaluation of post-void residual urine and for guiding biopsies. Contrast ultrasound with microbubble injection and elastography could help to sensitize samples and increase the cost-effectiveness of ultrasound, but these techniques are being evaluated and are not routinely recommended [52,53]. The data for super-sensitive or high-resolution ultrasound, a high-frequency system (29 MHz), are still underdeveloped. This ultrasound cannot replace MRI, but could be a useful system to perform biopsies with direct control of the lesion [54,55].

### MRI

#### Technique

Prostate MRI can be performed at 1.5T or 3T. It should be multiparametric (T2W morphological sequences and dynamic contrast enhancement (DCE) and diffusion-weighted imaging (DWI) functional sequences (with a high value of  $b \geq 1,400$ ) [51,56]. Given the low added value of contrast

injection, protocols without contrast injection (bi-parametric) are being examined, only for detection [56]. They are not yet routinely recommended.

#### Interpretation

The report should be detailed with:

- Measurement of the prostate volume
- A description of each of the suspect (or target) areas identified and analysed with the latest version of the PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) score available [56].
- Locoregional staging
- A standardised diagram showing the targets with their location and suspicion score and ideally, a summary board.

#### MRI performance in PCA detection according to ISUP grade

##### ISUP $\geq 2$

In the Cochrane review [57] which compared the performance of prostate MRI to saturation biopsies ( $n \geq 20$  biopsy cores) in a patient population naïve to any biopsy or in a second set of biopsies, the sensitivity and specificity of MRI were 0.91 (95% CI: 0.83-0.95) and 0.37 (95% CI: 0.29-0.46) in the detection of cancer with an ISUP grade  $\geq 2$ . For the detection of cancer with an ISUP grade  $\geq 3$  the sensitivity and specificity were 0.95 (95% CI: 0.87-0.99) and 0.35 (95% CI: 0.26-0.46) respectively.

##### ISUP 1

Small volume cancers  $< 1 \text{ cm}^3$  and well-differentiated ISUP 1 are more difficult to detect [58-60].

Compared to saturation biopsies the sensitivity and specificity of MRI in the detection of ISUP 1 are 0.70 (95% CI: 0.59-0.80) and 0.27 (95% CI: 0.19-0.37).

#### The performance of MRI-targeted biopsies compared to systematic biopsies in detecting cancers with an ISUP grade $\geq 2$

A comparison of data from 25 studies in the recent Cochrane meta-analysis showed a detection ratio for targeted biopsies and systematic biopsies in favour of targeted biopsies: 1.12 (95% CI: 1.02-1.23) for ISUP grade  $> 2$  and 1.20 (95% CI: 1.06-1.36) for ISUP grade  $> 3$ .

Three multicentric studies evaluated the performance of prostate MRI in a population of patients who were naïve to any type of biopsy.

The PRECISION study [61,62] compared an arm with standard biopsies (SBx) without MRI ( $n = 248$ ) and an MRI arm with targeted biopsies in case of a positive MRI (PI-RADS  $\geq 3$ ) and without biopsy in case of a negative MRI ( $n = 252$ ). The detection rate for cancers in the ISUP grade  $\geq 2$  group was significantly higher in the arm with MRI (95/252, 38% versus 64/246, 26%,  $p = 0.005$ ). The number of patients with clinically non-significant cancer was significantly lower in the MRI group ( $n = 23$  (9%) vs.  $n = 55$  (22%)  $p < 0.001$ ). This study validates the pre-biopsy MRI strategy for identifying a significant cancer.

The « MRI first » study [63] is a prospective multicentric study with 251 patients. All the patients had routine MRI and biopsies in case of a negative MRI and routine and targeted biopsies in case of a positive MRI (PI-RADS  $\geq 3$ ). Targeted

biopsies detected more cancers with an ISUP grade > 2 than systematic biopsies, but the difference was non-significant; (32.3% vs. 29.9%, p = 0.38; detection ratio: 1.08). As for the detection rate of cancers with an ISUP grade > 3, it was significantly higher with the targeted biopsies (19.9% vs. 15.1%, p = 0.0095; detection ratio: 1.32). The detection rate of clinically significant PCA was higher with a combined approach (systematic biopsies combined with targeted biopsies).

The 4 M study included 626 biopsy-naïve patients. All patients had systematic biopsies and those with a positive MRI (defined by a PIRADS score ≥ 3, 4, 5) had MRI-targeted biopsies. The ratio of targeted vs. systematic biopsies for the detection of cancers with an ISUP grade > 2 was 1.09 [64].

**Indication for MRI prior to biopsy**

MRI can increase the identification of clinically significant PCA and guide prostate biopsies of these lesions. It is prescribed by the specialist prior to any first series of prostate biopsies (figure 1).

It can be discussed after the biopsies in case of PCA that is metastatic from the outset.

If a first series of negative biopsies has been performed without prior MRI and there is still a suspicion of PCA, an MRI should be performed before a new series of prostate biopsies. In the context of initial or repeat biopsies, a normal MRI (PIRADS 1-2) does not formally rule out the existence of clinically significant cancers. The PSA density (PSAd < 0.15) enables the identification of a very low-risk group (AFU biomarkers working group).

**Before the first series of biopsies:** MRI-guided biopsies increase the detection rate of clinically significant cancers with an ISUP grade ≥ 2. The difference from systematic biopsies is not significant but guided biopsies still have the advantage (Strength rating : STRONG).

**In case of a positive MRI,** defined by PIRADS ≥ 3, targeted biopsies combined with systematic biopsies are recommended (Strength rating : STRONG).

**In case of a normal MRI,** when there is a suspicion of cancer, systematic biopsies are still indicated. However, the possibility of delaying biopsies depending on the level of risk (PSAd < 0.15) should be discussed with the patient (Strength rating : WEAK).

**Before the second series of biopsies:** MRI-guided biopsies significantly increase the detection rate of clinically significant cancers with an ISUP grade > 2 (Strength rating : STRONG).

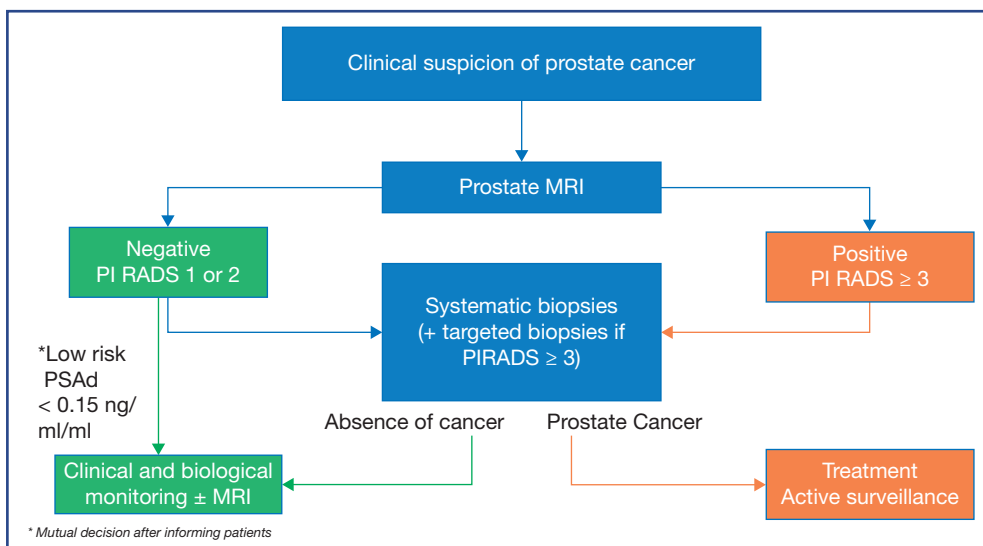
**Biopsy (Table 6)**

**Pre-biopsy precaution**

This step has a dual objective: to inform the patient and reduce the risk of complications. The patient should be informed prior to the biopsies and the objective, methods and possible complications should be specified. Identifying

**Table 6.** Recommendation for prostate biopsy.

	Strength rating
Antibiotic prophylaxis is recommended prior to biopsies	Strong
Analgesia with a periprostatic nerve block is recommended for biopsies	Strong
The standard program for routine biopsy consists of 12 samples	Strong
MRI is recommended prior to diagnostic biopsies	Strong
In case of a positive MRI, defined by PIRADS ≥ 3, targeted biopsies combined with systematic biopsies are recommended.	Strong



**Figure 1.** Pre-biopsy MRI strategy for identifying significant cancers.



risk factors for allergic (latex, Lidocaine®, antiseptics or antibiotics), bleeding (innate or acquired coagulation disorders due to anticoagulant or antiplatelet agents) or infectious (history of prostatitis, symptomatic urinary or genital tract infection or risk factors for resistance to quinolones) complications is based on the interview. It is recommended to eliminate any possible urinary tract infection through a targeted interview. Apart from a clinical situation which may suggest a male urinary tract infection, which should also lead to postponing biopsies, it is not recommended to perform a urine culture before endorectal prostate biopsies [65]. (Expert opinion)

### Managing the risk of haemorrhage

Targeted interviewing is the tool of choice to assess the risk of haemorrhage before an invasive procedure. Current bioassays provide mediocre assessment for the risk of haemorrhage with aspirin, clopidogrel or prasugrel. Routine haemostasis assessment to determine the risk of haemorrhage in patients on aspirin, clopidogrel or prasugrel is not useful. It is recommended to inform patients of the risk of thrombosis and haemorrhage and of the treatment strategy envisaged. When patients provide documents that specify their coronary pathology, type of stent and prescribed treatments, this facilitates the evaluation and allows them to participate in making the decision. Routine prophylactic transfusion of platelet concentrates is not recommended due to a lack of evidence of the efficacy.

Long-term low-dose aspirin is not contraindicated in biopsies (evidence level 2) and can be continued. Prostate biopsy is not recommended while the patient is on clopidogrel or prasugrel. If antiplatelet agents (APA) must be discontinued, no NSAID or LMWH relays are recommended.

The risk of haemorrhage associated with anti-vitamin K anticoagulant treatment can be considered as high.

For the management of direct oral anticoagulants (DAO), prostate biopsies are considered to present an intermediate risk of haemorrhage. It is suggested that the final dose of rivaroxaban, apixaban and edoxaban should be on D-3; the final dose of dabigatran on D-4 if creatinine clearance is more than 50 ml/min and D-5 if creatinine clearance is between 30 and 50 ml/min. Relay anticoagulants and DAO concentration measurements are no longer prescribed, except under special circumstances. Resumption of anticoagulation at a curative dose should be considered as soon as haemostasis permits (24-72 hours), and at a prophylactic dose 6 hours later if prophylaxis for venous thromboembolism is required. [66]

[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1294540/fr/antiagregants-plaquettaires-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hemorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1294540/fr/antiagregants-plaquettaires-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hemorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien)

### Antibiotic prophylaxis

Antibiotic prophylaxis is recommended prior to prostate biopsies. Systemic fluoroquinolones are recommended in a single oral dose, one to two hours before the procedure [67]. In case of allergy, intolerance or resistance to quinolones,

the alternative option is ceftriaxone. Due to a lack of a large-scale comparison between probabilistic antibiotic prophylaxis and that adapted to the results of rectal swab cultures, it is not recommended as a routine procedure [68]. Antibiotic prophylaxis for endocarditis is no longer systematic in urological procedures [69].

There is no indication to routinely treat patients who have had a prostate biopsy with antibiotics for several days [70]. This recommendation concerns prostate biopsies by endorectal route; the perineal route requires specific recommendations.

### Anaesthesia

Local anaesthesia with a 1% lidocaine periprostatic nerve block is recommended [19]. The endorectal ultrasound-guided route with a 22 G needle is the technique of choice. Intrarectal instillation of an anaesthetic gel is less effective than a periprostatic nerve block. Analgesia with EMONO is possible with trained health care personnel and an equipped room in a medicalised setting. A general or locoregional anaesthesia can be administered in certain specific cases: physical or psychological intolerance to the procedure, anal stenosis, a history of anorectal surgery or pathology or a perineal approach.

### Transperineal vs transrectal approach

The importance of transperineal biopsies (TPB) as a new approach for prostate biopsies is growing. Through routine mapping, the number of biopsies is reduced while the same cost-effectiveness in the diagnosis of a clinically significant cancer is maintained. [71] TPB can be performed under local anaesthesia after subcutaneous and periprostatic injection of Bupivacaine, followed by the standard periprostatic nerve block. Fewer biopsies due to better mapping reduce discomfort. [72] TPB avoids rectal flora and the risk of infection is reduced. In a recent meta-analysis, the risk of fever was reduced by two after TPB vs transrectal biopsies [73].

### Biopsy protocol

#### *Initial biopsies: targeted vs. routine*

The recommended standard program includes 12 samples. For each lobe, samples are taken at the medial and lateral level: at the base, the middle and the apex.

In case of a positive MRI, defined by PIRADS  $\geq 3$ , targeted biopsies are combined with systematic biopsies. In case of a normal MRI, the indication for prostate biopsies can be discussed with the patient again after assessment of the individual risk of PCA based on clinical and biological data and risk calculators. A minimum of two targeted biopsies per lesion is emphasized. Increasing the number of targeted biopsies per lesion could improve the detection of clinically significant cancer and grade prediction, especially for small target lesions with a PIRADS score of 3. In these situations, three or four targeted biopsies per lesion may be required to reduce the risk of targeting error [74,75,76].

Ultrasound is the reference examination for performing targeted biopsies of suspicious lesions detected by MRI, either by visual estimation (cognitive fusion) or by MRI-ultrasound image fusion techniques [77-79]. MRI-guided targeted biopsy is technically more difficult and expensive. It requires dedicated interventional MRI, specific equipment, and at present, cannot be offered routinely [80,81].

In metastatic stages with locally advanced cancer that has spread to the entire gland, two samples from each lobe are sufficient (professional agreement).

### 2<sup>nd</sup> series of biopsies

In case of persistent suspicion of PCA after a negative first set of biopsies, a second set of prostate biopsies may be indicated. Biomarkers and nomograms are used to assess risk and improve indications for repeat biopsies. The indications for a second series of biopsies based on the results of the first series are summarized in Table 7. There is no consensus on the best time between biopsy series. Prior to a second series of biopsies, MRI-guided biopsies significantly increase the detection rate of clinically significant cancers with an ISUP grade > 2.

### Saturation biopsies

They are not recommended. Most published studies have included patients with a persistent suspicion of prostate cancer and at least one series of negative biopsies or in the framework of focal therapy protocols. In patients who had a negative first series of biopsies, the detection rate is 36% with a majority having a history of cancer [82]. Their place has declined considerably since the use of MRI and targeted biopsies.

### Seminal vesicle biopsies

Indications for seminal vesicle biopsies have decreased due to the performance of MRI in local assessment. They can be performed in case of an MRI target if the result is likely to modify the therapeutic approach.

### Diagnostic TURP

TURP is not recommended as a diagnostic method for prostate cancer (High level).

**Table 7.** the indications for a second series of biopsies based on the results of the first series.

Results of the first series of biopsies	Second series of biopsies	Strength rating
ASAP	Indicated	Strong
Isolated intraductal carcinoma lesions	Indicated	Strong
Extensive high-grade PIN lesions ( $\geq 3$ biopsies)	Indicated	Strong
Isolated high-grade PIN lesions on one or two biopsies	Not indicated	Strong

ASAP: atypical small acinar proliferation, PIN: prostatic intraepithelial neoplasia

**Table 8.** Post-prostate biopsy complications.

	Reported frequency
Haematospermia	37%
Macroscopic haematuria Haematuria requiring hospitalisation	23% 0.4%
Rectal bleeding	3%
Febrile infections	3%
Epididymitis	0.7%
Acute urinary retention	0.2%
Increase in LUTS*	$\approx 25\%$

\*LUTS: lower urinary tract symptoms.

## Complications

Symptomatic urinary tract infections are the primary reason for hospitalisation after prostate biopsy. The frequency is approximately 5%, with 3% febrile infections [83]. Management is based on parenteral dual antibiotic therapy whereby a third-generation cephalosporin is combined with an aminoglycoside. Hospitalisation should be envisaged. Other complications reported after prostate biopsy are listed in Table 8 [84].

## Histopathology

### Minimum clinical data

Samples (biopsies and surgical specimens) should be sent with serum PSA level, MRI results, previous treatments (radiotherapy, focal therapy, hormonal treatment, etc.), as well as

- for biopsies: the DRE data, the notion of previous biopsies and the results
- for prostatectomy samples: biopsy results, presence of surgical artefacts (capsular incisions).

### Modified Gleason Score

The classification defined by Gleason in 1966 included 5 architectural grades from 1 to 5, the sum of which defined 9 scores from 2 to 10. This system was reviewed at the ISUP (International Society of Urological Pathology) consensus conferences in 2005 and then in 2014 [85].

To improve reproducibility and for optimal correlation with current prognostic data, in 2005, it was recommended to discontinue using a score of 2 (1+1) and to avoid scores of 3 and 4. The definition of grade 4, limited in the initial system to fused glands, was extended to small malformed glands with poorly visible light, cribriform lesions (initially classified as grade 3), and glomeruloid lesions.

This classification still had several shortcomings. First of all, almost all prostate cancers that are currently diagnosed

**Table 9.** ISUP grade 2016.

<b>Grade 1</b>	Former Gleason score 6 (3+3)
<b>Grade 2</b>	Gleason score of 7 (mainly 3)
<b>Grade 3</b>	Gleason score of 7 (mainly 4)
<b>Grade 4</b>	Gleason score of 8 (4+4, 3+5, or 5+3)
<b>Grade 5</b>	Gleason score of 9 or 10

have a minimum score of 6, which corresponds to very well-differentiated cancers. This makes it difficult for patients to understand that they have indolent cancer when they have a median score on the Gleason scale. Moreover, strictly speaking, the Gleason score does not differentiate between scores of 7 (mainly 3) and 7 (mainly 4).

Therefore, a new classification was suggested by the ISUP [85], with the following prognostic groups (Table 9):

The prognostic value of this classification in 5 groups was validated retrospectively by multicentric studies [86]. It is recommended to use this new classification, by first mentioning in parentheses the corresponding Gleason score. The association of the grades on biopsies and surgical specimens was recently specified [87]. It was shown that the cribriform architecture is associated with a poor prognosis in relation to the other forms of grade 4 [88].

### Histopathology of biopsies (Tables 10, 11)

Many biomarkers have been developed to improve stratification on biopsy material. The tissue tests that are available on the market are summarised in Table 12. Despite their undeniable potential value, these tests have limitations. Prior to any recommendations for clinical practice, they

**Table 10.** Management of biopsies.

<b>By the urologist</b>	Biopsies transmitted either by vials filled with a fixative, or in cassettes Vials or cassettes identified by site At least 1 vial per sextant Targeted biopsies and sextant biopsies should be separated
	<b>Clinical information:</b> PSA, DRE data, MRI results if any, prior treatments (radiotherapy, HIFU, hormonal treatment, 5-alpha reductase inhibitors), notion of prior biopsies and results
<b>By the anatomical pathologist</b>	Not more than 3 biopsies per cassette At least three section levels HES (Hematoxyline, Eosine, Safran) staining In case of doubt concerning the tumour site, immunohistochemical examination with an anti-basal cell antibody and an anti-tumour cell antibody (P504S), if possible in a cocktail

should be evaluated prospectively within the current context of support by MRI. They are currently undergoing evaluation (AFU biomarker working group)

**Table 11.** Results: essential data in the report for each biopsy with precision of the location.

<b>In case of cancer</b>	Biopsy length Cancer length <sup>2</sup> Histological type (acinar, ductal or other) Grading group, specifying the predominant grade <sup>1-4-6</sup> Specify whether <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extracapsular spread</li> <li>• Perineural infiltration</li> <li>• Vascular invasion</li> <li>• Intraductal component<sup>3</sup></li> </ul>
<b>In case of absence of cancer</b>	Biopsy length Specify whether <ul style="list-style-type: none"> <li>• High-grade PIN<sup>5</sup></li> <li>• ASAP-type atypical site</li> <li>• Marked or granulomatous prostatitis</li> </ul>

1. For systematic biopsies, the ISUP grade should be specified for each biopsy and it is not recommended to calculate a mean.
2. For systematic biopsies, the tumour length calculated by including the intermediate healthy tissue between the tumour sites (in relation to the addition of the length of the tumour sites) is more correlated to the tumour volume for prostatectomy specimens [89].
3. Intraductal carcinoma is an intraductal tumour proliferation that, in all likelihood, corresponds with colonisation of the prostatic ducts by an invasive adenocarcinoma located close by. The presence of an intraductal component does not modify the ISUP tumour score, but is rather associated with unfavourable pathological characteristics, and is an additional factor of poor prognosis independent of the other parameters, regardless of the treatment. In addition, intraductal carcinoma is associated with a high level of genomic alterations, especially related to DNA repair genes. It is imperative to note this aspect in reports, and it is a contraindication for active surveillance. On biopsies, in most cases the intraductal component is associated with an infiltration, but on rare occasions appears in an isolated form. In that case, it is recommended to either treat the patient or to immediately repeat the biopsies [90].
4. On biopsies, the ISUP group (formerly, the Gleason score) is obtained by taking into consideration the grade that is most **represented** and the **highest** grade, regardless of the percentage. In case of a grade 3 that is very much in the minority (< 5%), it is not calculated in the score. It is also recommended to specify the high grade percentage although the feasibility is limited by the size of the site.
5. In case of high-grade PIN or a suspicious site, immunohistochemical analysis and double reading are recommended. It can be difficult to distinguish high-grade PIN lesions from intraductal carcinoma, in which case the term « atypical intraductal proliferation » can be used, and should prompt a repeat biopsy if the lesion is isolated [91].
6. However, it is not clear whether the rule of an ISUP grade for each biopsy should also apply to targeted biopsies, since biopsies from the same target clearly concern a single tumour [92]

**Table 12.** Tissue biomarkers for use in biopsies.

Biomarker	Description	Potential use	Inclusion of MRI in the assessment
Oncotype DX (GPS)	Molecular signature of 17 genes (12 target genes)	AS selection Prognosis after RP	Yes
Prolaris (CCP - cell cycle progression)	Molecular signature of 46 genes (31 target genes)	Prognosis after RP and radiotherapy	No
Decipher	Molecular signature of 22 genes	Prognosis after RP and radiotherapy	No
ProMark	Expression of 8 proteins evaluated by image analysis	Prognosis after RP	No

**Post-prostatectomy anatomical pathology**

*Prostate (Tables 13, 14)*

**Table 13.** Management of prostatectomy specimens [93].

<b>By the urologist</b>	Surgical specimen transmitted either fixed in a container with 4% formol (volume of the specimen X 10), or immediately when it is fresh (for extemporaneous examination or the tumour bank)
	<b>Clinical information:</b> PSA, DRE data, MRI results if any, prior treatments (radiotherapy, HIFU, hormonal treatment, 5-alpha reductase inhibitors), results of biopsies or TURP, presence of surgical artefacts (capsular incisions)
<b>By the anatomical pathologist</b>	<p>Weigh the specimen (without the seminal vesicles)                      Measure in 3 dimensions                      Stain the specimen                      Remove after at least 48 hours of fixation                      Specify the methods of inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in case of total inclusion (recommended) use the Stanford protocol: isolation and sagittal sections of the apex, neck and base, since the remainder of the specimen is in cross sections (included in quadrants or large cassettes)</li> <li>In case of partial inclusion, use a clearly detailed protocol with total sampling of the posterior section, from the apex to the base</li> </ul> <p>In case of pT0 on the initial evaluation: review the diagnostic biopsies, take a total sample in case of partial inclusion, immunohistochemical examination on suspicious atypical sites, cut inclusion blocks again, return the blocks, DNA analysis to exclude any identity error between biopsies and the prostatectomy</p>

**Lymphadenectomy [97]**

**Management:** Pathologists are advised to include either the entire excision product (lymph nodes and adipose tissue) or all macroscopically identifiable lymph nodes.

**Table 14.** Results: essential data in the prostatectomy report.

<p>Weight, size, inclusion method                      Location of the tumour site/sites                      Evaluation of the tumour volume [94] (without a specified method, the simplest being the measurement of the major axis of each site)</p> <p>Grading group (formerly, the Gleason score) (for each site)<sup>1</sup>, specifying the % for each grade (and if necessary, the notion of a tertiary component)</p> <p>In the event of extraprostatic extension[95]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Specify the location(s)</li> <li>Quantify (without a specific method, the simplest being the radial measurement in mm)</li> </ul> <p>pTNM stage (2016)                      Specify whether</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perineural infiltration (optional)</li> <li>Vascular invasion [95]</li> </ul> <p>Status of the resection margins<sup>2</sup> [96]: if positive, specify</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The location(s)</li> <li>Quantify (main axis in mm)</li> </ul>
---

1: The ISUP group for prostatectomies is established by taking into account the most **represented** grade and the **highest** grade if it **corresponds to at least 5% of the site**. If the site consists of 3 grades (3, 4, and 5), and grade 5 corresponds to less than 5% of the site, it should be mentioned as a tertiary grade, but not included in the calculation. In case of a very small minority in grade 3 (< 5%), it is not taken into account [87].

2: There is no consensus on the reporting of non-tumour glandular tissue incisions and the accuracy of the Gleason score at the margin.

**Pathology results:** specify the number of lymph nodes harvested, the number of metastatic lymph nodes, and the maximum diameter of the largest metastasis

**Post-treatment anatomical pathology (Table 15)**

**Radiotherapy**

Radiotherapy induces changes in tumour and non-tumour tissue, such as cytoplasmic vacuolisation, increased nucleus

**Table 15.** Pathological analysis after treatment.

Treatment	Diagnostic criteria		ISUP grade
	Morphological	P63/p504	
Radiotherapy	Variable	Maintained	Variable
Focal therapies	Unmodified	Maintained	Yes
5-alpha-reductase inhibitors	Unmodified	Maintained	Yes
Hormonal treatment	Modified	Maintained	No

size, and architectural alterations. These changes may be associated with a decrease in size or the disappearance of nucleoli in cancer cells, making it more difficult to diagnose tumour sites. Radiotherapy, like the other treatments, does not affect p63/p504 immunolabelling, which makes it possible to rectify the diagnosis if necessary. The effects of treatment should be assessed in non-tumour tissue, and theoretically the ISUP grade is only feasible for tumour sites where changes related to radiotherapy are minimal [98]. Since radiotherapy is not likely to artificially lower the ISUP grade, in case it is low (1 or 2) it is perfectly permissible to specify it.

#### *Focal therapies*

First of all, these treatments induce coagulative necrosis, and then fibrosis sites, but the glandular architecture of the residual tissue remains intact and if the tumour sites persist, it is theoretically possible to establish an ISUP grade [98].

#### *Hormonal treatment*

Prolonged administration of 5-alpha reductase inhibitors has been shown not to alter glandular architecture, which makes it possible to establish an ISUP grade [99]. Androgen deprivation treatments or new generation hormone therapies can induce a loss of glandular architecture and an overestimation of the ISUP grade, without modifying p63/p504 immunolabelling. Therefore, almost without exception, it is not recommended to assign an ISUP grade after hormonal therapy [100].

#### *Biopsies of metastases, Liquid biopsies and CTC*

Biopsies at metastatic sites are performed under two types of circumstances: in cases of doubt concerning the diagnosis (low PSA levels and/or visceral metastasis) or when additional tumour material is required for molecular analysis as part of testing prior to targeted therapy. In the first case, the tumour is frequently undifferentiated and an immunohistochemical analysis is often required to confirm the prostatic origin and/or to identify neuroendocrine differentiation [101].

The use of fluid biopsies and the detection of circulating tumour cells (CTC), remain in the field of research at present and are not yet performed in clinical practice.

## Staging

### Classifications

#### TNM

#### *2016 TNM Classification (Table 16):*

**Table 16.** 2016 TNM Classification.

<b>T Primary tumour</b>	T0: no evidence of primary tumour
	T1: clinically inapparent tumour (that is not palpable) <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a: tumour is found in less than 5% of the resected tissue with an ISUP grade of 1 or no grade 4 or 5</li> <li>• T1b: tumour is found in more than 5% of the resected tissue or an ISUP grade <math>\geq 2</math> or the presence of grade 4 or 5</li> <li>• T1c: tumour is found on prostate biopsy done for an increase in PSA level</li> </ul>
	T2: tumour confined within prostate <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a: tumour involves one half of one lobe or less</li> <li>• T2b: tumour involves more than one half of one lobe but not both lobes</li> <li>• T2c: tumour involves both lobes</li> </ul>
	T3: tumour extends through the prostatic capsule <ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a: extraprostatic extension (unilateral or bilateral)</li> <li>• T3b: tumour extends to the seminal vesicles (unilateral or bilateral)</li> </ul>
<b>N Regional lymph nodes</b>	Nx: regional lymph nodes cannot be assessed
	N0: no regional lymph node metastasis
	N1: regional lymph node metastasis
	N1 mi: lymph node metastasis $\leq 0.2$ cm (optional)
<b>M Distant metastases</b>	Mx: distant metastases not assessed
	M0: no distant metastasis
	M1: distant metastases <ul style="list-style-type: none"> <li>• M1a: metastasis in non-regional lymph nodes</li> <li>• M1b: metastasis in bone(s)</li> <li>• M1c: metastasis in other sites with or without bone involvement</li> </ul>

**Pathological classification (pTNM) (Table 17):****Table 17.** 2016 pTNM staging (AJCC 8<sup>th</sup> edition)\*.

pT0: no tumour identified after radical prostatectomy
pT2: tumour confined within prostate
pT3: tumour extends outside the prostate pT3a: extraprostatic extension (unilateral or bilateral) including the bladder neck ** pT3b: extension (unilateral or bilateral) to the seminal vesicles
pT4: extension to structures other than the seminal vesicles (external sphincter, rectum, the levator ani muscle or the pelvic wall)
R: residual postoperative tumour or surgical margins Rx: margins not assessed R0: negative margins R1: positive margins

\*: no pT1 stage

\*\*: invasion of thick smooth muscle bundles

**D'AMICO (Table 18)****Table 18.** D'AMICO Classification.

<b>Low risk</b>	PSA ≤ at 10 ng/ml, and ISUP grade of 1, and clinical stage T1c or T2a
<b>Intermediate risk</b>	PSA between 10 and 20 ng/ml, or score of 2 or 3, or clinical stage T2b
<b>High risk</b>	PSA > 20 ng/ml, or ISUP grade > 3, or clinical stage T2c

**CAPRA**

The Capra (Cancer of the Prostate Risk Assessment) Score, developed by the University of San Francisco, is used to predict the risk of recurrence after treatment, development of metastases and specific mortality. This score is based on age, PSA value, tumour stage on DRE, primary and secondary Gleason scores, and the percentage of positive biopsies. Each of the parameters is associated with a value ranging from 0 to 4, the sum (between 0 and 10) of which corresponds to the total score. A Capra score of 0 to 2 corresponds to a low risk; 3 to 5 to an intermediate risk; and more than or equal to 6, to a high risk. The predictive performance could be better than the D'Amico classification [102].

**Staging****Local****Digital rectal examination (DRE)**

DRE is recommended along with a total PSA test for the diagnosis of PCA. In some cases, it can detect clinically

significant tumours with a non-suspicious PSA level or aggressive cancers with low PSA expression. DRE data, especially for locally advanced tumours (≥ cT3), are associated with an increase in the risk of progression after local treatment. A suspicious DRE is an independent risk factor for mortality in prostate cancer. Through a DRE, the possibilities of ablation for locally advanced stages can be evaluated if surgical management is envisaged [103].

**Markers**

PSA is correlated with tumour stage, locoregional and distant metastasis. However, there is no direct correlation between the PSA alone and the pT stage. A combination of the total PSA value, the DRE results, and the ISUP biopsy score improves the prediction of pT stage and lymph node spread [104]. A suspicious total PSA level is an independent risk factor for mortality in prostate cancer [103].

**Biopsy data**

The number of positive biopsies correlates with the risk of positive margins, extraprostatic extension and SV involvement [104]. There is a distinction within the D'Amico intermediate risk group between tumours with an ISUP grade of 2 with less than 50% positive biopsies (favourable) and tumours with an ISUP grade of 3 and/or more than 50% positive biopsies (unfavourable) [105].

In patients with a positive MRI followed by targeted biopsies, use of the imaging and targeted biopsy data improves the prediction of the risk of extraprostatic extension. Through a nomogram that includes MRI data (MRI clinical stage and maximum diameter of the lesion), biological data (PSA levels) and histological data from routine and targeted biopsies, the risk of extracapsular spread and spread to the seminal vesicles can be predicted [106].

**Imaging**

MRI is the standard test for local staging of PCA. Staging is done at the same time as screening. The results of the meta-analysis by Rooij et al [107] showed sensitivity and specificity respectively for the detection of T3a, T3b and any T3 stage of 0.57 (95% CI: 0.49-0.64), 0.91 (95% CI: 0.88-0.93), 0.58 (95% CI: 0.47-0.68), 0.96 (95% CI: 0.95-0.97), 0.61 (95% CI: 0.54-0.67) and 0.88 (95% CI: 0.85-0.91). MRI does not detect microscopic spreading and its performance increases with the radial measurement of the spread, with a sensitivity ranging from 14 to 100% for < 1 mm and > 3 mm spreads [108]. Multiparametric imaging (perfusion and diffusion sequences) increases the performance of the examination (sensitivity: 89% and specificity: 92%) and inter-observer reproducibility [109, 110]. The examination is best at 3T with performance ranging from 67 to 93%. Inter-reader variability is high (kappa from 0.41 to 0.68) [109]. Combining MRI with clinical data increases the prediction of extraprostatic extension [111].

**Lymph node****Markers and biopsy data**

The number of positive biopsies and the percentage of tumour invasion in the biopsies are independent predictors

of lymph node involvement [104]. The ISUP biopsy score is also a powerful predictor with an Odds Ratio of 3 for ISUP grades of 5 compared to ISUP grades of 4 (95% CI 1.3-7.6).

Total PSA combined with the clinical stage and the ISUP biopsy score can predict the risk of lymph node spread using the Partin, Briganti, Roach, and Gandaglia tables [104,112,113].

### *Imaging*

#### CT scan

A CT scan is useless if prostate MRI with lymph node acquisition is available. It remains indicated if MRI is contraindicated [114].

#### MRI

The main semiological criteria are the same as for a CT scan with a sensitivity of 39% and a specificity of 82% [114]. The main criteria are size (8 mm for obturator lymph nodes, 10 mm for sublumbar) and shape (round rather than oval). Microscopic invasions are undetectable. Through a nomogram that combines MRI data (MRI clinical stage and maximum diameter of the lesion), biological data (PSA levels) and histological data from routine and targeted biopsies, the risk of lymph node spread can be predicted and can prevent up to 60% of the lymphadenectomies [113].

#### Positron Emission Tomography (PET/CT)

FDG (18F-Fluoro-Deoxy-Glucose) PET scan: is not indicated for lymph node assessment due to low glucose metabolism in prostate cancer.

Choline PET/CT: choline can be marked either with 18F or 11C: only the 18F-Choline is available in France. The role remains limited in primary staging due to very moderate sensitivity. Analysis of metastatic pelvic lymph nodes shows that the sensitivity and specificity of Choline PET/CT ranges from 42% to 56% and 94% to 99%, respectively [115]. There is a risk of false negatives for nodes < 5 mm.

Choline PET/CT coupled with MRI: improves the diagnostic performances of MRI for pelvic lymph nodes by detecting more pathological nodes than MRI alone, compared to histology [116-118]. There are no validated results in favour of PET/MRI versus PET-CT plus mpMRI alone, neither for diagnosing lesions nor for patient outcomes and survival.

PET scans with PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) ligands labelled with Gallium 68 (68Ga-PSMA-11) or Fluorine 18 (to obtain a marketable form): 18FDCFPyl-PSMA; 18F-DFCBC-PSMA; 18F-PSMA-1007). PSMA-PET provides the best results for pre-surgical lymph node staging compared to all other imaging techniques.

Retrospective studies show a higher sensitivity than Choline for the detection of lymph node metastases and distant metastases, particularly in patients with low PSA levels [119,120]. The lymph node positivity rate for PSMA-PET in pre-therapy is 40% [121]. The metastatic lymph node detection sensitivity per patient ranges from 33% to 91% and the specificity from 67% to 100%, [122].

PSMA-PET detects smaller metastases than Choline PET/CT. The 90% and 50% detection probabilities for choline

correspond to a metastasis size of 7.4 mm and 3.3 mm (minor axis) respectively, versus 4.9 mm and 2.3 mm (minor axis) for PSMA [123].

In a randomised study (proPSMA) [124], the performance of PSMA-PET was compared with that of a CT scan and a bone scintigraphy in the staging of high-risk cancers. PSMA-PET had a 27% higher area under the curve than conventional imaging (92% vs. 65%), which reflects significantly higher sensitivity (85% vs. 38%) and specificity (98% vs. 31%). PSMA-PET detected pelvic lymph node involvement in 20.3% of the cases, whereas this was detected in only 8.6% of the cases with conventional imaging. The oncological impact of using PSMA-PET in this context remains unproven. The same is true for the equivalence of Choline PET/CT in this indication.

### *Lymphadenectomy*

In prostate cancer, lymphadenectomy improves lymph node staging in intermediate- and high-risk patients [19]. It is considered to be the reference method of lymph node staging. When indicated, it is recommended during radical prostatectomy. Staging lymphadenectomy alone is indicated only if the results alter management. Extemporaneous examination is no longer recommended. The sentinel node technique (removal of the first lymph nodes that drain the prostate) is not easily accessible, and remains under evaluation [125-127].

### **Metastatic**

#### *Biology*

Total PSA is correlated with the risk of metastasis, especially above 20 ng/ml [19].

#### *Imaging*

#### 99m Tc-Bone scan

The sensitivity and specificity of scintigraphies have reached more than 90-95% since the appearance of hybrid cameras, which make it possible to perform tomoscintigraphies (SPECT or Single Photon Emission Computed Tomography) coupled with a bone CT scan. The sensitivity of bone scintigraphy mainly depends on the PSA level. It has a high level of metastases detection as of a PSA threshold > 20 ng/ml. It is the reference examination for the diagnosis of bone metastases. It is indicated in patients at high risk by the D'Amico classification and intermediate risk in case of a majority of grade 4. It is not indicated in low-risk patients [19]. It is recommended for symptomatic patients regardless of the PSA levels.

#### Whole body MRI

Whole body diffusion-weighted MRI allows a global evaluation of the skeleton and lymph node chains without irradiation or contrast product [128]. The performance is superior to scintigraphy coupled with standard radiography for identifying bone metastases and is identical to a CT scan for lymph node evaluation [128,129]. A meta-analysis showed that whole body diffusion-weighted MRI was superior to a PET-CT scan for detecting bone lesions but with a lower specificity [130].

**CT scan**

In case of a locally advanced disease or lymph node or bone metastases, the thoraco-abdomino-pelvic CT scan remains useful to detect visceral metastases.[103]

**Positron Emission Tomography with 18F-choline or sodium fluoride**

Choline PET/CT detects infra-radiological (intramedullary) bone lesions early and with a higher specificity, especially for low PSA levels < 10 ng/ml. It is more sensitive and above all, more specific than bone scintigraphy and MRI for early detection of bone lesions [131].

Sodium fluoride (FNa) PET is an examination performed with a special bone tracer with sensitivity and specificity equivalent to bone scintigraphy coupled with SPECT. This examination, which is much more expensive, is less specific than Choline PET/CT and does not detect extra-osseous metastases.

**Positron Emission Tomography with 68Ga-PSMA**

Retrospective studies evaluate the performance of PSMA-PET versus bone scintigraphy [132,133] or versus low-dose PET [134] or Choline PET/CT [135]. These studies regroup patients undergoing their first evaluation and in relapse. All results were consistent, and showed an improvement in the detection of distant metastases. Many of these studies did not routinely have histological confirmation. The PSMA-PET tracer capture of bone metastases was more intense than that of choline [135], with more lesions observed with PSMA and classification in the oligometastatic stage sometimes modified [135].

In the proPSMA study, extra-pelvic lymph nodes were detected by PSMA-PET in 9% of the patients (compared to 4.6% with CT scan) and bone metastases in 10% of the cases, a figure generally similar to that of bone scintigraphy. On the other hand, in the same patient, it often revealed more bone lesions than scintigraphy [124].

The initial therapeutic plan was modified, with a shift from a curative to a palliative approach in 7.9% of the cases with the conventional assessment compared to 13.5% of the cases with PSMA-PET. The clinical impact of these therapeutic changes was not evaluated. In particular, there is no mention of whether local treatment was withheld in the presence of distant lesions.

**Staging summary (Table 19)**

**Table 19.** Local, lymph node and metastatic staging.

		Strength rating
<b>Low-risk patients</b>	Prostate and pelvic MRI* No additional assessment	Strong
<b>Intermediate-risk patients</b>	Prostate and pelvic MRI* Bone SPECT (if ISUP ≥ 3)	Strong
<b>High-risk patients - Standard assessment</b>	Prostate and pelvic MRI* Bone SPECT + CT scan	Strong

		Strength rating
<b>High-risk patients - Optional assessment</b>	Metabolic imaging can be performed in addition to the standard assessment.	<b>Weak</b>
	PSMA-PET is superior to bone scintigraphy combined with CT scan for detecting lymph node and distant metastases	<b>Strong</b>
	In the absence of PSMA-PET, Choline PET/CT can be considered in the staging of high-risk cancers, without any formal proof of superiority compared to conventional imaging**	<b>Weak</b>

\*(performed before biopsies)

\*\*PSMA-PET is still by named-patient access in the assessment of biochemical recurrence

**Therapeutic methods**

**Watchful waiting**

Watchful waiting (WW) consists of providing follow-up for patients with PCA and palliative treatment only for those who become symptomatic or metastatic. It is intended for patients with PCA that is initially localised and who have a limited life expectancy due to their associated pathologies. It should be distinguished from active surveillance.

In case of multiple pathologies, regardless of the grade of the localised tumour, the risk of dying from a cause other than PCA is much higher than the specific PCA mortality risk in 5 and 10 years, at any age [136]. In the SPCAG4 trial, in a population of patients under 75 years of age with a life expectancy of more than 10 years managed by observation or radical prostatectomy, the benefit of prostatectomy in disease-specific survival was observed in patients over 65 years of age at the last update with a median follow-up of 23 years [137]. In the PIVOT trial (367 patients who were monitored vs 364 who underwent surgery) the overall survival benefit associated with radical prostatectomy was only observed in the last update for patients with a median follow-up of 18.6 years [138]. The expected benefit of local treatment for localised PCA is only envisaged after 10 years of survival and it is considered non-significant in patients with a limited life expectancy (Table 20).

**Active surveillance**

**Rationale**

In contrast to watchful waiting, active surveillance (AS) is a curative treatment option that shifts the possible timing



**Table 20.** randomised trials comparing local treatment to monitoring for localised PCA.

	Median follow-up (years)	Number of patients	Groups	Risk	Mortality Overall (%)	Mortality by cancer (%)
SPCAG-4 Bill-Axelsson 2018	23.6	695	Surgery vs WW	Low Intermediate	71.9 vs 83.8	19.6 vs 31.3
PIVOT Wilt 2020	18.6	713	Surgery vs WW	Low Intermediate	68 vs 73	NA
ProtecT Neal 2020	7.6	1,643	Surgery vs radiotherapy vs active surveillance	Low Intermediate	10 vs 10 vs 11	0.92 vs 0.75 vs 1.5

of treatment while remaining within the window of disease curability. The validity of this approach has been confirmed by several prospective series, some of which now have a long follow-up. The ProtecT group study [139,140] is the only study that directly compared surgery, radiotherapy and active surveillance. From 1999 to 2009, 82,429 men had PSA testing as part of a screening program. Prostate cancer was diagnosed in 2,264 patients, and 1,643 patients agreed to be randomly assigned to either surgery, radiotherapy (combined with 3-6 months of HT) or AS. The characteristics of the population were as follows: mean age: 62 years; median PSA: 4.6 ng/ml; ISUP 1: 77%; T1c: 76%, with no difference between the three groups. It should be noted that more than 20% of the patients had an ISUP of 2 or 3 and 2% had an ISUP  $\geq$  4. There was no difference in disease-specific mortality or overall mortality in 10 years but a significant difference between AS and surgery/radiotherapy for the risk of clinical progression or metastases. The methods of AS were questionable in this trial. There was no difference between the three approaches in terms of overall quality of life, anxiety and depression. The 2020 update reported a disease-specific survival benefit of radical treatment over surveillance (specific mortality of 0.67-0.73% versus 1.85%), but with no significant difference ( $p = 0.08$ ) [141].

## Selection criteria

### *Clinical, biological and pathological criteria*

The criteria for selecting patients eligible for active surveillance vary from study to study (Table 21). They are based on clinical examination, total PSA, the ISUP grade and the tumour burden on the biopsies (number of positive biopsies, percentage of invasion per core). PSA density is also used, notably in the European PRIAS trial. The aim of these criteria is to best select the low-risk population without drastically restricting the number of eligible patients. At present, there is no prospective comparison of the different criteria. European recommendations consider as eligible for active surveillance very low-risk prostate cancers as defined by the Johns Hopkins Hospital criteria: PSA density < 10, ISUP 1, 1 to 2 positive biopsies with less than 50% invasion of the cores [142]. Nevertheless, the other (less restrictive) low-risk

criteria are relevant because they have demonstrated oncological safety in large studies.

### *MRI*

These criteria were evaluated before the era of pre-biopsy MRI. MRI and targeted biopsies should be performed systematically and the results taken into account before inclusion in active surveillance. MRI can improve the pathological evaluation of cancer, particularly when targeted biopsies are used, and it significantly limits the risk of initial prognostic misclassification. The inclusion of MRI and targeted biopsies improves the selection of low-risk patients without restricting the eligible population [143,144].

### *Biomarkers*

Biomarkers (PCAA3, kallikreins and PHI) and genomic scores as selection tools do not yet have a place in current clinical practice despite their potential usefulness.

### *Reclassification biopsies*

Some AS protocols call for immediate confirmatory biopsies, with a risk of reclassification in 20-30% of the cases. In the era of MRI, immediate confirmatory biopsies should not be systematic if there is adequate initial evaluation (pre-biopsy MRI followed by systematic and targeted biopsies in case of a positive MRI) and if the different criteria for low cancer risk are consistent.

## Surveillance modalities

The modalities of active surveillance also vary from one series to another. They systematically include regular monitoring of the PSA (every 3 to 6 months, with calculation of the doubling time) and a DRE every 6 to 12 months. The place of MRI in the follow-up of these patients is being evaluated, and could prevent unnecessary biopsies [145,146]. MRI should be repeated regularly. MRI progression criteria have been described with a specific Likert scale [147]. A progression in the PIRADS score or tumour size (Likert 4) or stage (Likert 5) should justify control biopsies. Lesion stability or a normal MRI (Likert 1-3) could delay control biopsies if other criteria are stable.

**Table 21.** Published active surveillance protocols.

	N	Cohort	Inclusion criteria	Monitoring	Progression	Follow-up
University of Toronto	993	Monocentric	ISUP 1 and PSA < 10 or ISUP 2 and PSA < 20 and LE < 10 years	DRE+PSA/3 mos. for 2 years, then /6 mos. Biopsy at 1 year then /3-4 years	PSADT < 3 years (until 2009) ISUP 2 Clinical	6.4 years (0.2-19.8)
UCSF	321	Monocentric	T1-T2 PSA < 10 ISUP 1 < 33% +biopsies	DRE+PSA /3-6 mos. Biopsy /1-2 years	PSAV > 0.75 ISUP 2	3.6 years
PRIAS	2,494	Multicentric	T1-T2 PSA < 10 PSAD < 0.2 ISUP 1 1-2 +biopsies	DRE+PSA/3 mos. for 2 years, then /6 mos. Biopsy 1-4-7 years	PSADT < 3 years ISUP 2 Progression on biopsy	1.6 years
Göteborg	341	Monocentric	T1 ISUP 1 PSA < 10*	DRE+PSA /3-6 mos. Biopsy in 3 years	PSA ISUP 2 Progression on biopsy	6 years
Beaumont Hospital	80	Monocentric	T1 ISUP 1 PSA < 10 1-2 +biopsies < 50%/biopsy	DRE+PSA/3 mos. for 1 year then /4 mos. for 2 years then /6 mos. 6mo MRI Biopsy 1-3-6 years	PSADT < 3 years ISUP 2 Progression on biopsy Clinical	3.1 years
University of Miami	230	Monocentric	T1-T2 ISUP 1 PSA < 10 1-2 +biopsies < 20%/biopsy	DRE+PSA/3-4 mos. for 2 years then /6 mos. Biopsy /1 year	ISUP 2 Progression on biopsy	2.7 years
Royal Marsden Hospital	471	Monocentric	T1-T2 PSA < 15 < 50% / biopsies ISUP 1 OR ISUP 2 if > 65 years	DRE+PSA/3 mos. for 1 year then /4 mos. for 1 year then /6 mos. Biopsy 1-3-5 years	PSAV > 1 ISUP 2 Progression on biopsy	5.7 years
Johns Hopkins University	1,818	Monocentric	T1 PSAD < 0.15 ISUP 1 1-2 +biopsies < 50% / biopsy	DRE+PSA /6 mos. Biopsy /1 year	ISUP 2 Progression on biopsy	5 years
REDEEM	155	Multicentric	T1-T2 ISUP 1 PSA < 11 1-3 +biopsies < 50% / biopsy	PSA/3 mos. for 1 year then /6 mos. DRE 18 mos.-3 yrs. Biopsy 18 mos.-3 yrs.	ISUP 2 Progression on biopsy	2.7 years

\* but also 92 intermediate risk cases and 6 high risk cases included

LE: life expectancy

PSAD: PSA density; PSADT: PSA doubling time; PSAV: PSA velocity

DRE: digital rectal examination

The first control biopsies are scheduled at 12 months and must be preceded by an MRI. These biopsies are carried out in a systematic and targeted manner in case of a positive MRI. The frequency of subsequent biopsies should be adapted to the risk profile of each patient. After two

years of follow-up, the ASIST study highlighted that targeted control biopsies on MRI lesions significantly reduced the risk of secondary progression and therefore, failure of active surveillance [148]. Saturation biopsies are not indicated [149].

## Indication for deferred treatment

Worsening of any of the surveillance criteria should prompt consideration of active treatment (Table 21). By consensus, the criterion for progression is a Gleason score of 4. Isolated increases in PSA or the volume of ISUP grade 1 cancers do not indicate automatic discontinuation of surveillance [150].

The rates of secondary treatment differ according to the criteria used to define progression. For example, the Johns Hopkins University team showed that the rate of progression was 9 per 100 patients per year of follow-up when all biopsy parameters and the PSA doubling rate were considered as progression criteria, with only 4 per 100 patients per year of follow-up when only the occurrence of grade 4 was considered [151]. The risk of cancer or metastases was evaluated at less than 1% with a median follow-up of 5 years [152].

## Long-term oncological outcomes

Oncological outcomes (rate of deferred treatment, survival) from the major international series are indicated

in Table 22. The longest median follow-up was 6.4 years (Toronto series) with less than 3% progression to a metastatic disease. The likelihood of a patient remaining under surveillance in 5 years varied between 59% and 67% [153-162]. The median period before deferred treatment was 1.2 to 3 years. The rate of progression on follow-up biopsies was approximately 25-35%, which is comparable to the unfavourable pathological criteria reported on the prostatectomy specimens of patients who finally underwent surgery [153-162]. Comparative matching series suggested that there was no significant difference between specimens from radical prostatectomy performed at diagnosis and those performed after a period of monitoring [163-165]. The impact of secondary chemoprevention has not been proven [166,167]. A prospective randomised trial showed a benefit of daily dutasteride on the rate of biopsy reclassification in 3 years (hazard ratio: 0.62; CI: 0.43-0.89) [168]. However, no difference in survival was reported and follow-up was short.

The recommendations for active surveillance are summarized in Table 23. A summary of the AS protocol suggested by the CCAFU is presented in Figure 2.

**Table 22.** Results from the various published studies.

	Rate of deferred treatment	Disease-specific survival	Overall survival	Reasons for discontinuing monitoring	Lost to follow-up
University of Toronto	27%	10 years: 98%	10 years: 80%	PSADT 44% ISUP 2: 35% Patient 6% Biopsy 5%	2.5%
UCSF	24%	100%	10 years: 98%	PSAV 31% ISUP 2: 40% Patient 29%	NR
PRIAS	21%	100%	4 years: 86.5%	PSADT 21% ISUP 2: 41% Patient 9% Biopsy 38%	1.7%
Göteborg	37%	5 years: 100%	10 years: 81%	PSA 28% ISUP 2 /Biopsy 47% Patient 5%	NR
Beaumont Hospital	42.5%	100%	NR	PSA 18% ISUP 2 /Biopsy 68% MRI 12%	NR
University of Miami	14%	NR	NR	NR	NR
Royal Marsden Hospital	31%	8 years: 98%	8 years: 91%	PSAV 41% ISUP 2 /Biopsy 30% Patient 29%	NR
Johns Hopkins University	48%	100%	99%	ISUP 2: 45% Biopsy 55%	10.7%
REDEEM	12%	NR	NR	NR	NR

NR: not reported

**Table 23.** Recommendations for AS.

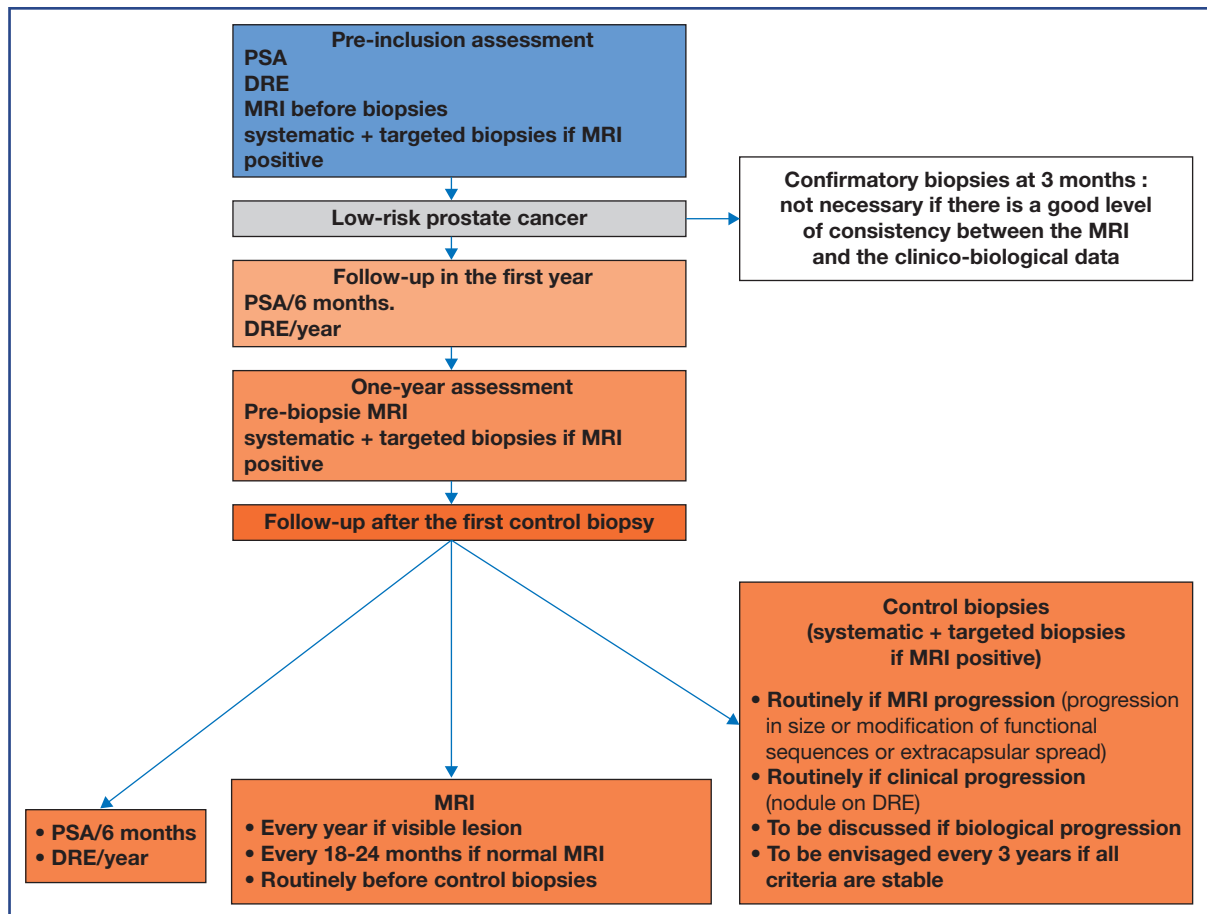
	Strength rating
Inclusion criteria are based on digital rectal examination data, the PSA, the MRI and the biopsy data (routine +/- targeted)	<b>Strong</b>
There should be an MRI followed by targeted biopsies: - Before the diagnostic biopsies - Before the control biopsies	<b>Strong</b>
MRI followed by targeted biopsies reduces the risk of reclassification of the initial biopsy and the risk of failure of AS	<b>Strong</b>
Monitoring is based on a clinical examination, PSA, MRI.	<b>Strong</b>
A control biopsy is required 12 months after the start of AS	<b>Strong</b>
Discontinuation of AS is indicated at the occurrence of a higher grade (ISUP 2 or higher) on the control biopsies	<b>Strong</b>
A normal or sTable MRI during follow-up does not preclude performing control biopsies	<b>Weak</b>

### Radical prostatectomy (RP) (Table 24)

#### Rationale

RP is one of the reference treatments for localised PCA that provides the best long-term oncological guarantee. The objective of RP is the removal of the entire prostate and the seminal vesicles, and preserve the structures responsible for continence and erection [169]. There is no threshold age for RP, but there is only an overall survival benefit if life expectancy is > 10 years [170]. Age is not an adequate basis for the decision concerning therapy and a global evaluation of co-morbidities by adapted validated scores is essential [170,171].

In a randomised trial, RP was the only treatment that showed an improvement in overall survival and disease-specific survival in the treatment of localised PCA compared to conservative treatment [172]. After follow-up of more than 20 years, RP reduced all causes of mortality (44% reduction in specific mortality), with the highest advantage noted in the < 65 age group and for subjects with intermediate D’Amico risks. With the updating of the PIVOT study with a median follow-up of more than 18 years, a benefit was also found in favour of surgery versus simple monitoring in terms of overall survival. Above all, this benefit was most pronounced in the sub-groups of young men (< 65 years) in good health (Charlson score = 0) and in the intermediate risk sub-group [138].



**Figure 2.** The active surveillance protocol suggested by the CCAFU.

**Table 24.** Recommendations: RP.

	Strength rating
RP can be offered to patients with low and intermediate risk PCA, depending on the co-morbidities and the life expectancy (> 10 years)	Strong
NVBs can be preserved in patients with no severe preoperative erectile dysfunction and with a low risk of capsular penetration which should be evaluated preoperatively (MRI, nomograms)	Weak
All surgical approaches can be offered	Strong
RP can be offered in the management of high-risk or locally advanced PCA. It should be envisaged without preservation, with extensive dissection as part of a multimodality approach.	Strong

### Indications

The indications are those for curative treatment of localised or locally advanced PCA. Radical prostatectomy can be considered for low-risk tumours, and is indicated for intermediate-risk tumours and can be offered for high-risk tumours with the possibility of a combination with multimodality treatment [173].

### Approaches

RP can be performed by open, retropubic (RRP) or the more traditional perineal route. Minimally invasive approaches have been developed: laparoscopy or robot-assisted laparoscopy (RAL). Despite a significant increase in RALRP vs. RRP in Europe and North America, the various analyses show no clear difference in oncological control and recovery of continence or erectile function. They only show an advantage related to blood transfusion and the length of hospital stay in case of minimally invasive surgery [174,175]. Of all the factors, the learning curve and the volume of surgery are the major determinants of improved oncological and functional outcomes [176].

### Nerve preservation

It can be performed in most patients who wish to preserve erectile function in case of localised PCA [177]. Preservation is not recommended in cases of a high risk of capsular penetration (cT3 or cT2, all biopsies invaded on the same side, ISUP > 2). Through multiparametric MRI and preoperative nomograms, the risk of capsular penetration can be assessed and the surgical procedure adapted [178,179]. Determining the choice of surgical technique is improved by using a scale (stage 1 to 4) of the oncological risk of preservation based on preoperative data and imaging [180]. Neurovascular preservation is an independent factor in the recovery of erectile function.

### Complications

Complications in RP are infrequent and have decreased with the changes in techniques. The use of different techniques has resulted in variations in the type and overall incidence of complications [181]. The most common postoperative complications are erectile dysfunction, long-term incontinence [182,183] and anejaculation. Systematic reviews report mean rates of continence at 12 months of 89-100% for patients treated with RALRP and 80-97% for patients treated with RRP. Recently, a non-randomised prospective series reported an incontinence rate of 20% vs 21%, and an erectile dysfunction rate of 75% vs 70% in RRP vs RALRP respectively in 1 year. A Phase III randomised monocentric study that compared RALRP and RRP also showed similar functional results with both techniques in 24 months [184,185]. The other complications are predominantly perioperative bleeding, a risk of transfusion, anastomotic leaks, pelvic haematoma and lymphoceles. Intraoperative complications are rare and include rectal, ureteral and vascular wounds. In most cases, medical complications are infectious or thromboembolic [186].

### Lymphadenectomy (Table 25)

In PCA, lymphadenectomy includes bilateral excision of the ilio-obturator, internal iliac and external iliac lymph nodes up to the iliac bifurcation [187]. This type of lymph node dissection improves the quality of lymph node assessment for intermediate and high-risk patients [188]. Lymphadenectomy is the best way of staging when it is performed extensively. No imaging examination provides this quality.

Concerning the indication, the risk of lymph node involvement can be calculated with predictive tools (Briganti, Gandaglia, MSKCC or Roach's formula). An estimated risk of involvement of more than 5% is an indication for extensive dissection [112,189]. Frozen section examination is not recommended. The sentinel lymph node technique remains experimental and is not recommended. The therapeutic role of lymphadenectomy should be validated in prospective studies, but it provides information on lymph node status and therefore on prognosis [190,191]. The rate of complications increases in case of extensive dissection (approximately 20%) with a higher proportion of lymphoceles in case of an extra-peritoneal approach [192].

**Table 25.** Recommendations for lymphadenectomy.

	Strength rating
Lymphadenectomy is not indicated in the low-risk group.	Strong
Extensive lymphadenectomy should be performed in the intermediate group in case of a risk > 5%	Weak
Extensive lymphadenectomy should be performed in the high-risk group	Strong

## Oncological outcomes

The results of the studies that are currently available find no influence of the approach on the oncological outcomes [193,194]. The recent update of the PIVOT and SPCAGS-4 studies shows a benefit in overall, disease-specific and metastasis-free survival in favour of surgery versus simple monitoring. In the SPCAGS-4 study [137], overall, disease-specific and metastasis-free survival rates were respectively 28.1%, 80.4% and 73.4% in the surgery group and 16.2%, 68.7% and 56.7% in the surveillance group. In the PIVOT study, there was a 12% decrease in the overall risk of death after surgery [138].

## Radiotherapy (RT) (Table 26)

### Brachytherapy

A distinction is made between brachytherapy alone and external beam radiation therapy-brachytherapy combinations.

#### *Interstitial brachytherapy alone*

Two techniques are currently used:

Interstitial brachytherapy of the prostate consists of the permanent implantation of Iodine pellets, usually Iodine 125 in France (LDR brachytherapy).

High dose rate interstitial brachytherapy with Iridium 192 in monotherapy (HDR brachytherapy) consists of implanting needles in the prostate which are subsequently connected to a source projector.

Brachytherapy is a treatment option for prostate tumours with a low risk on the D'Amico scale, therefore biochemical control at 10 years is approximately 90% [195]. A large body of data provides support for offering brachytherapy alone in cancers with a favourable intermediate prognosis (ISUP2) [196-198]. The oncological outcomes are therefore equivalent to those obtained for tumours with a good prognosis [195]. In a prospective phase II study, the biochemical control rate at 5 years was 97.3% [199]. Contraindications related to the technique are: prostate volume > 50-60 ml, the existence of a median lobe, a history of endoscopic prostate resection and pre-existing urinary disorders. Being young should not be a contraindication for brachytherapy as the results in patients less than 60 years of age are the same as those in older patients. Neoadjuvant androgen deprivation is not recommended.

Low dose rate interstitial brachytherapy exposes to immediate and delayed urinary complications. On the other hand, it appears to be one of the best radiotherapy techniques to preserve erectile function [200].

HDR brachytherapy in monotherapy cannot be routinely offered due to the low number of patients included and the limited follow-up of these studies [201].

#### *Brachytherapy in combination with external beam RT*

One method that appears particularly effective for increasing the prostate dose is to administer a brachytherapy boost, either by permanent Iodine-125 implants or by high dose rate brachytherapy. This is of interest for patients with an

**Table 26.** Recommendations for radiotherapy.

		Strength rating
Technique	The recommended technique is irradiation with intensity modulation	Strong
	3D-RT remains an option in case of prostate irradiation alone.	Weak
Fractionation	Moderately hypofractionated radiotherapy is equivalent to normo-fractionated RT, in case of prostate irradiation alone	Strong
Dose	Irradiation $\geq 76$ Gy is recommended, in the absence of a combination with HT	Strong
	In case of short or long-term HT, irradiation $\geq 76$ Gy is recommended	Weak
Lymph node irradiation	Lymph node irradiation is recommended for patients in the high-risk group according to the D'Amico classification	Weak
	In this case, IMRT is recommended.	Strong
Brachytherapy combined with radiotherapy	After external beam radiation therapy at a dose of 45-50 Gy, a boost by prostatic brachytherapy is possible for lesions classified as T1-T2	Weak

unfavourable intermediate or high risk [202,203]. Three randomised trials compared external beam radiation therapy with or without brachytherapy booster [204]. But two of those trials had an underdosed control arm. Only one randomised trial (ASCENDE-RT) shows that LDR brachytherapy boost improves biochemical control (86% vs 75%,  $p < 0.001$ ), with no benefit in terms of metastasis-free survival compared to external beam radiation therapy [205], and at the cost of increased urinary toxicity [206]. For this indication, HDR brachytherapy appears to show similar results to LDR brachytherapy [207].

### External beam radiation therapy (EBRT)

#### *EBRT: technique*

RT should be performed by a three-dimensional conformal technique and if possible, with intensity modulated radiation therapy (IMRT). Image-guided RT is required for dose increases above 74 Gy. IMRT makes it possible to reduce delayed

toxicity compared to conventional RT at an equivalent dose and to increase the dose delivered to the tumour without significantly increasing toxicity. The terms and conditions of RT are established in the RECORAD procedures guide and in the Sirdade delineation reference system, on the SFRO website (<http://www.sfro.org/>). Quality assurance plays a major role and requires the commitment of all professionals.

#### Dose escalation

The dose increase (74-80 Gy) achieved by photons, protons or brachytherapy was compared to a conventional dose (65-70 Gy) delivered by conventional fractionation (1.8-2 Gy/fraction) in the framework of radiotherapy alone. Significant improvement in biochemical control, relapse-free survival, and disease-specific survival was reported, but without improvement in overall survival. The usefulness of increasing the dose has not been demonstrated for combinations with short or long-term HT, although there are indirect arguments in favour of combining both HT and RT at high doses [208,209].

#### Hypofractionation

Hypofractionation consists of delivering doses of more than 2 Gy per fraction, and makes it possible to reduce the number of sessions. A distinction is made between moderate hypofractionation (between 2.5 and 6 Gy/fraction) and extreme hypofractionation (Dose  $\geq$  6 Gy/fraction).

Moderate hypofractionation has been the subject of several phase III randomised trials to verify the superiority of this approach. The results were negative [210,211]. Équivalence trials [212-215] have been published which show that hypofractionated treatments with doses of approximately 2.5 to 3.5 Gy per fraction allow equivalent biochemical control without any major increase in toxicity [216,217]. It should be noted that rectal and urinary toxicity are more frequent, particularly in the RTOG 0415 study where intensity-modulated RT was not required [215]. Hypofractionation is a therapeutic option with a slightly higher risk of toxicity and therefore requires a strict technique that combines intensity modulation with daily control of prostate positioning (image-guided RT). The GETUG has published recommendations on dose constraints for susceptible organs, with the 60 Gy in 20 fractions regime being the most widely accepted [218]. This hypofractionation has only been validated for low or intermediate risk cancers without lymph node irradiation.

Extreme hypofractionation (stereotactic RT) has been the subject of few comparative trials. Long-term tolerability, in particular urinary tolerability, appears satisfactory. These studies mainly involved patients in the favourable and intermediate groups. Only one randomised trial is published [219]. It compared a dose of 78 Gy in 39 fractions to stereotactic radiotherapy (42.7 Gy in 7 fractions, 3 sessions per week), without associated androgen deprivation. Between 2005 and 2015, 1,054 patients were included, most from the intermediate group (89%). With a median follow-up of 5 years, there was no difference between the two groups regarding any of the endpoints (biochemical and/or clinical control: 84% in both groups). Initially designed as a superiority trial, it was later transformed into an equivalence trial, with a pre-specified 4% limit. The authors concluded that the two irradiation schemes are equivalent.

#### *Irradiation volume*

The initial volume includes the prostate. It is customary to also include the seminal vesicles (at least the first centimetre) for intermediate and high-risk groups. Irradiation of lymph node areas showed conflicting results with no benefit demonstrated in the two phase III trials that specifically evaluate their importance (GETUG P01; RTOG 94-13). The randomised trials that demonstrate the value of irradiation in high-risk or locally advanced tumours have all included lymph node irradiation.

#### *Complications*

Toxicity was rigorously evaluated in the recent randomised trials of hypofractionation that included a significant number of patients (> 500 patients per arm). In summary, grade 2 late urinary toxicity was noted in 9-20% of the cases and grade 3 in 1-3% of the cases. In terms of the digestive system, grade 2 late toxicity was reported in 7-12% of the cases and grade 3 in 1-3% of the cases. Evaluating grade 2 toxicities (diagrammatically, leading to minor disorders but requiring medication) remains difficult, which explains the wide ranges observed. An important parameter is function prior to irradiation. This is particularly true for urinary toxicity. Patients with lower urinary tract symptoms prior to irradiation are at a higher risk for urinary toxicity after irradiation [211,212,219,220].

#### *Contraindications*

A history of pelvic irradiation, an active rectal inflammatory disease, and scleroderma are contraindications for external beam RT. Severe obstructive urinary symptoms increase the risk of bladder retention during RT and of subsequent complications. Prostate adenoma can be surgically treated before starting RT (agreement of experts). After surgical treatment, RT should be delayed for 6 to 8 weeks to reduce the risk of urinary complications including urethral stricture. Hip prosthesis (especially bilateral) is not a contraindication for RT but requires an adapted technique and dosimetry.

#### *Adjuvant or salvage radiotherapy*

The standard dose is 66 Gy. The irradiated volume usually includes the prostate capsule. Irradiation of lymph node chains can be discussed according to the initial tumour characteristics and the extent of the lymphadenectomy. The most frequent complications are urinary and digestive, but the incidence remains limited if the total dose prescribed is 66 Gy and if irradiation is not started until continence is stabilised (after 3 months). Five to 10% grade 3 complications are reported. An increase in the volume of irradiation probably increases the risk of late side effects, especially related to the digestive system. IMRT improves digestive and urinary dosimetric and clinical results.

#### *Palliative radiotherapy*

External beam RT has an important role in palliative care, particularly when there are symptomatic bone metastases. No difference in analgesic efficacy was found between single fraction RT (8 Gy in 1 fraction) and multifraction RT (30 Gy in 10 fractions), but significantly more repeat treatments in the single fraction arm. Single fraction radiotherapy should be chosen when there is no visible fracture or neurological compression.

## Quality of life with reference treatments for localised PCA

By evaluating PROs (patient reported outcomes) [200,221], adverse effects can be analysed according to the stages of the disease and the treatments. At 6 months, radiotherapy (combined with androgen deprivation) affected sexual function, particularly erectile function, only slightly less than prostatectomy. Bowel and urinary disorders increased in the radiotherapy group, with good recovery in the following months. Most urinary, intestinal and sexual disorders were alleviated in 5 years. Prostatectomy was associated with a risk of urinary incontinence compared to other options for men with a favourable or unfavourable PCA risk.

## HIFU

### Indications

Considering the high technicity of HIFU, which prevents treatment of extraprostatic forms or those at significant risk of being so, and in the absence of consensus, treatment of high-risk or unfavourable intermediate-risk prostate cancers by this method is not recommended (Low level). The three major total treatment series that have been published show a higher failure rate according to the risk [222,223,224].

In addition, cases concerning apex lesions are not to be considered because of the need to maintain a safety margin to avoid incontinence [225]. Prostate volume can be reduced by prior surgical reduction.

### Technique

HIFU is a non-surgical therapy that has developed for 20 years for selected patients with localised PCA. Two mechanisms predominate in tissue damage, the thermal effect and cavitation. It is performed by endorectal ultrasound and currently includes preoperative MRI.

## Oncological outcomes

The main series are indicated in Table 27.

A case-control study in 2015 compared HIFU and brachytherapy. Biochemical relapse-free survival was better in the brachytherapy arm, with no difference for metastasis-free, disease-specific and overall survival, but the follow-up remained limited (83 months) and the numbers were low (70 patients in each group) [228]. A 2015 review of the literature on 4,000 patients found that biochemical relapse-free survival was worse in one year with HIFU than with radiotherapy, but this difference disappeared in 5 years. This literature review is particularly biased [229].

### Morbidity

The risk of prostatic-rectal fistula is 0-3%. [222-224,226,227] The rate of complication increases with the number of sessions. The rate of urinary incontinence varies from 1% to 25% depending on the series, according to the severity and the measurement tool. Lower urinary tract obstruction varies from 10% to 30%. For approximately 20-50% of the patients who had sexual intercourse without the assistance of drugs before treatment this function remains intact (Table 28).

## Cryotherapy

### Indications

Cryotherapy is currently under evaluation and is envisaged as an alternative treatment to reference treatments for localised PCA. Patients who are potential candidates have prostates less than 40 ml in volume, a tumour at the localised stage, PSA less than 20 ng/ml and an ISUP grade  $\leq 2$  [231]. Cryotherapy is mainly offered in salvage radiotherapy.

### Technique

The method is based on freezing ( $-40^{\circ}$ ) the tissue, which results in protein denaturing, rupture of the cell membranes

**Table 27.** Oncological results of treatment by whole-gland HIFU.

	Patients	Risk (low, intermediate, high)	OS*	DSS**	BRFS*** by stage
Crouzet S. et al [222]	1,002	44%, 42% and 14%	80%	97%	80-60% <sup>°°</sup>
Thuroff S. et al [224]	704	22%, 38% and 40%	83%	99%	68-60% <sup>°°</sup>
Ganzer R et al [223]	538	43%, 39% and 17%	86%	97%	71%, 63% and 32%
Uchida T et al [226]	918	26%, 40% and 30%	89%	97%	63%, 52% and 32%
Rouget B et al [227]	191	55%, 34% and 12%	90% <sup>°°°</sup>	98% <sup>°°°</sup>	88%, 69% and 39%

\* OS: overall survival

\*\* DSS: disease-specific survival

\*\*\* BRFS: biochemical relapse-free survival specified according to two definitions: nadir + 2 (Phoenix) or nadir + 1.2 (Stuttgart).

<sup>°</sup> in 10 years <sup>°°</sup> in 8 years, <sup>°°°</sup> in 5 years



**Table 28.** Post-HIFU complications.

	Patients	Stenosis / obstruction	Incontinence*	Preservation of erectile function**	Prostatic-rectal fistula
Crouzet S. et al [222]	1,002	26%	5-19%	42%	0.4%
Thuroff S. et al [224]	704	24%	3%	55%	0.23%
Ganzer R et al [223]	538	28%	0.7-14%	25%	0.7%
Uchida T et al [226]	918	20%	2%	35%***	0.1%
Rouget B et al [227]	191	18%	22%		1.5%
Dosanjh A. et al [230]	1,742	10%			1.5%

\* The definition varies from one team to another

\*\* Preservation of erectile function for patients who were sexually active before

\*\*\* Patients with an IIEF-5 < 8

by ice crystals, and vascular micro-thromboses with apoptosis. Cryotherapy needles are introduced by perineal route under transrectal ultrasound guidance.

### Oncological outcomes

In 2008, in a retrospective study of 370 patients with 14.9% at low risk, 37.7% at intermediate risk, and 47.4% at high risk, Cohen et al reported biochemical relapse-free survival in 10 years, according to the Phoenix criteria, of 80.6%, 74.2%, and 45.5% depending on the risk group. [232]

In 2015, based on a retrospective study of the Cryo On-Line Database with 2,242 hormone-naïve patients comprised of 21.1% at low risk, 36.7% at intermediate risk, and 42.2% at high risk, Elshafei et al showed a 5-year biochemical relapse-free survival (Phoenix) of 82.6%, 71.1%, and 57.8% respectively [233]. In 2009, in a retrospective study based on the Cryo On-Line Database, Levy et al reported results from 2,427 patients. The failure rate (Phoenix) was 29.6%, 38% and 74.8%, respectively, according to the risk. [234]

In Ramsay's literature review of almost 4,000 cryotherapies, the results on 1-year clinical relapse-free survival were poorer compared to radiotherapy or surgery [229].

The development of this technique is essentially North American. The main studies are from a single registry and although the number of patients treated is up to several thousand, lack of follow-up and the type of studies mean that this treatment is not offered as an alternative but only when the recommended options are not possible. In a recent Cochrane review, the level of evidence remained too low in terms of both oncological and functional outcomes to change the current recommendations [235].

### Morbidity

The rate of complications has decreased significantly with technical improvements. The rate of urinary incontinence varies from 1% to 8% depending on the severity and the measurement tool. Obstruction varies from 4% to 10%. The risk of

sexual impotence is 30% to 100%. The risk of prostatic-rectal fistula is 0 to 1% [236,237].

## Laser

### Technique

There are two laser techniques: VTP (Vascular-targeted photodynamic therapy) which uses a photosensitizer (wavelength of 753 nm), and FLA (Focal Laser Ablation) with an interstitial LASER without photosensitizer (wavelength between 900 and 1,000 nm).

### VTP LASER

#### *Oncological outcomes*

The literature review by Kleinclaus F et al [238] which identifies approximately 400 patients treated in phase II-III, shows approximately 50-70% negative control biopsies and utilisation mainly in focal therapy.

#### *Morbidity*

The complications described are essentially an obstructive syndrome in approximately 30% of the cases, which is usually temporary, a 10% rate of acute urine retention, 16% erectile dysfunction and no prostatic-rectal fistula. An unfavourable opinion was issued by CNEDIMTS (the French Medical Device and Health Technology Evaluation Committee) in September 2019

[www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS5973\\_TOOKAD\\_03\\_septembre\\_2019\\_\(5973\)\\_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS5973_TOOKAD_03_septembre_2019_(5973)_avis.pdf)

### Focal Laser Ablation (FLA)

Very little data is available. A summary according to the DELPHI method confirms the feasibility, low toxicity and preferential use in focal therapy [239]. It should only be performed in the context of clinical research.

## Electroporation

### Technique

Electroporation consists of sending an electric current through the prostate, which causes cell death without heat by opening membrane pores. This is performed by transperineal route under endorectal ultrasound guidance. [240]

### Oncological outcomes and morbidity

Some published series with very limited populations find a recurrence rate of 0-33%, approximately 0-10% incontinence and 0-20% erectile dysfunction. The technique is used in whole-gland treatment or preferably in focal therapy [241].

## Radiofrequency and microwaves

### Technique

Radiofrequency uses electromagnetic fields in the frequency range of the electromagnetic spectrum from 300 kHz to 300 MHz (below microwave frequency), a technique already used in the past in prostate adenoma or in ablative treatment of kidney cancer. Microwaves also act by radio waves and cause ablative heating of tissues.

### Oncological outcomes and morbidity

There is not enough data to cite results.

## Focal therapy (Table 29)

### Indications

Focal therapy is still a recent concept in the treatment of PCA. The data for sound endpoints are not yet adequately developed to establish recommendations except for protocols or clinical studies.

This concept is based on

- the lethality of the index tumour [242,243], although there is some debate [243],
- the difficulties of inclusion and follow-up in active surveillance
- the improvements in MRI quality
- targeted biopsies with image fusion that improve localisation of the index tumour [244].

Eligibility criteria vary from one team to another and the evaluation criteria are not clearly defined. In the various trials in progress, life expectancy should be more than 10 years (without minimum age), the PSA that is usually used is less than 15, the ISUP is 1 or 2 and the TNM T1-T2, N0 and M0 [245]. A consensus meeting highlights the essential role of MRI in patient selection [246].

The number, size and location of lesions vary. The index lesion must be treated. The method chosen depends on the experience of the centre and the localisation of the

index lesion. Some localisations at the apex, for example, seem to contraindicate certain methods (HIFU in particular). Patients who have already had focal therapy can be retreated [247,248]. Hemi-ablation is an interesting option [249].

### Technique

The physical methods used are basically HIFU, cryotherapy and VTP laser (a randomised study). The other techniques are more anecdotal with respect to published results.

### Oncological outcomes

The follow-up is insufficient and the evaluation criteria lack robustness. Three techniques should be examined:

HIFU:

- One prospective study concerned 111 low- and intermediate-risk patients treated by hemi-ablation with HIFU [250]. The follow-up was 30.4 months. Apex lesions were an exclusion criterion. Control biopsies between 6 and 12 months were negative in 67% of the cases, positive in the untreated lobe in 19% of the cases, in the treated lobe 12% and in both lobes 2%. 12 salvage radical treatments (prostatectomy or radiotherapy) and 11 unilateral or whole-gland HIFU repeat treatments were performed.
- The second concerns 625 patients (28% ISUP grade of 1, 55% ISUP 2, 14% ISUP 3 and 2% > ISUP 3 or 32% D'Amico high risk). Median follow-up was 56 months. Relapse-free survival (no local salvage treatment, no systemic treatment, no metastasis or cancer-related death) was 99%, 92%, and 88% at 1, 3, and 5 years, respectively. The results were poorer for the ISUP > 3 group. Of the patients who responded to the questionnaires, 98% did not wear protective undergarment. There was an obstructive syndrome in 9.6%, erectile dysfunction in 12.8% and 1 fistula [251,252].

Cryotherapy:

The main publication is the one by Ward et al [253] with 1,160 patients (75% low risk). Of the patients (14%) with follow-up biopsies, 26% had a relapse. 98.4% were without protective undergarment, 58.1% maintained erectile function and there was 1 fistula. The analysis of the literature shows significant heterogeneity among the basic retrospective series.

VTP Laser:

A randomised study of 413 patients compared VTP laser to active surveillance [254]. The subjects included were at low and low intermediate risk and follow-up was 24 months. The rate of negative biopsies at 24 months was 49% vs 14% (AS) and progression was observed in 28% vs 58%, in favour of focal therapy. Radical treatment was required in 6% vs 29%.

Electroporation, radiofrequency, ablative laser, brachytherapy: the results reported concern small series and it is difficult to draw a conclusion.

Post-focal therapy surgery was feasible with morbidity comparable to patients who had undergone de novo surgery, but in this series 52% pT3a or b was noted [255].

**Table 29.** Main focal therapy series.

Author	Modality	Mono- or multicentric	Patients (n)	Focal and or hemi-ablation	Median follow-up (months)	Oncological outcomes	Cancer on follow-up biopsies
Ahmed 2015 [257]	HIFU	Monocentric	56	Hemi-ablation/focal	12		19.2% residual cancer
Feijoo 2016 [249]	HIFU	Monocentric	71	Hemi-ablation	12		15% residual cancer
Guillaumier 2018 [251]	HIFU	Multicentric	625	Hemi-ablation/focal	56	5 years RFS 88% DSS 100% OS 99%	13% TA, 7% NTA, both 5%
Ganzer 2018 [258]	HIFU	Multicentric	49	Hemi-ablation			8.2% TA, 2% NTA
Johnston 2019 [259]	HIFU	Monocentric	107	Hemi-ablation/focal	30	88.8% TFS	27% cancer in biopsies
Stabile 2019 [260]	HIFU	Multicentric	1032	Hemi-ablation/focal	36	5 years: OS 97.3%	36.4% residual cancer in 5 years
Shah 2019 [261]	Cryoth	Multicentric	122	Hemi-ablation/focal	27.8	3 years: RFS 90.5%	
Rischmann 2016 [250]	HIFU	Multicentric	111	Hemi-ablation	30.4	In 2 years TFS 89%	5% TA, 7% NTA
Maenhout 2018 [262]	HDR brachy	Monocentric	30	Focal	24	RFS 83.3%	
Peters 2018 [263]	HDR brachy	Monocentric	30	Focal	48	RFS 70%, OS 100%	
King 2018 [264]	LDR brachy	Monocentric	354 (285 without EBRT)	Partial	103	6.2% M+ in 11 years, 98.3% DSS in 9.9 years	12.4% cancer biopsy in 7.6 years
Azzouzi 2017 [254]	VTP Laser/AS	Randomised multicentric	206/207	Hemi-ablation	24	RFS 72% Laser / 42% AS	
Eggenger 2016 [265]	FLA	Monocentric	27	Focal	12		In 1 year 11% TA, 30% NTA
Van den Bos 2018 [266]	Electroporation	Monocentric	63	Focal	6	95% TFS	24% significant cancer (6-12 months)
Blazcevski 2019 [267]	Electroporation	Monocentric	123	Focal	36	RFS 96.75%, OS 100%	9.8% TA and 12.7% NTA

RFS: Relapse-free survival

DSS: disease-specific survival

OS: overall survival

TFS: salvage treatment-free survival excluding repeat treatment by the initial technique

TA: treated area

NTA: non-treated area

## Monitoring after focal therapy

Follow-up is based on biopsies, in the majority of cases at 6 and 12 months, PSA (difficult interpretation) and MRI [245]. This could be offered very early (in a few days) according to some practitioners, and the changes observed depend on the type of focal therapy used beforehand [256].

Lack of long-term oncological findings and consensus on patient selection, treatment and monitoring methods make it impossible to classify focal therapy as a validated reference treatment. Patients should be informed of these notions and that focal therapy is not without morbidity.

Focal therapy should be considered as a technique that is under evaluation

## Androgen deprivation therapy (ADT)

### Objectives and modalities of ADT

The objective of ADT is to reduce the effects of androgens by three mechanisms: suppression of their secretion and suppression of their synthesis, both of which lead to castration (decrease in circulating androgens) and inhibition of the androgen receptor (which increases circulating androgens). The extent of androgen deprivation is assessed by measuring serum testosterone levels, which partially reflects tissue impregnation, in particular prostate tissue, with androgens. The limit of detection for testosterone when ADT was performed by orchidectomy was 50 ng/ml, whereas current techniques have established that the median value is 15 ng/dl [268]. Based on expert advice, an optimal limit was set at 20 ng/ml [269]. ADT is used in two distinct situations:

first, as a curative measure in combination with radiotherapy for high-risk and locally advanced PCA, and second, as a palliative measure for PCA with lymph node or metastatic spread.

The methods available to achieve androgen deprivation are summarized in Table 30.

### Prevention of the side effects of ADT

Regardless of the indication for ADT, the patient's quality of life is an essential criterion for performing ADT, particularly as a palliative means. The aim of supportive care is to improve or maintain the quality of life of patients. The goal is to prevent the side effects of ADT. In general, supportive care is beneficial to the quality of life of the patient and their caregivers [276-278]

The side effects of ADT are listed in Table 31, which details the diagnostic and therapeutic management modalities. The main characteristic of these side effects is their early occurrence (within 3 to 6 months) and the particular severity of sarcopenia which is at the maximum in the first 6 months of treatment. Both of these characteristics require specific assessment of each patient, and care should be based on the outcome of this assessment (Table 32). The aim of the follow-up must be the oncological control of PCA, but also the preservation of the patient's quality of life (High level). Follow-up modalities for adapting supportive care are presented in Table 32.

### New generation hormone-therapy (NGHT)

NGHTs have caused a significant change in practice by showing a high benefit in terms of overall survival, symptom

Table 30. ADT modalities.

Modalities	Castration	Limitations	References
Orchidectomy Pulpectomy	In 12 hours	Irreversible	[270]
Oestrogen Distilbene	Same as for orchidectomy Even at 1 mg/kg	Cardiovascular toxicity +++	[271]
LHRH agonist Gosereline Leurorelina Triptoreline	2-4 weeks. Equivalence of the different forms available (expert opinion)	10-15% primary resistance Flare due to an initial surge in testosterone which is exceptionally symptomatic (large tumour masses, pre-existing symptoms)	[269,271,272]
LHRH antagonist Degarelix, Relugolix	In 48 to 72 hours	Monthly injections Oral	[273,274]
1 <sup>st</sup> generation antiandrogen Bicalutamide Nilutamide Cyproterone	Increase in serum testosterone levels	Compared to castration: - lower overall survival - lower survival without clinical progression - more interruptions due to side effects	[275]

Table 31. SECONDARY EFFECTS of long-term ADT.

Type	Diagnosis	Management	Reference
Hot flashes	Interview	Cyproterone acetate 100 mg/d (Medroxyprogesterone, IRS)	[279]
Loss of libido and erectile dysfunction	Interview Urolife Questionnaire®	No specificity (for erections: ICI++)	[280]
Fatigue (physical and psychological)	Interview VAS	Physical activity: - 30 min walk per day - specific muscle contraction exercises (± physiotherapy)	[277,281]
Anxiety and depressive syndromes	Interview mini-GDS	Consultation with a specialist	[282]
Cognitive impairment	After consent: - mini-Cog - or even MMT	Consultation with a specialist	[283]
Insulin resistance (risk of NIDDM)	Risk factors Weight Fasting blood glucose	Dietary advice (± dietary consultation) • Physical activity (30 min walk /d)	[284]
Lipid profile alteration	Lipid assessment (increase in HDL-Chol)	Dietary advice (± dietary consultation) • Physical activity (30 min walk /d)	[285]
Cardiovascular risk	Risk factors (personal history ++)	Dietary advice (± dietary consultation) Physical activity (30 min walk /d) Smoking cessation	[286]
Sarcopenia	Risk factors Vitamin D Bone density	Dietary advice (± dietary consultation ± 800-1,000 IU/d Vitamin D and 800-1,200 mg/d calcium supplementation) Supplementation for Vitamin D deficiency Smoking cessation Physical activity Rheumatology consultation if risk factor or bone density < -1.5	[287]
Risk of falling	Risk factors	Consultation with a specialist if detected (geriatrics)	[287]

SRI: serotonin reuptake inhibitor

ICI: Intracavernosal injections

VAS: visual analogue scale

mini-GDS: mini geriatric depression score

mini-Cog: mini-cognitive test

MMT: *Mini Mental Test*

NIDDM: non-insulin dependent diabetes mellitus

improvement, quality of life and generally good clinical and biological tolerability. In any event, ADT must be maintained. The pre-prescription laboratory work up for NGHT should include PSA, serum testosterone, CBC, renal function tests (creatinine, FDG), blood electrolytes, LFTs with alkaline phosphatase, LDH, and serum albumin.

#### *Abiraterone acetate*

Abiraterone acetate (AA) acts as a selective inhibitor of androgen synthesis by irreversibly blocking CYP 17. It is prescribed at a dose of 1,000 mg per day in between meals in combination with prednisone (5 to 10 mg per day according to the indication). The main clinical side effects are HTN

**Table 32.** ADT EVALUATION and MONITORING.

	Modality	Initial evaluation	Follow-up evaluation
<b>Clinical</b>	Quality of life	Yes	Yes
	Asthenia	Yes	Yes
	Cardiovascular risk factors	Yes	Yes
	Risk factors for sarcopenia	Yes	Yes
	Risk factors for falls	Yes	Yes
	Erection + Sexuality	Yes	Yes
	Mood	Yes	Yes
	Weight + Height	Yes	Yes
<b>Paraclinical</b>	Liver assessment	Optional	Optional
	Fasting blood glucose	Yes	Yes
	Lipid assessment	Yes	Depending on the risk
	Vitamin D	Yes	Yes
	Osteodensitometry (hip + spine)	Yes	No
	Haemoglobin	Optional	Optional
	Alkaline phosphatase	Optional	Optional
	PSA	Yes	Yes
	Serum testosterone level	If androgen deficiency warning sign	Depending on the therapeutic response (PSA)

and peripheral oedema. It requires fortnightly monitoring of LFTs initially because of the risk of cytotoxicity (1%) in the first two months, and of the blood electrolytes because of the possibility of hypokalaemia.

#### *Enzalutamide*

Enzalutamide is the first agent in a new class of androgen receptor (AR) inhibitors with a novel mechanism of action. Once attached to the AR, it prevents its translocation and attachment to DNA. It also reduces the recruitment of transcriptional co-activators. Its affinity for ARs is superior to first generation antiandrogens. It is prescribed at a dose of 160 mg per day in a single dose between meals. The main side effect is asthenia. There is a < 1% risk of seizure.

#### *Apalutamide*

It is an antiandrogen with a structure similar to that of enzalutamide. It is prescribed at a dose of 240 mg per day. It causes skin rashes in 23% of the cases.

#### *Darolutamide*

It is prescribed at a dose of 200 mg x 2 per day. It does not cross the blood-brain barrier, so there is no risk of seizure.

## Chemotherapy (Table 33)

**Table 33.** Chemotherapies evaluated for the treatment of PCA.

Mitoxantrone	12 mg/m <sup>2</sup> IV every 21 days	Liver toxicity. Leukaemia risk
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> every 21 days	Liver toxicity. Alopecia. Peripheral neuropathy. Capillary leak
Cabazitaxel	20-25 mg/m <sup>2</sup> every 21 days	Liver toxicity. Diarrhoea.
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> every 21 days	Haematological, renal and neurological toxicity
Carboplatin	AUC 5 every 21 days	Haematological toxicity (especially platelet)

## Bone-targeting drugs

When not specifically prevented, bone metastasis complications occur in one out of every two patients within 24 months of the diagnosis of mCRPC. These complications cause very significant alterations in quality of life.

### Bisphosphonates

Bisphosphonates inhibit bone resorption related to osteoclast activity and have a clinical effect on skeletal complications and pain. Tolerability is usually good, apart from the risk of osteonecrosis of the jaw, which is rare.

Zoledronic acid (4 mg in a slow IV injection every 4 weeks) has been shown to be effective in preventing mCRPC bone metastases complications [288]. Zoledronic acid (slow IV injection every 3 to 4 weeks) has demonstrated efficacy only in mCRPC and not in the castration-sensitive phase [289]. There is renal toxicity related to the diathesis (diabetes), dehydration, and the duration of infusion. The dose should be adjusted according to age and creatinine clearance (to be monitored).

### Anti-RANKL antibodies

Denosumab (anti-RANKL antibody) has shown superior efficacy to zoledronate in preventing bone problems in mCRPC [290]. It is injected subcutaneously and presents no renal toxicity. The risk of osteonecrosis of the jaw is comparable to that of zoledronic acid. It can lead to hypocalcaemia, which requires bone and calcium monitoring.

#### *Precautions for the use of bisphosphonates and anti-RANKL antibodies*

Denosumab and zoledronic acid require an initial dental check-up because of the risk of osteonecrosis of the jaw. Tooth extractions, corticosteroid therapy, and the length of exposure to treatment contribute to this complication. Prevention is based on a check-up with panoramic dental x-rays, prior dental extractions and strict dental hygiene.

The risk is approximately 1% for two years of treatment (recommended duration). It increases with the duration of exposure and reaches 4% for 40 months in the study on bone metastasis prevention.

As is the case for zoledronic acid, it is recommended that denosumab be prescribed for 24 months when metastatic bone CRPC has been diagnosed. Reliable data for longer periods are not available, but this is not a maximum duration of use. The risk-benefit ratio should be assessed for each patient.

Denosumab and zoledronic acid require an initial dental check-up (risk of osteonecrosis of the jaw). The risk is approximately 1% for two years of treatment (recommended duration). It increases to 4% for 40 months in the study on bone metastasis prevention.

## Radium 223 dichloride

Radium 223 dichloride ( $^{223}\text{RACL}_2$  or Xofigo®) is an element very close to calcium that binds preferentially to bone. It is an alpha emitter with a half-life of 11.4 days. Alpha particles have a high linear energy transfer and induce significant damage to tumour DNA. On the other hand, they have a very short range in matter (50  $\mu\text{m}$ ). Therefore, their bone marrow toxicity is very low. A randomised study on castration-resistant prostate cancer (AlsymPCaa) compared  $^{223}\text{RACL}_2$  with the best supportive care. A benefit in overall survival was noted (median survival: 14 vs 11.2 months) [291-293]. Side effects are very limited, especially haematological (thrombocytopenia: 4%). If the product becomes available in France, it could be offered for mCRPC before or after docetaxel.

### Internal radiotherapy vectorised by PSMA ligands and the theranostic approach

PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) ligands can be combined with a  $\beta$ - or  $\alpha$ -emitting isotope and have a therapeutic effect in that case, as these particles are highly energetic and have a short mean range in biological tissue. The combined use of a therapeutic PSMA ligand and the same ligand for diagnostic purposes constitutes a theranostic approach, with PET imaging to identify and quantify the presence of the target, monitor the progression over time and adapt the dose if necessary (personalized dosimetry).

The most widely used isotope for therapeutic applications is Lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ,  $\beta$ -emitter). The second most commonly used isotope is Actinium-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ,  $\alpha$ -emitter) [294].

The treatment modalities consist of slow intravenous injection of the radiopharmaceutical agent. The number of treatment cycles is 3 or 4, at 6 to 8-week intervals [295,296].

The main side effects are grade 3-4 haematotoxicity (particularly thrombocytopenia) in 10 to 13% of the cases and grade 1-2 xerostomia in up to 85% of the cases [297,298] with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. With  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA, haematological side effects are less frequent [299].

Most studies on the clinical impact of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA have involved patients with progressive metastatic castration-resistant cancer (mCRPC) who have received at least one prior treatment. The studies report therapeutic efficacy with a biochemical response rate (PSA decrease by at least 50%) of 40% and 57% respectively [297,298,300].

## Immunotherapy

### Vaccination (sipuleucel-T)

Sipuleucel-T is an active immune therapy that consists of infusing peripheral blood mononuclear cells, activated in vitro by a fusion protein (PA2024). Three samples of circulating blood cells are harvested from the patient to recover immune cells, particularly antigen presenting cells (APCs). These cells are cultured in vitro and activated by the protein PA2024, then reinjected 3 days after the last sampling. In a randomised, placebo-controlled study [301]

which included 512 patients with mCRPC, this resulted in a significant increase in survival time (4.1 months) in both chemotherapy- and non-chemotherapy-treated patients. These were mostly patients with an ISUP grade  $\leq 2$  and predominant bone disease, which are forms with a rather good prognosis. This treatment is not currently available in Europe.

### Anti-CTLA4 antibody

Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) was evaluated in a Phase III study [302] in 799 patients with mCRPC after 8 Gy of bone irradiation to stimulate the immune response. There was an insignificant improvement in overall survival.

### Anti-PD1 antibody

Many phase III trials are under way to evaluate anti-PD1 antibody in combination with a new generation hormone therapy (enzalutamide), docetaxel or olaparib.

### PARP Inhibitors

PARP (poly(ADP) ribose polymerase) is a family of nuclear proteins involved in the repair of single-strand DNA breaks. Cancers with deficits in the homologous recombination involved in the repair of DNA double-strand breaks are highly sensitive to PARP inhibitors. PARP inhibitors are used in patients with BRCA1 and BRCA2 germline mutations and metastatic ovarian or breast cancer. The leading PARP inhibitor is olaparib [14]. Other PARP inhibitors are being developed (niraparib, talazoparib, rucaparib, etc.). They are taken orally. They are responsible for haematological and gastrointestinal side effects (nausea, diarrhoea).

## Therapeutic indications

### Localised low-risk PCA (Table 34)

Management takes into account associated multiple pathologies that influence the probability of survival, the information given to the patient, and their preferences. This information includes presenting the benefits and risks of each treatment. It takes into account the age at diagnosis (INSEE data in 2020: life expectancy of 79.7 years for men), functional disorders, competing morbidity factors, various contraindications and patient preferences. Low-risk progressive cancers are usually managed with active surveillance or curative treatment (radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial brachytherapy) with the same long-term oncological outcomes [140]. HIFU and cryotherapy are currently being evaluated, particularly in the context of focal therapies.

### Localised intermediate-risk PCA (Table 35)

The intermediate risk group is a heterogeneous group with very different prognoses. Patients in the intermediate group with a single intermediate risk factor, ISUP 2 and less than

**Table 34.** Recommendations: Treatment of low-risk PCA.

	Strength rating
Simple monitoring such as Watchful Waiting (palliative treatment in case of progression) for patients not eligible for other options.	Strong
Active surveillance	Strong
Radical prostatectomy	Strong
Radiotherapy	Strong
Brachytherapy	Strong
Cryotherapy and HIFU (Lack of long-term data)	Weak
Focal therapy: insufficient data to make recommendations	
Hormonal treatment: not recommended	Strong

**Table 35.** Recommendations: treatment of intermediate-risk PCA.

	Strength rating
Simple monitoring such as Watchful Waiting (palliative treatment in case of progression) for patients not eligible for other options with a probability of short survival.	Strong
Active surveillance for selected patients informed of the long-term risks	Weak
Radical prostatectomy $\pm$ lymphadenectomy. Patients with a life expectancy of > 10 years	Strong
Radiotherapy -74 to 78 Gy: - only if favourable intermediate - or associated with a short-term ADT (6 months) if unfavourable intermediate.	Strong
Radiotherapy with brachytherapy boost	Weak
Brachytherapy (favourable intermediate group)	Weak
Cryotherapy and HIFU (lack of long-term data)	Weak
Focal therapy: Insufficient data to make recommendations	
Hormonal treatment: not recommended	Strong

50% positive biopsies were shown to have an excellent prognosis whether treated by surgery or radiotherapy [105]. The prognosis for patients with a favourable intermediate risk is close to the prognosis for a low risk, while those with an unfavourable risk have a prognosis close to the prognosis for a high risk [303].



## Active surveillance

Major AS series have a limited number of patients with intermediate-risk PCA [304]. In the main series, the risk of metastasis in this group compared to patients with a good prognosis was 3 times higher [305]. In the ProtecT trial, more than 20% of the patients were at intermediate or high risk [141]. While no difference was observed in the 10-year disease-specific survival, there was an increase in the risk of clinical progression or metastasis in the surveillance group. AS in the intermediate-risk patient group should be limited to patients who are selected and informed of the long-term risks. Among the selection criteria, the majority of the consensus groups agreed on a low percentage of grade 4 (< 10%), a limited number of positive biopsies, and a PSA < 10 ng/ml. MRI data also guide decisions concerning therapy, although strict selection and monitoring criteria cannot be defined at present [150].

## HIFU, cryotherapy and focal therapy

Studies on HIFU, cryotherapy and focal therapy in intermediate-risk PCA, regardless of the energy used, are observational studies with limited follow-up. No conclusion on long-term oncological efficacy can be based on these studies. Therefore, these techniques can only be offered to patients who are not eligible for surgery or radiotherapy, or in the framework of a study.

## Surgical treatment

Radical prostatectomy is one of the reference treatments for localised intermediate risk PCA, according to the D'Amico classification and the CAPRA score [306].

Randomised trials show a significant reduction in overall mortality and disease-specific mortality in the RP vs the surveillance group. In the SPCAGS-4 study [137] with a 29-year follow-up, the risk of death from PCA was 19.6% after prostatectomy and 31.3% in case of watchful waiting. The main risk factors for disease-specific death were positive margins, extracapsular spread and most of all an ISUP grade  $\geq 3$ . The rates for overall, disease-specific and metastasis-free survival were 28.1%, 80.4% and 73.4% respectively. In the PIVOT study, a 12% decrease in the overall risk of death was noted [138].

In terms of surgical technique, NVB preservation can be achieved depending on preoperative erectile function, in the absence of capsular penetration on the MRI.

The risk of lymph node involvement varies from 4 to 20% in this group [112]. Extensive lymphadenectomy should be performed in case of a risk of positivity > 5% by nomogram evaluation [307]. Less invasive approaches could be suggested for intermediate-risk patients [105].

## Radiotherapy

RT is one of the reference treatments for prostate cancer patients in the intermediate group. The PROTECT trial, with

more than 20% of the patients presenting an intermediate stage on diagnosis, confirms the equivalence between surgery and irradiation at 10 years in terms of disease-specific survival.

A short-term (6 months) ADT combined with prostate irradiation of 70 Gy improves the overall survival of patients in the intermediate group compared to the conventional 70 Gy dose radiotherapy alone.

In the Boston randomised trial [308], overall survival at 5 years was significantly better with the RT-HT combination (88% vs 78%;  $p = 0.04$ ). This benefit was noted only in patients without associated moderate or severe multiple pathologies.

The RTOG 94-08 study [309] showed an overall survival benefit at 10 years for the combination treatment (62% vs. 57%;  $p = 0.03$ ), with disease-specific mortality rates at 10 years of 8% and 4% respectively. The benefit was basically pronounced in intermediate-risk patients with an improvement in overall survival at 10 years (from 54% to 61%) and a reduction in disease-specific mortality (from 10% to 3%,  $p < 0.01$ ).

The EORTC 22991 study [208] included 819 patients who benefited from either RT alone (70, 74 or 78 Gy) or RT combined with 6 months of HT. There was a benefit in clinical relapse-free survival and a significant reduction in the occurrence of metastases, but no benefit for overall survival. The higher the radiation dose, the greater was the benefit of this HT.

GETUG 14 is a prospective dose escalation trial that randomised 375 patients with an intermediate prognosis into two arms: a neoadjuvant ADT (2 months) + prostate irradiation (2 months) arm and a prostate irradiation arm. The irradiation dose was 80 Gy. Preliminary results with a median follow-up of 37 months confirmed the value of a short-term ADT with a significant benefit for biological and clinical relapse-free survival at 5 years. [310]

It is important to differentiate the two subgroups already described within the intermediate risk group: unfavourable intermediate risk patients could benefit from combined ADT while favourable intermediate risk patients could be treated with RT alone with a minimum dose of 76 Gy. The benefit of the dose increase appears useful even in case of ADT [208]. The indication for this ADT should take into account the associated cardiovascular co-morbidities.

A combination of external beam radiotherapy and brachytherapy could be superior to external beam radiotherapy alone [205]. This should be confirmed by further prospective trials. Low dose rate brachytherapy alone can be offered to patients in the intermediate group if they have only one poor prognostic factor: PSA  $\leq 15$  ng/ml or ISUP < 3. In that case, it is essential to have a good quality MRI that shows no extraprostatic extension.

## Localised high-risk PCA (Table 36)

The group with high-risk tumours is heterogeneous. Based on the number of unfavourable factors (PSA > 20 ng/ml; clinical stage T3-T4; ISUP  $\geq 4$ ), disease-specific survival after surgery and RT varies from 80 to 95% [311,312].

**Table 36.** Recommendations: treatment of high-risk PCA.

	Strength rating
Hormone therapy with radiotherapy is superior to radiotherapy alone for local control, biochemical control, the development of metastases and overall survival at 10 years.	Strong
Long-term ADT (2 or 3 years) is superior to short-term ADT (4 or 6 months) for biochemical relapse-free survival, clinical relapse-free survival, metastasis-free survival and overall survival. In some cases (elderly patient, co-morbidities), a duration of 18 months may be indicated.	Strong
RP can be offered in the management of high-risk or locally advanced PCA in the framework of a multimodality approach.	Strong
ADT alone is inferior to radiotherapy + hormonal therapy on biological control, metastasis-free survival and overall survival in patients without associated severe multiple pathology	Strong
Local treatment should be offered in case of cN1 M0 disease (surgery or radiotherapy + hormonal therapy)	Strong

### RT and long-term ADT

If the local treatment is RT, it is imperative to combine it with an ADT for locally advanced tumours (T3-T4). Hormone therapy with radiotherapy is superior to RT alone for local control, biochemical control, the development of metastases and overall survival at 10 years - EORTC: 40 vs 58% ( $p = 0.0004$ ); RTOG 85-31: 38 vs 47% ( $p = 0.0043$ ) [313,314].

Hormone therapy with radiotherapy is superior to HT alone in biochemical control, metastasis-free survival and overall survival [315,316]. A local treatment must be added to optimize the management of these locally advanced tumours without distant metastases.

Long-term ADT (2 or 3 years) is superior to short-term ADT (4 or 6 months) for biochemical relapse-free survival, clinical relapse-free survival, and metastasis-free survival. A benefit in overall survival was observed for the subgroup of patients with an ISUP grade  $\geq 4$  in the RTOG study. For patients in the high-risk group, long-term ADT (2 years) improves metastasis-free survival and overall survival compared to 4 months of ADT even with radiation doses  $\geq 76$  Gy [209,317].

One trial [318] compared 18 months of use versus 36 months and found no significant difference for any of the endpoints assessed. However, this was a superiority trial and not an equivalence trial. It has not yet been demonstrated that 18 months of use is equivalent to 3 years of use. For patients with a single high-risk factor or with associated multiple pathologies (especially cardiovascular related), ADT can be discontinued at 18 months. Eighteen months is the minimum duration to be considered in high-risk forms.

In the randomised trials, pelvic irradiation was routine with a dose of 70 Gy delivered to the prostate, but the actual benefit of pelvic irradiation remains debatable.

### Surgical treatment

RP can be performed in selected patients with high-risk prostate cancer who are at a negative stage. In case of unfavourable pathological factors, it should be considered as part of a multimodality treatment. The patient should be informed of this possibility preoperatively.

The presentation of high-risk tumours has changed. Currently, the majority of patients are at high risk due to a high ISUP grade or extraprostatic extension on MRI, rather than a PSA value  $\geq 20$  ng/ml or the clinical stage (cT3). High-risk tumours account for 20-25% of the newly diagnosed PCAs depending on the definition used. Oncological findings of RP for high-risk diseases are heterogeneous and difficult to interpret because of the multiple definitions used and variable combinations with adjuvant or salvage therapy. The pT2 rate is high (35-44%) in recent series. Disease-specific survival at 10 years varies from 85 to 98%. There are no randomised studies that compare RP with radiotherapy and radiotherapy + hormonal therapy. Several comparative retrospective series and a meta-analysis have suggested that RP might be equivalent to radiotherapy + hormonal therapy, and would provide a disease-specific survival benefit compared to radiotherapy [193,319,320]. Conversely, an equivalence and even superiority of the RT/brachytherapy/hormonal therapy combination over surgery has been demonstrated in other more recent series [202,203]. But these studies are burdened by many biases, so no conclusions can be drawn. A randomised trial (SGPCA-15) is under way.

Technically, extensive lymphadenectomy and comprehensive ablation of the prostate should be performed. The objective of surgery is an excision within healthy margins.

### The place of chemotherapy

It has been mainly evaluated in combination with radiotherapy + hormonal therapy.

- The GETUG12 trial [321] compared a long-term (3-year) ADT alone or in combination with 4 cycles of docetaxel/estramustine. Patients could undergo surgery, but only 5% of the patients had a radical prostatectomy. With 8 years of follow-up, biochemical relapse-free survival was better in the chemotherapy group (62 vs 50%,  $p = 0.017$ ) but no benefit for metastasis-free survival or overall survival was indicated.
- The STAMPEDE trial [289] is a randomised, multi-arm, multi-stage trial that included metastatic patients who were also at high-risk. At least two of the following characteristics were required: cT3-T4, ISUP grade  $\geq 4$  and PSA  $\geq 40$  ng/ml. In the adjuvant docetaxel arm, in the non-metastatic subgroup (1,145 patients, of whom 62% received radiation), chemotherapy improved biochemical relapse-free survival (HR: 0.6;  $p = 0.0002$ ), without improving the other parameters.
- The NRG/RTOG0521 trial [322] evaluated an adjunctive treatment with docetaxel in combination with long-term

ADT (2 years) and irradiation (72.0 to 75.6 Gy). In 563 high-risk patients, docetaxel improved overall survival (at 6 years, 86.0% vs 80.6%; with a unilateral log-rank test,  $p = 0.034$ ). However, there were more intercurrent deaths in the arm without docetaxel (36 vs. 21) with no benefit for disease-specific survival. Biochemical relapse-free survival was similar in both arms, and there was a slight improvement in the rate of metastases at 6 years (14% vs. 9.1%;  $p = 0.044$ ), which suggests a simple delay in the onset of metastasis. A definitive conclusion cannot be drawn on the usefulness of adjuvant docetaxel based on these various methodological considerations.

Chemotherapy seems to improve biochemical relapse-free survival in high-risk forms without impact on other parameters for the moment. Therefore, it is not routinely indicated.

### Isolated ADT

ADT alone is inferior to radiotherapy + hormonal therapy on biological control, metastasis-free survival and overall survival in patients without associated severe multiple pathology [315,323,324].

HT as monotherapy should only be offered as a last resort in patients with severe multiple pathology (level of evidence 2) who are not eligible for radiotherapy.

### cN1

Up until now, the treatment of cN1 patients considered to be metastatic has been ADT.

Several recent series have shown the benefit of local treatment in this situation [325]: RP or RP+ADT [326] and RT+ADT [327]. This benefit of adding local treatment has been evaluated in various retrospective studies, summarized in a systematic review [325]. These studies show a benefit of combining an ADT with a local treatment (RT or RP) in overall survival and in disease-specific survival with the HR ranging from 0.30 to 0.70 depending on the studies. This is particularly the case in the STAMPEDE study [327]. For non-metastatic patients, including cN1 and M0 patients, it was left to the clinician to decide whether or not to offer prostate irradiation with or without pelvic irradiation. The two groups were comparable. Relapse-free survival at 2 years was 89% in the irradiated group versus 64% without irradiation (HR: 0.35, IC: 0.19-0.65). This is a retrospective analysis, but in a prospective study. The benefit of RP in cN1 patients was then evaluated in another retrospective study that confirmed the survival benefit for patients who had undergone surgery [328]. The type of local treatment (RP versus RT) did not appear to influence oncological outcomes.

Based on these studies, local treatment is recommended in patients with cN1 disease at the time of diagnosis. This is particularly the case if lymph node involvement is only detected on the PET scan. If lymph node involvement is suspected during surgery, RP should be continued. Extensive lymphadenectomy remains the reference treatment in this situation.

Systemic treatment intensification has not been specifically evaluated in the cN1 patient population. The STAMPEDE

study evaluated the addition of docetaxel and abiraterone, but in a non-metastatic sub-population, including both cN0 and cN1 patients [289,329]. Abiraterone acetate was associated with non-significant improvement in overall survival in these cN0/1M0 patients with survival data that are still preliminary. Adding docetaxel and/or zoledronic acid provided no overall survival benefit in these non-metastatic patients treated with ADT.

### Recommendations

Local treatment by surgery or radiotherapy + hormonal therapy is indicated in case of cN1M0 cancer. Augmentation of systemic treatment with chemotherapy or NGHT is not indicated for cN1M0 cancer.

### Follow-up, adjuvant and salvage treatments after local treatment

#### Monitoring modalities, definition and assessment of biochemical relapse (BR) after local treatment

##### Monitoring modalities after local treatment

Monitoring after local treatment is intended to verify the absence of relapse and to assess the tolerability of treatment. In the event of a relapse, it makes it possible to discuss the merits of a second line of treatment.

PSA and DRE are the first-line tests. An initial total PSA test is recommended within 3 months after the procedure. If PSA undetectable, subsequent checks are recommended every 6 months for 3 to 5 years, then every year [330]. After RP, PSA becomes undetectable in 6 weeks since the half-life is 3.15 days [331].

There is no indication for systematic imaging after RP or RT, unless there is a biochemical or clinical relapse after local treatment.

##### Definition of biochemical failure after local treatment (Table 37)

Biochemical failure is defined either by relapse (BCR) or by the persistence of a detectable PSA after the procedure.

**Table 37.** Definitions of BCR by type of prostate cancer treatment.

Treatment	Definition of biochemical failure
Radical prostatectomy [19]	PSA > 0.2 ng/ml and rising, confirmed by 2 successive assays.
Radiotherapy ± hormonal therapy [330]	PSA Nadir + 2 ng/ml
Brachytherapy [330]	PSA Nadir + 2 ng/ml
HIFU [332]	PSA Nadir + 1.2 ng/ml

### Staging when BCR occurs after local treatment (Table 38)

Time to relapse and PSADT after local treatment are predictive of the relapse site (local or metastatic) and prognostic of survival and response to complementary therapies. A PSADT < 10 months is correlated to a high risk of metastatic relapse and mortality in 10 years [333]. The post-PT anatomical, pathological and biological characteristics in favour of local recurrence are: an ISUP grade < 3, PSA elevation after > 12 months, and PSADT > 10 months. In the other cases, metastatic relapse is the most likely type of relapse.

**After surgery,** PET/CT (18F-Choline or 68Ga-PSMA) is the reference examination. However, it is not essential in case of low PSA with low velocity if salvage radiotherapy is considered. The place of pelvic MRI in this indication is not validated.

**After radiotherapy,** prostate MRI is the reference examination for the detection of local recurrence if the patient is a candidate for salvage therapy. For this indication PI-RADS is not applicable, a suspicion score (LIKERT 1 to 5) must be given in case of a suspicious lesion in order to adapt the biopsy protocol (Standard ± targeted biopsies). [334] PET (18F-Choline or 68Ga-PSMA) is the gold standard for the detection of lymph node and metastatic relapse.

PET (18F-Choline or 68Ga-PSMA)

The trial (NCT021311649) compared the performances of MRI, choline PET and PSMA-PET in biochemical relapse after RP in patients with a negative CT and scintigraphy and who were candidates for salvage RT [335,336]. The detection rate of pelvic relapse was 28% for pelvic MRI, 32% for choline PET and 42% for PSMA-PET. Pelvic MRI and PSMA-PET were better for viewing relapse in the capsule (21.5% and 19% respectively) versus choline PET (13%) (p non-significant). Extracapsular pelvic sites were better detected by choline PET (19%) or PSMA-PET (32%) than by MRI (8%) p < 0.004). Choline PET altered management for 46% of the patients, while MRI altered management for 24%, and PSMA-PET led to 23% more changes than choline PET. The response rate to radiation therapy of the capsule was higher in patients with negative images or only one positive site in the capsule compared to patients with pelvic sites outside the

**Table 38.** Imaging assessment to be performed in case of BCR after local treatment.

Imaging assessment to be performed in case of BCR after local treatment	Strength rating
After RP - If PSA < 1 ng/ml, no imaging or PSMA-PET* - If PSA > 1 ng/ml, Choline PET/CT or PSMA-PET*	<b>Strong</b>
After RT - Choline PET/CT or PSMA-PET* - MRI in case of suspicion of isolated local recurrence that qualifies for salvage treatment	<b>Strong</b>

\* During the period of named-patient access while waiting for marketing authorization, a negative Choline PET/CT is required to perform a PSMA-PET

capsule: 70% versus 50% on MRI (p = 0.45), 73% versus 33% on PET-choline (P < 0.02) and 88% versus 14% on PSMA-TEP (P < 0.005). Therefore, choline- or PSMA-PET, which has a high detection rate of relapse sites outside the capsule, has a greater influence on the management and response to radiotherapy of the capsule.

Choline PET/CT should be reserved for BCR with PSA > 1 ng/ml [337]. In case of PSA < 2 ng/ml, a short PSA doubling time improves the sensitivity of Choline PET/CT.

The meta-analyses by Evangelista et al [122] and Tan et al [338] show the high performance of PSMA ligands in detecting biochemical relapse according to PSA levels. They detect the site of relapse in approximately 50% of the cases when the PSA level is < 0.5 ng/ml, while Choline PET/CT detects these sites in ≤ 20% of the cases and this rate reaches 94% in PSMA-PET when the PSA is ≤ 2 ng/ml.

18F-Fuciclovine is a recent radiotracer approved by the FDA which has also obtained a French MA in biochemical relapse. This radiotracer has shown no superiority over the PSMA [339].

In the NCT02899312 trial an interim analysis was carried out on the performance of a fluorine-labelled PSMA radioligand, 18F-DCFPyl-PSMA. It confirmed the safety of this ligand and the high rate of detection of relapse sites (60% if PSA < 0.5 ng/ml and 78% if PSA < 1 ng/ml) responsible for a change in the intention-to-treat in 2/3 patients [340].

### Adjuvant treatments after RP (Table 39)

#### RT

The randomised prospective trials SWOG 8794 [341], EORTC 22911 [342] and ARO 96-02 - AP 09/95 [343] evaluated the utility of adjuvant RT in RP and concluded that it has an efficacy in pT3 or pTxR1 tumours that provides a benefit of approximately 20% in biochemical progression-free survival. Only SWOG 8794 showed an improvement at 15 years in metastasis-free survival (46% vs 38%) and overall survival (47% vs 37%) for pT3N0M0 tumours [341]. This trial included a significant number (53%) of patients with detectable PSA after surgery. Adjuvant RT was well tolerated and was accompanied by grade 3-4 urinary toxicity in less than 3.5% of the cases, especially since continence was recovered (expert agreement). The control arm of these trials without radiotherapy was left free. It is unknown whether salvage radiotherapy was performed early or even at all. Therefore, the place of immediate adjuvant RT compared to early salvage radiotherapy in case of biochemical relapse remains to be defined.

Three recent trials have compared adjuvant RT (PSA undetectable after PT) to salvage RT in case of biochemical relapse: the English trial RADICALS-RT, the French trial GETUG-AFU 17 and the Australian trial RAVES.

The RADICALS-RT trial included 1,396 patients at high risk for relapse (positive margins: 67% or pT3: 77% or ISUP 3-5: 93%). BCR was defined by a PSA level ≥ 0.1 ng/ml. In the GETUG-AFU 17 trial, most of the 424 patients were pT3 R1. Finally, of the 333 patients included in the RAVES study, 67% had positive margins, 77% pT3 and 95% ISUP grade ≥ 2.

A meta-analysis of individual data from these three trials was conducted (ARTISTICS) [344], which provided a high level of evidence due to the number of patients included.

**Table 39.** Adjuvant treatments after RP.

Clinical situation	Recommendation	Strength rating
pT3 or R1/ pN0	Inform the patient on the risk of relapse	<b>Strong</b>
	Close biological monitoring	
	Early salvage radiotherapy in case of biochemical relapse	
	No indication for adjuvant hormonal therapy	
pN1	Adjuvant hormonal therapy	<b>Strong</b>
	Option: pelvic radiotherapy combined with HT to be discussed according to surgical margins, extent of lymph node involvement and extraprostatic extension	<b>Weak</b>
	Option: Simple monitoring if low lymph node involvement and undetectable postoperative PSA	<b>Weak</b>

It showed no benefit from adjuvant radiotherapy, and even a superior result for salvage RT (OR 1.12). In these trials, nearly 60% of the patients could be spared adjuvant RT. The complication rate was much lower in the salvage RT arm (not performed in many patients).

In conclusion, there is no longer any indication for adjuvant radiotherapy. But patients at high risk for biochemical relapse after surgery should be monitored very regularly. Early salvage radiotherapy should be offered as soon as BCR occurs (PSA  $\geq$  0.1 ng/ml in the RADICALS-RT trial).

### ADT

Neoadjuvant ADT is not recommended. A meta-analysis showed no improvement in overall or disease-specific survival, even though the rate of positive surgical margins and capsular penetration was lower [345]. In the absence of lymph node involvement, no studies have shown the benefit of adjuvant ADT.

### pN1

Only one landmark study demonstrated a statistically significant improvement in overall and disease-specific survival with adjuvant HT in patients with lymph node involvement [346]. Some recent retrospective data show an excellent prognosis for patients with only one or two involved lymph nodes during extensive lymphadenectomy [347,348]. They could simply be monitored without the need for adjuvant HT.

For pN1 patients, adjuvant RT in combination with ADT is still under discussion. A large retrospective study [349] of 1,107 patients with extensive lymphadenectomy showed a decrease in disease-specific mortality with adjuvant RT for two subgroups: patients with 1 or 2 positive lymph nodes, an ISUP grade  $\geq$  2 and pT3 or R1, and those with 3-4 positive lymph nodes. The results of a meta-analysis showed that a combination of HT with adjuvant RT improves overall survival (HR 0.74) and disease-specific survival significantly (HR 0.40) [350]. The identification of risk factors for progression may help to stratify risks and individualize treatment for this heterogeneous group of patients and warrants further research in randomised prospective studies.

### PSA detectable after RP

PSA should be undetectable 6 weeks after RP. PSA that is detectable after surgery is rare (approximately 5% of the cases) [351-353]. Rarely, and only in case low PSA persists without progression, this detectability can be interpreted as the persistence of healthy prostate tissue [354]. In the majority of cases, this detectability is indicative of residual disease that is either distant or local. The rate of progression in patients, regardless of the treatment for relapse that is implemented, exceeds 70%. The decision concerning the type of salvage treatment should be made on the basis of pathological parameters (lymph node status, margins, ISUP grade, pT stage), postoperative biological parameters (immediate postoperative PSA rate and velocity), and metabolic imaging results [355]. In light of the SWOG 8794 trial in which the majority of patients had detectable PSA, additional radiotherapy should be considered. The AFU-GETUG 22 phase II study will help in the decision of whether it is worthwhile to add a hormonal therapy to radiotherapy in the event of PSA that is detectable after RP.

### Treatment of BCR after RP (Table 40)

The prognosis for BCR after surgery appears to be very heterogeneous. Some patients will never progress to a spread of the disease and others will rapidly develop metastases. The main prognostic factors are the PSA doubling time and the interval between surgery and BCR [356].

**Table 40.** Treatment of BCR after RP.

	Strength rating
Monitoring can be offered in case of BCR after RT and a favourable prognostic factor: Relapse time > 3 years, PSA-DT > 12 months, ISUP $\leq$ 2	<b>Weak</b>
Salvage RT (66 Gy) can be offered in case of BCR after RP, it should be performed early (PSA < 0.2 ng/ml)	<b>Strong</b>
In case of high-risk BR, an ADT combined (6 months) with RT can be offered.	<b>Strong</b>

After RP, the treatment options for local recurrence are: radiation therapy with or without hormonal therapy, continuous or intermittent hormonal therapy, and monitoring.

## RT

In the presence of a biochemical relapse after RP, salvage radiotherapy of the prostate capsule can be offered. The criteria in favour of local recurrence are the presence of positive margins on the surgical specimen, a period between surgery and biochemical relapse > 12 months, PSADT > 10 months without lymph node or seminal vesicle involvement and an ISUP grade ≤ 2 or an MRI image suggestive of relapse [357].

There are no randomised studies that have demonstrated any benefit of salvage radiotherapy in clinical or overall relapse-free survival. The following were compared in a randomised trial in case of postoperative biochemical relapse (PSA between 0.4 and 1 ng/ml) [358]: hormonal therapy with bicalutamide; followed by salvage radiotherapy (66 Gy) in case of progression in LH-RH analogues; followed by the same hormonal therapy in case of failure. The primary endpoint was time to resistance to bicalutamide. The trial was positive: the time to resistance to bicalutamide was 8.6 years in the radiotherapy arm versus 5.6 years in the hormone therapy arm alone ( $p = 0.001$ ; unilateral test). There was no benefit in clinical relapse-free survival or in overall survival. This is the only prospective trial that evaluates salvage radiotherapy. It showed an efficacy of salvage radiotherapy, but the endpoint remains debatable. Retrospective studies are at variance with each other. A general review shows that 3 of the 4 studies with the required robustness demonstrate a benefit in overall survival in favour of salvage radiotherapy [356].

The delivered dose is usually approximately 66 Gy in conventional fractionation. Hypofractionation is not yet validated in this context, and it is a possible source of more frequent urinary complications. A randomised trial is ongoing that compares 64 Gy to 70 Gy. Higher urinary toxicity is reported in the 70 Gy arm [359]. The value of irradiating the lymph node areas is still under discussion [360].

## RT + ADT

Adding hormonal therapy is an option. Two recent randomised trials have evaluated the usefulness.

- The GETUG-AFU-16 trial [361] compared prostate capsule irradiation alone (66 Gy) or in combination with and ADT by LH-RH agonists (goserelin, 6 months). Metastasis-free survival at 120 months was 75% in patients in the RT plus goserelin group versus 69% in patients in the radiotherapy alone group (HR 0.73,  $p = 0.0339$ ). All the subgroups analysed benefited from hormonal therapy. [362]
- The RTOG 9601 trial [363] randomised patients to prostatic capsule irradiation (64.8 Gy) alone or in combination with an ADT, bicalutamide, for 2 years. A benefit was demonstrated in overall survival at 10 years (82 vs. 78%;  $p = 0.04$ ). A complementary analysis [364] showed that this benefit was found only in patients with a PSA level ≥ 0.6 ng/ml at the time of irradiation. Below this value, not only did bicalutamide given for 2 years not improve survival, but it doubled the risk of death from other causes, notably cardiac or neurological.

As a result of these two trials HT combined with irradiation can be offered to patients with high-risk forms (short PSA-DT, high Gleason score, PSA level ≥ 0.7 ng/ml).

### Conclusion: BCR support after RP

Treatment should be adapted to the severity criteria. Some patients could simply be monitored (late relapses after surgery, with a long PSA doubling time and an ISUP grade of 1 or 2 on the surgical specimen).

Salvage RT is the only treatment with a curative intent in this context. If RT is offered, this should be done early, as soon as the PSA level exceeds 0.2 ng/ml or even 0.1 ng/ml [365]. It appears particularly useful in case of positive margins, T3a or in case of local recurrence visible on imaging. It should be combined with an ADT if the PSA level before RT is high, with a short doubling time and an ISUP grade ≥ 3 on the surgical specimen.

## Treatment of local recurrence after radiotherapy

After RT or brachytherapy, in patients in good general health who are potentially eligible for a second local treatment, it is important to perform an assessment which includes a choline- or PSMA-PET scan, then, if this reveals no distant lesions (lymph node or metastatic), a prostate MRI.

If an isolated local recurrence is suspected on imaging, histological confirmation is required.

Biopsies may be performed routinely or in a targeted manner. Biopsies should be performed at least 2 years after irradiation. The post-irradiation ISUP grade is often artificially increased and has no real prognostic value.

### Salvage RP

Salvage RP is the traditional reference technique because it is the oldest with significant follow-up. It leads to a higher risk of morbidity than RP without prior irradiation.

Patient selection and information is essential: absence of associated multiple pathologies, information on the risks of side effects, local recurrence confirmed by prostate biopsy, tumour potentially curable before radiotherapy or brachytherapy (< cT3b, preoperative PSA < 10-15 ng/ml, biopsy Gleason score < 8, cN0), PSA doubling time > 12 months and biochemical relapse at least 2 years after radiotherapy or at least 3 years after brachytherapy and the absence of any major urinary or continence disorder.

Biochemical relapse-free survival with salvage RT at 5 and 10 years varies from 47-83% and 28-53% respectively, and DSS and OS at 10 years from 70-83% and 54-89% respectively. The ISUP grade and the PSA value before salvage RP are the 2 strongest predictors of DSS and BRFS [366].

The rate of urinary incontinence ranges from 21% to 91%, rectal wounds from 2% to 9% and anastomotic stenosis 11% to 41%.

Salvage RP can be offered to patients with local recurrence after RT or brachytherapy, in case of localised disease with a low level of aggressiveness, with an increase in functional risk compared to first-line treatment.

### *Salvage brachytherapy*

Brachytherapy can be performed after external beam radiotherapy. Published data are few and mostly retrospective, with 5-year biochemical relapse-free survival rates of 40-75% [367]. The patient should be made aware of potential toxicity, and in particular, urinary toxicity (more than 10% grade 3). There is no consensual agreement on the precise modalities of implantation and dose constraints. Implantation may cover only a part of the gland, which helps to reduce toxicity, but the effectiveness is yet to be demonstrated [368].

### *Salvage stereotactic radiotherapy*

Some series on stereotactic radiotherapy have been reported with very preliminary results, and variable modalities [367]. A prospective study is under way to evaluate this modality more precisely (GETUG 31) [369].

### *Salvage HIFU*

One of the largest series with 290 patients for whom radiation therapy had failed (50% hormone therapy before HIFU) reported disease-specific and metastasis-free survival of 80% at 7 years. Progression-free survival was 45%, 31% and 21% at 5 years respectively, according to the initial risk group. A dedicated configuration should be used to reduce morbidity [370,371].

### *Salvage cryotherapy*

Biochemical relapse-free survival at 5 years was 50 to 70% in the various studies, with a probability of a durable response over time in 50% of the patients. The contribution of third-generation technology has improved functional results: incontinence (8-12%), retention and subvesical obstruction (4-7%), pelvic pain and rectourethral fistula (1-3.4%) [372-374]. Salvage cryotherapy is indicated in patients with few co-morbidities, life expectancy > 10 years, localised pre-treatment disease, PSA < 10 ng/ml and slow doubling time to relapse. Few studies evaluate this treatment.

### *Salvage ADT*

In contrast to other treatments, the aim of ADT is not to cure but rather to delay an unfavourable progression of the disease. In the absence of identified metastasis, the benefit of early ADT has not been clearly demonstrated. The TROG 03.06 trial [375] compared immediate ADT to delayed initiation in 293 patients in biochemical relapse after local treatment or who were ineligible for local treatment. There seems to be a survival benefit, at the limit of significance, in favour of early ADT (at 5 years, 86.4% vs 91.2%,  $p = 0.047$ ). However, the difference is no longer significant when only patients in biochemical relapse are considered. A review of the literature concluded that the current benefit of early HT in this situation (non-metastatic BR) remains uncertain and it cannot be systematically recommended [376].

Patients who benefit the most from ADT are those with a strong suspicion of metastatic relapse. In the absence of metastases, an ADT may be offered to patients with a short doubling time ( $\leq 12$  months).

ADT can be continuous or intermittent. One trial showed that intermittent ADT is not inferior to continuous ADT in

OS and DSS with an advantage noted in some quality of life areas [377].

## **Follow-up of the other local treatments**

### *Post HIFU*

There is no strict definition of biochemical relapse after HIFU. Two definitions are found in the literature: nadir + 2 (Phoenix) or nadir + 1.2 (Stuttgart). Relapse is generally defined by several criteria: biological, clinical, radiological and biopsy criteria. The place of MRI is to be specified [378]. Salvage modalities can be a repeat treatment by HIFU, RT  $\pm$  ADT or RP [222].

### *Post cryotherapy*

There are several definitions of biochemical relapse. An approach similar to HIFU to evoke relapse seems logical. There is no consensus on salvage modalities.

### *Post focal treatment*

The 2014 International Consensus Conference recommends a biopsy in 12 months, with negative results as a criterion for success [248]. Multiparametric MRI is the reference examination. It is systematically scheduled for treatment evaluation, detection of recurrence, performing targeted biopsies and planning salvage treatment. For this indication PI-RADS is not applicable and a suspicion score (LIKERT 1 to 5) must be assigned in case of a suspicious lesion. [379-381]. The management of relapse is not defined, and no recommendations can be made.

## **Treatment of lymph node recurrence**

### *Local treatment*

#### Indications

Targeted treatment of pelvic lymph node recurrence after primary prostate treatment can be considered in patients in good general health with an adequate life expectancy. The reference examination to ensure that there are no distant sites is the choline- or PSMA-PET. In the event of biochemical relapse after surgery, Choline PET/CT provides a sensitivity and specificity ranging from 40% to 65% and 90% to 100%, respectively [19]. The sensitivity of PSMA-PET for lymph node involvement appears to be greater than that of Choline PET/CT [382,383]. No prospective study has yet been published on the oncological value of this targeted treatment of recurrence. A systematic review of the literature identified 20 retrospective series, including more than 700 patients, which evaluated salvage lymphadenectomy (12 studies) and pelvic radiotherapy (8 studies) [384]. The toxicity of these treatments is acceptable and the complication rate is low.

#### Salvage pelvic radiotherapy

The type of pelvic radiotherapy varies among studies (conformal, IMRT, stereotactic), as well as fractionation regimens. Suspicious lymph node areas are treated and this is combined with full pelvic irradiation, in the majority of cases at a lower dose. The PSA response rate varies from 13% to 75%

and disease-specific survival at 3 years is 93% [384]. The toxicity of salvage pelvic irradiation is low (4.4% grade 3 urinary toxicity) [385]. Extensive lymph node irradiation, rather than focusing on the nodes visible on PET, appears to be more effective [386].

#### Salvage lymphadenectomy

Lymphadenectomy should not be limited to imaging data because other pelvic lymph nodes that do not bind on the PET scan are positive in one-third of the cases. The common, internal and external iliac areas should be removed. It is extended in case of pre-sacral adenopathies. Extension to the retroperitoneum above the iliac bifurcation is discussed because of the potential increase in morbidity. The series reports an average of 6 positive lymph nodes (1-10) out of an average total of 20 lymph nodes removed. Complete PSA response rates (PSA < 0.2 ng/ml at 2 months) range from 13% to 73%, with a 5-year progression-free survival of less than 25%. Disease-specific survival at 8 years is estimated at 81% [387]. Prognostic factors include the ISUP grade, the time between initial surgery and recurrence, the use of hormonal therapy for recurrence, the extent of nodal involvement visible on PET, and PSA levels. A risk calculator has been developed to improve the identification of candidates for salvage lymphadenectomy [388].

#### Oncological outcomes

After targeted treatment of lymph node recurrence (surgery or radiotherapy), recurrence-free survival is approximately 50%, after medium-term follow-up. This treatment may delay the use of HT [384]. No overall or disease-specific survival benefit data are available at present. Approximately two-thirds of the patients received concomitant adjuvant HT, resulting in an overestimation of the oncological benefit of targeted treatment of recurrence. The high degree of heterogeneity of the studies in terms of endpoints, patient selection, definition of progression and adjuvant therapies, as well as the absence of prospective studies with long-term follow-up, limit the level of evidence for such an approach for now. The best oncologic outcomes are achieved in patients with a complete PSA response, low metastatic lymph node count, no extra-pelvic lymph node involvement and pre-lymphadenectomy PSA < 4 ng/ml. The benefit of a combination of lymphadenectomy and pelvic RT has been suggested, showing an improvement in the 5-year relapse-free survival rate (26% to 71%) [389].

French and European prospective control studies have started or are in the process of being started and will allow us to define this strategy of targeted lymph node treatment in the best possible way (GETUG P07 study - OLIGOPELVIS, TOREN European study).

#### Systemic treatment

ADT is the reference palliative treatment, based on studies on ADT in biochemical relapse and in metastatic disease. However, no specific study on isolated lymph node recurrence has been published. ADT should be considered if there is no indication for targeted treatment of lymph node recurrence. The time of initiation is along the same lines as that indicated for the treatment of pauci-metastatic disease.

## Hormone sensitive PCA

### Hormone-sensitive PCA is heterogeneous

Metastatic PCA is a heterogeneous disease for which several prognostic factors have been identified. In clinical trials [390,391], they are the number and location of bone metastases, the ISUP grade of the primary tumour and the presence of visceral metastases that are most often used to stratify patients. Depending on the study, patients are stratified according to tumour volume or the risk of progression (Table 41). However, the definitions of these different studies appear to be well correlated, with the majority of patients with a « high tumour volume » corresponding to « high risk » patients [392]. These definitions were obtained with a conventional imaging work-up. The widespread use of PET scans in staging may increase the number of patients with metastatic disease but with a very low tumour load. Patients with a conventional work-up without abnormalities but metastatic only on choline- or PSMA-PET should be considered to have a low tumour volume. On the other hand, it is difficult to classify patients with a positive choline/PSMA-PET scan without a conventional work-up. This remains the reference for quantifying tumour disease.

In the low tumour volume group, some identify the oligometastatic stage, when there are only a few bone metastases ( $\leq 5$ ) [393,394]. This clinical description could be the expression of a particular biological situation, where the tumour cells might have acquired only a part of the dissemination genes [395]. Metastatic lymph node disease is equated with low tumour volume [393].

A distinction should be made between patients with metastatic disease from the outset (synchronous) and those who relapse after local treatment (metachronous). Retrospective studies show a better prognosis for metachronous patients [396]. Under ADT, oligoprogression can also be defined [394].

#### ADT (Table 43)

Hormonal treatment of PCA in case of locally advanced or metastatic disease, aims to reduce circulating testosterone below an empirically established threshold of 50 ng/dl. This

**Table 41.** Stratification of patients with hormone-sensitive PCA according to volume and risk.

	Status	Definition
CHAARTED	High tumour volume	Visceral metastases <i>and/or</i> $\geq 4$ bone metastases (at least one of which is outside the pelvis and spine)
LATITUDE	High tumour risk	$\geq 2$ of the following risk factors: At least 3 bone lesions Visceral metastases ISUP $\geq 4$



is usually achieved through the use of LH-RH agonists or antagonists.

**Complete androgen blockade (CAB):** CAB combines an LHRH agonist and a first-generation antiandrogen. The largest study and meta-analyses conclude that there is a modest survival benefit (less than 5%) that does not appear before 5 years of treatment, with an alteration in quality of life related to the use of the antiandrogen [397].

**Immediate treatment on diagnosis or delayed treatment at the onset of symptoms:** for symptomatic patients, immediate treatment is indicated. For asymptomatic patients, there is a lack of good quality scientific data. A meta-analysis of four historical studies (prior to PSA use) compared immediate and delayed hormone therapy at symptom onset [398]. While immediate treatment did not prove to be a benefit in overall survival, it delayed progression and complications. Therefore, the consensus was that treatment should be initiated immediately in all metastatic patients. Symptomatic patients should receive an initial treatment that ensures the fastest efficacy: orchidectomy or LHRH antagonist (degarelix or relugolix).

**Prevention of flares (androgen flare):** The androgen spike observed after the first LHRH agonist injection is exceptionally symptomatic (possibly in patients with a large tumour mass). This symptomatic exacerbation could be partially prevented by an antiandrogen prescribed from the day of injection of the LHRH analogue (for a standard duration of 15 days). Only cyproterone acetate has been studied in this situation and no quality data are available for bicalutamide. Prevention of androgen flares is optional and should only be considered in patients with a high tumour mass treated with LHRH agonists.

**LHRH antagonist or agonist:** LHRH antagonists allow faster castration than LHRH agonists and do not expose to testosterone flare. No difference in oncological efficacy was reported between the two therapeutic classes. A meta-analysis of prospective studies on degarelix, an LHRH antagonist [399],

appears to show a decrease in cardiovascular events compared to agonists, particularly in patients with a history of vascular disease. In contrast, neither of the two registry studies [400,401] showed any difference between agonists and antagonists for this complication. More recently, a randomised phase II study [402] directly comparing an antagonist and an agonist in 80 patients with a history of vascular disease revealed no difference in the primary endpoint which was endothelial dysfunction. On the other hand, more cardiovascular events were observed in patients treated with agonists (20% vs. 3%,  $p = 0.013$ ). A phase III study is under way to validate these data.

A phase III study evaluated the efficacy of an oral LHRH antagonist, relugolix, at a dose of 120 mg per day [274]. This treatment was compared to quarterly injections of leuprolide for 48 weeks. The main criterion was efficacy, estimated by the rate of castration. A total of 622 patients were included. Effective castration (< 50 ng/dl) was achieved in 96.7% of the patients on relugolix versus 88.8% of the patients on leuprolide ( $p < 0.001$ ). Castration was achieved more rapidly under relugolix (56% versus 0% on day 4) among 184 assessable patients and a return to normal serum testosterone levels was also faster on discontinuation of this treatment. In addition, the incidence of serious cardiovascular side effects was significantly lower under relugolix (2.9% versus 6.2%).

**Treatment with antiandrogens in monotherapy:** Non-steroidal antiandrogens were evaluated in a meta-analysis including 8 studies that compared them to castration, 3 of which were in exclusively metastatic populations. Overall survival and clinical progression-free survival were lower and there were more interruptions due to side effects in the antiandrogen group [275]. There is no indication for first generation antiandrogen monotherapy in metastatic patients.

**Intermittent androgen deprivation (IAD):** IAD is intermittent administration of an LHRH agonist or antagonist, and has been the subject of several trials indicated in Table 42. IAD does not delay resistance to castration and has not been

**Table 42.** IAD trials.

Trial	Population	Type of trial	Primary objective	Follow-up (years)	IAD vs cADT (confidence interval)
SEUG 9401 [407]	Locally advanced Metastatic	Superiority	Progression-free survival	4.25	0.93 (0.78-1.55)
Finn Prostate VII [408]	Locally advanced Metastatic	Superiority	Progression-free survival	5.4	0.93 (0.78-1.11)
SEUG 9901 [409]	Locally advanced Metastatic	Non-inferiority	Overall survival	5.5	0.9 (0.76-1.07)
TULP [410]	Metastatic		Progression-free survival	2.6	-
TAP 22 [411]	Metastatic	Superiority	Overall survival	3.7	-
SWOG 9346 [403]	Metastatic	Non-inferiority	Overall survival	9.8	0.91 (0.8-1.03)

**Table 43.** ADT for hormone-sensitive PCA.

Recommendations	Strength rating
Patients with metastatic PCA should immediately receive ADT	Strong
There is no indication to systematically prescribe a so-called first-generation antiandrogen at the first injection of LHRH agonist	Strong
There is no indication for treatment by castration combined with a first generation antiandrogen	Strong
There is no indication for treatment with a first generation antiandrogen in monotherapy	Strong
IAD is a treatment option for patients who are informed of the uncertainties it presents, and who are voluntary, asymptomatic, either in BCR after local treatment, or with locally advanced disease, or with great caution for pauci-metastatic patients. IAD can only be administered if there is a good response to the induction therapy (PSA < 4 ng/ml) at 6-9 months. Treatment is resumed based on empirical data in case of symptoms, or on PSA levels.	Strong

shown to be equivalent or safe compared to continuous treatment in metastatic patients [403,404,405]. The only trial that showed non-inferiority of intermittent versus continuous treatment concerned patients in biochemical relapse after radiotherapy [377].

Only two studies have shown that IAD reduces hot flashes for one and sexual dysfunctions and physical capacities for the other. No meta-analysis has reported a benefit [377,406].

IAD administration should meet three criteria. First, initiation with an LHRH analogue combined with bicalutamide (50 mg/d). Second, selection of only those patients with an optimal response at 6-9 months, based on a total PSA at least less than 4 ng/ml (ideally < 0.2 ng/ml). Third, continuation of treatment based on the onset of symptoms or an increase in PSA above an empirically determined threshold (4 to 20 ng/ml depending on the study and clinical situation) [377,403,404]. Monitoring should be regular, quarterly or biannual. The treatment can be administered in this way until castration resistance is detected when no data on the IAD is available.

### Hormone-sensitive PCA: treatments combined with ADT

ADT in monotherapy was the standard treatment for these patients until a combination therapy with NGHT or chemotherapy came into use and now appears to be indicated in most cases. Maintenance of ADT throughout the metastatic disease remains essential.

### Chemotherapy

Three studies (Table 44) [391,412-415] evaluated the combination of ADT with chemotherapy by docetaxel. All three trials had the same primary endpoint: overall survival. Only GETUG-AFU 15 [413], the first of these trials, composed exclusively of M1 patients, did not demonstrate a significant benefit in overall survival. On the other hand, the two other studies and the meta-analysis of the three trials concluded in favour of a combination of an ADT with docetaxel. [414,415,416]. A combination of ADT and docetaxel improves overall survival in first-line treatment of metastatic prostate cancer. However, it is essential to

**Table 44.** Randomised trials evaluating docetaxel + ADT in hormone-sensitive metastatic PCA.

Results of the three randomised trials that evaluated chemotherapy (docetaxel) combined with androgen deprivation in hormone-sensitive metastatic prostate cancer.			
Trial	GETUG-AFU 15 [413]	CHAARTED [415]	STAMPEDE [289]
Total population (n)	385	790	1,776
M+ patients included (%)	100	100	61
M+ population: % synchronous/metachronous	71/29	73/27	95/5
M+ population: % high/low volume	48/52	65/35	NK
Median follow-up (months)	84	53.7	78
ADT + docetaxel versus ADT Overall survival HR (IC95%)	HR 1.01 (75-1.36) p = 0.955	0.72 (0.59-0.89) p = 0.0018	0.81 (0.69-0.95) p = 0.009

ADT: androgen deprivation therapy  
NK: not known

take into consideration certain characteristics of the trials. Patients with a small tumour volume did not benefit from the addition of docetaxel in the analysis of the subgroup of the CHAARTED study [415]. The meta-analysis of CHAARTED and GETUG-AFU 15 concluded that the results were identical [417]. Conversely, the retrospective analysis of the STAMPEDE study found a comparable benefit in all patient groups, both high and low-volume [412]. Patients with secondary metastatic disease after local treatment were under-represented in all three studies, so it is not possible to draw any conclusions in this population.

### Abiraterone acetate

Two studies have evaluated a combination of ADT with abiraterone acetate for hormone-sensitive metastatic prostate cancer. (Table 45)

The phase III study LATITUDE [390] included 1,199 patients with high-risk prostate cancer, metastatic from the outset (on bone scintigraphy with technetium, CT scan or MRI) and hormone-sensitive and randomised them between ADT combined with a placebo (n = 602) and ADT combined with abiraterone acetate (1,000 mg/day) and prednisone (5 mg/day) (n = 597).

High-risk patients were defined by at least 2 of the following 3 criteria: ISUP grade  $\geq 4$ , the presence of more than 2 lesions on bone scan, the presence of at least one measurable visceral lesion. Patients were stratified according to the presence or absence of visceral metastasis and their general health (PS 0.1 vs. 2).

The majority of patients in both arms had an ISUP grade  $\geq 4$  (97% and 98% respectively). With a median follow-up of 51.8 months, patients treated with the combination of ADT plus abiraterone acetate had an overall survival benefit of 16.8 months compared to the placebo group (51.3 months vs. 36.5 months; HR:0.66,  $p < 0.0001$ ). All secondary endpoints

were significantly improved by the combination with abiraterone acetate: time to PSA progression, progression of painful symptoms, time to a new bone event, initiation of chemotherapy or other specific treatment.

STAMPEDE [329] is a multi-stage, multi-step trial. Comparison of the ADT plus abiraterone acetate arm with the ADT alone arm reinforces the LATITUDE results. The population (1,917 patients) was very heterogeneous including M+, N+ patients and with locally advanced tumours (with at least two of the three severity criteria: stage T3/T4, ISUP grade  $\geq 4$ , PSA level  $\geq 40$  ng/ml). Patients in relapse after radical surgery or radiotherapy with high risk factors (PSA  $> 4$  ng/ml with a doubling time of less than 6 months, PSA  $> 20$  ng/ml, lymph node or metastatic recurrence, or androgen deprivation for less than one year with a free interval of more than one year) were also included. A total of 52% were metastatic. Prostate radiotherapy was desired for M0 patients. Three-quarters of the patients had an ISUP grade  $\geq 4$ . A total of 96% and 93% of the patients were hormone-sensitive. The main endpoint was overall survival. With a median follow-up of 40 months, there were significantly fewer deaths in the ADT plus abiraterone arm: 184 deaths vs. 262 (HR = 0.63, 95% CI = 0.52-0.76,  $p < 0.001$ ). The hazard ratio was 0.61 in metastatic patients.

The intermediate primary endpoint was failure-free survival (defined by radiographic, clinical or biological progression or death). There were significantly fewer failures in the ADT + abiraterone arm: 248 vs. 535 events (HR = 0.29; 95% CI, 0.25-0.34;  $P < 0.001$ ). The hazard ratio was 0.31 in metastatic patients.

In the arms with and without abiraterone acetate, grade 3-5 hypertension at rates of 5% and 1%, hypokalaemia rates of 1% and 0.003%, lower limb oedema rates of 1% and 0%, and transaminase elevation rates of 7% and 1% respectively, were observed.

### New generation antiandrogens

Enzalutamide and apalutamide were also evaluated in this situation. (Table 46)

ENZAMET [418] is a phase III randomised study that compared an ADT combined with either enzalutamide or a first-generation antiandrogen (bicalutamide). The primary endpoint was overall survival. Patients could have received prior local treatment and therefore have metachronous metastases. Chemotherapy with docetaxel was also allowed. Enzalutamide was prescribed concomitantly with chemotherapy. A total of 1,125 men with a median age of 69 years were randomised. After a median follow-up of 34 months, a significant improvement in overall survival was noted in the enzalutamide arm (at 3 years; 80% vs 72%, HR: 0.67,  $p = 0.002$ ). This benefit was found in patients with a low or high tumour volume and in patients with secondary metastasis or metastasis as of the initial diagnosis. It is important to note that in the 178 patients (16% of the population) previously treated with docetaxel, no improvement in survival was observed and more toxicity was reported. Discontinuation due to adverse events was more common in the enzalutamide group.

ARCHES [419], a phase III randomised study that compared an ADT associated with either enzalutamide or placebo in 1,150 patients with a median age of 70 years. Patients were stratified according to tumour volume and

**Table 45.** Randomised trials evaluating abiraterone acetate + ADT in hormone-sensitive metastatic PCA.

Results of the two randomised trials evaluating abiraterone acetate combined with androgen deprivation in hormone-sensitive metastatic prostate cancer		
Trial	LATITUDE [390]	STAMPEDE [329]
Total population (n)	1,199	1,917
M+ patients included (%)	100	52
M+ population: % synchronous/metachronous	100/0	95/5
M+ population: % high/low volume	100/0	56/44
Median follow-up (months)	51.8	40
ADT + ABI versus ADT Overall survival HR (IC95%)	0.66 (0.56-0.78) $p < 0.0001$	0.63 (0.52-0.76) $p < 0.001$

ADT: Androgen deprivation therapy

**Table 46.** Randomised trials evaluating novel antiandrogens + ADT in hormone-sensitive metastatic PCA.

Results of the three randomised trials evaluating new antiandrogens (Enzalutamide and Apalutamide) combined with androgen deprivation in hormone-sensitive metastatic prostate cancer			
Trial	ARCHES [419]	ENZAMET [418]	TITAN [420]
Drug	Enzalutamide	Enzalutamide	Apalutamide
Total population (n)	1,150	1,125	1,052
M+ patients included (%)	100	100	100
M+ population: % synchronous/metachronous	70/30	58/42	83/17
M+ population: % high/low volume	62/38	52/48	63/37
Median follow-up (months)	14.4	33.9	22
Combined with docetaxel: Moment % pts	Before 18	During 45	Before 11
ADT + NGHT versus ADT HR (IC95%)	Radiographic progression-free survival 0.39 (0.30-0.50) p < 0.001	Overall survival 0.67 (0.52-0.86) p = 0.002	Overall survival 0.67 (0.51-0.89) p = 0.005

ADT: Androgen deprivation therapy; NGHT: new generation hormonal therapy

prior administration of docetaxel. The study was positive on the primary endpoint of radiographic progression-free survival (HR: 0.39; p = 0.001), regardless of tumour volume or docetaxel exposure.

TITAN [420] is a phase III, double-blind, randomised study that compared an ADT with either apalutamide or placebo. Patients could have received local treatment or docetaxel. The main co-endpoints were radiographic progression-free survival and overall survival. After a median follow-up of 22.7 months, the first interim analysis revealed a significant benefit in radiographic progression for the apalutamide group (HR: 0.48; p < 0.001) and an overall survival at 24 months for apalutamide of 82.4% versus 73.5% for the placebo (HR 0.67, p = 0.005). There was no survival benefit in patients previously treated with docetaxel. Grade 3 side effects were found in 42.2% of the patients on ADT plus apalutamide. A skin rash was observed in 27.1% of these patients. Apalutamide did not deteriorate quality of life, (particularly on fatigue scores) [421].

### *Bone-targeting drugs*

The importance of preventing the complications of bone metastases by bone resorption inhibitors was demonstrated in the castration resistant phase, but never in the castration sensitive phase [289]. They are recommended at the hormone-sensitive stage, only in the management of osteoporosis on rheumatological advice.

### *Local treatment*

#### Surgery

Very little prospective data is currently available. Therefore, surgery cannot be recommended in this situation, except in clinical trials.

#### Prostate radiotherapy

Two randomised trials evaluated the impact of prostate radiotherapy on overall survival in patients with metastatic disease from the initial diagnosis.

The HORRAD trial [422] included all patients with metastatic disease from the initial diagnosis, regardless of the clinical features. All the patients received an ADT, and half the population received prostate irradiation (70 Gy in 35 fractions). In 10 years, 446 patients were included; most had more than 5 metastases (65%) and 75% had an ISUP grade  $\geq 4$ . With a median follow-up of 47 months, no significant difference in median survival was identified between the two arms (45 months in the RT group and 43 months in the control group). In the subgroup analysis, the hazard ratio was 0.68 in favour of the radiotherapy arm for patients with less than 5 metastases, but it remains non-significant.

The STAMPEDE trial [423] randomised patients with metastatic disease on the initial diagnosis into groups treated with ADT with or without prostate irradiation. There were two endpoints: an efficacy endpoint, represented by overall survival, and an activity endpoint, represented by relapse-free survival, including PSA progression. It should be emphasized that staging consisted of a bone scintigraphy and a thoracic abdominopelvic scan. The stratification criteria were management site, age, lymph node involvement, general health status, and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Radiotherapy could be delivered according to two regimens, 36 Gy in 6 fractions or 55 Gy in 20 fractions of 2.75 Gy, a slightly lower dose level than currently recommended. Only the prostate was irradiated. Metastatic load, as defined by CHARTED, was evaluated on a centralised imaging review. An analysis according to the irradiation modalities and most of all according to the tumour load was pre-specified in the protocol. Between

2013 and 2016, 2,061 patients were included, of which 819 (40%) had a small tumour volume. With a median follow-up of 37 months, no significant difference in overall survival was identified between the two arms (at 3 years; 65% vs 62%, HR: 0.92,  $p = 0.266$ ), but there was a significant improvement in progression-free survival (32% vs 23%; HR: 0.76,  $p < 0.0001$ ). On the other hand, only patients with a low tumour burden had a significant benefit in overall survival at 3 years (81% vs 73%; HR: 0.68,  $p = 0.007$ ). This trial with a significant number of patients makes it possible to recommend prostate irradiation in case of metastatic disease on the initial diagnosis, with a small tumour volume, defined on bone scintigraphy and CT scan.

#### Local treatment of metastases

In case of oligometastatic disease, each metastasis can be treated by surgery, interventional radiology or stereotactic radiotherapy. There is little prospective data that evaluates this strategy.

The STOMP trial [424] included 62 patients with biochemical recurrence (PSA > 50 ng/ml) in the form of an oligometastatic disease (less than 3 metastases detected on a Choline PET/CT scan) after local treatment. Patients were randomised between simple monitoring and local treatment of all the metastases. Treatment of all the metastases delayed the initiation of hormonal treatment by an average of 8 months, a non-significant difference. For all other parameters, there was no difference between the two groups.

The SABR-COMET trial [425] is a phase II trial that randomised 99 patients with oligometastatic disease (1 to 5 metastases) of different origins, mainly breast, lung and colorectal and 16 patients with prostate cancer, to systemic treatment alone or combined with stereotactic irradiation. A benefit in progression-free survival and overall survival was observed for irradiated patients, but the predominance of prostate cancers in the irradiation group (14 vs 2) might explain the differences observed.

The ORIOLE study [426] randomised 54 patients with less than 3 asymptomatic metastases on conventional imaging (CT scan, MRI and bone scintigraphy) between stereotactic radiotherapy of metastases and observation (2:1 randomisation). All the subjects had relapsed after local treatment. Progression was defined as a composite endpoint: biological (PSA nadir + 2 ng/ml), radiological, clinical, initiation of ADT, or death. Stereotactic RT significantly decreased the proportion of patients who were progressive at 6 months (19 vs 61%;  $p = 0.005$ ). Progression-free survival was 5.6 months in the observation arm and was not achieved with a median follow-up of 18 months ( $p = 0.002$ ). The study also aimed to identify factors related to the effectiveness of stereotactic RT. Therefore, all irradiated patients were also treated with PSMA-PET, which revealed additional metastases in 16 of the 36 patients in the RT group. The proportion of patients with progressive disease at 6 months was 1/19: 5% when there were no additional lesions found on PSMA-PET compared to 6/16: 38% when there were additional lesions ( $p = 0.03$ ). Nuclear imaging would improve patient selection for stereotactic RT.

Overall, these phase II trials do not allow a clear conclusion to be drawn concerning the efficacy of local treatment of metastases, even for metachronous metastases. No recommendation can be made.

#### Therapeutic indications (Table 47)

ADT remains the standard treatment for metastatic prostate cancer. The use of a complete androgen blockade does not provide any benefit. Continuous treatment is recommended at this stage of the disease.

The treatment of patients with metastatic disease on the initial diagnosis (synchronous) who are hormone-sensitive has evolved considerably in recent years. Therapeutic intensification, by combining an ADT with either docetaxel in case of large volume tumour, or with NGHT regardless of the tumour volume, improves overall survival.

**Table 47.** Therapeutic indications in hormone-sensitive prostate cancer.

Stage	Tumour Load	Treatment options	Description	Strength rating
M1 Synchronous	High Volume/ High Risk	ADT* + Abiraterone acetate or Enzalutamide or Apalutamide	Improvement in overall survival	Strong
		ADT* + Docetaxel	Improvement in overall survival	Strong
		Local treatment	Not recommended	Strong
		Bone-targeting drugs	Not recommended	Strong
	Low Volume/ Low risk	ADT* + Abiraterone acetate or Enzalutamide or Apalutamide	Improvement in overall survival	Strong
		Prostate radiotherapy	Improvement in overall survival	Strong
Local treatment of metastases (Oligometastases)		Insufficient data to make recommendations		

\* ADT: androgen deprivation therapy (immediate and continuous)

<b>M1 Metachronous</b>	<b>Immediate and continuous ADT*</b>	- symptomatic: to avoid severe complications - asymptomatic: to delay symptoms and complications	Strong
	ADT* + Enzalutamide or Apalutamide	Improve survival without radiographic progression	Strong
	<b>Intermittent ADT*</b>	Pauci-metastatic, asymptomatic, motivated, informed, PSA<4 ng/ml after 6-9 months of HT	Weak
	Local treatment of metastases (Oligometastases)	Insufficient data to make recommendations	

In the large volume tumour/high-risk population, more precise indications for docetaxel vs NGHT are still required. The overall survival benefit provided by abiraterone acetate in the LATITUDE [427] and STAMPEDE [329] trials is perfectly comparable to that provided by docetaxel in the CHARTED and STAMPEDE studies [412,415]. Recently, enzalutamide and apalutamide have shown similar results in this population. These oncological findings should be weighed against the administration modalities and toxicity profiles of docetaxel and NGHT. In light of the results of the ENZAMET test, a combination of docetaxel + enzalutamide seems to provide no benefit, whereas it increases toxicity. The GETUG 21 (PEACE 1) trial will provide information on the combination of docetaxel and abiraterone acetate. The major benefit in overall survival associated with good tolerability positions the combination of castration and NGHT as a new standard of treatment in prostate cancer that is metastatic from the outset.

In the low volume tumour population, NGHT showed a benefit in overall survival, the benefit of docetaxel is more questionable (based on data from CHARTED and GETUG 15) [413,415]. Therefore, a combination of ADT and NGHT should be considered as a new standard of care in this population.

In the context of metachronous metastatic progression (secondary to curative prostate treatment) the level of evidence is currently insufficient to make strong recommendations. However, combinations of an ADT with enzalutamide or apalutamide have been shown to improve radiographic progression-free survival and can be offered for this indication.

For synchronous metastatic prostate cancer with low volume tumour, prostate irradiation is recommended. However, in case of an oligometastatic presentation, there are no sufficiently robust data to recommend targeted treatment of metastases.

### Castration-resistance (CRPC)

#### Definition (Table 48)

**Table 48. Recommendations for defining CRPC.**

Castration serum testosterone level < 50 ng/dl or 1.7 nmol/l
<b>Biochemical progression:</b> three increases in PSA resulting in two 50% increases above the Nadir with PSA > 2 ng/ml or <b>Radiographic progression</b> defined by the appearance of at least two new lesions on bone scan or progression of one measurable lesion according to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) [428]

### Non-metastatic castration-resistant patients (nmCRPC)

The SPARTAN, PROSPER and ARAMIS trials demonstrated the benefit of combining NGHT treatment with a simple androgen blockade in terms of metastasis-free and overall survival for high-risk non-metastatic castration-resistant patients (scintigraphy and CT scan) (defined by a PSA doubling time ≤ 10 months).

The SPARTAN trial [429], a randomised phase III trial with 1,207 patients, showed a benefit of treatment with a combination of ADT + Apalutamide compared to a simple androgen blockade. The benefit in metastasis-free and overall survival was 24 months and 14 months respectively in the Apalutamide arm (hazard ratio for overall survival 0.78; 95% CI 0.64-0.96; p = 0.0161).

The PROSPER trial [430,431], a randomised phase III trial with 1,401 patients, showed a benefit of treatment with a combination of ADT + Enzalutamide compared to a simple androgen blockade. The benefit in metastasis-free and overall survival was 22 months and 11 months respectively in the Enzalutamide arm (hazard ratio for overall survival 0.73; 95% CI 0.61-0.89; p = 0.001).

The ARAMIS trial [432], a randomised phase III trial with 1,509 patients, showed a benefit for the combination of ADT + Darolutamide compared to a simple androgen blockade. The metastasis-free survival benefit was 18.4 months in favour of the Darolutamide arm. Overall survival at 36 months was 83% vs 77% in favour of the Darolutamide arm (hazard ratio for overall survival 0.69; 95% HR = 0.78; 95% CI 0.53-0.88); p = 0.003).

#### Recommendations for nmCRPC

In patients with a high-risk of biochemical relapse (defined as a PSA doubling time less than or equal to 10 months) after local treatment and without apparent metastases (scintigraphy and CT scan), treated by androgen deprivation and in whom castration resistance (nmCRPC) occurs, it is recommended to add apalutamide, enzalutamide, or darolutamide to androgen deprivation. (High level)

### Metastatic castration-resistant patients (mCRPC)

#### Should a repeat biopsy be done?

In case of failure in the use of the histological material of the primary tumour, biopsies of the prostate (non-irradiated) or metastases can be examined for genomic alterations. Other modalities to identify genomic alterations are being

investigated, including liquid biopsies which can be used to identify DNA and RNA alterations in a blood sample [433].

### Treatment assessment in mCRPC

In the therapeutic trials, the two endpoints were survival without radiographic progression and overall survival, which remains the « gold standard ».

PSA is a response marker: in the TAX 327 trial (docetaxel) [434] and also in the AFFIRM trial [435] (enzalutamide) a decrease in PSA > 30% was shown to be a predictor (« surrogate marker ») of survival. There is no consensus on the extent and duration of the decrease in PSA. But a correlation between a decrease in PSA and progression-free survival was not found in all the trials (SIPULEUCEL T).

In the trials concerning mCRPC, radiographic progression was assessed by regular thoraco-abdomino-pelvic CT scan and bone scan. The value of monitoring by PET imaging has not been demonstrated.

### Monitoring recommendations

Except for clinical trials: clinical and biological evaluation (PSA) by appointments every 3 months.

The frequency of imaging examinations (thoraco-abdomino-pelvic CT scan and bone scan) depends on the clinical context (personalised monitoring), but in castration resistance at least one annual radiological check-up is advisable (High level).

### 1<sup>st</sup> line treatment (Table 50)

The current situation has changed, due to the use of docetaxel or NGHT, from the hormone sensitive phase or the nmCRPC phase.

- **If the initial treatment was only an ADT at the hormone sensitive stage**, several molecules have shown an improvement in overall survival in the metastatic CRPC stage. (Table 49)

**Abiraterone acetate**: after docetaxel [436] and before docetaxel [437].

**Enzalutamide**: after docetaxel [435] and before docetaxel [438].

At the castration resistance stage, hormonal changes with the addition of bicalutamide should not delay initiation of a NGHT. The TERRAIN trial compared the efficacy of a complete androgen blockade with the addition of bicalutamide, versus early initiation of enzalutamide [439]. Progression-free survival was significantly improved in the enzalutamide arm (median 15.7 versus 5.8 months, HR 0.44) with a benefit in quality of life [440]. The STRIVE trial also included patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (35%) [441]. Enzalutamide improved all endpoints compared to bicalutamide: biological progression-free survival, complete PSA response rate, progression-free survival or death, and radiographic progression-free survival.

**Chemotherapy** has a recognised place in mCRPC, with mitoxantrone and docetaxel having demonstrated some efficacy in controlled trials. Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks combined with 10 mg/d of prednisone is the

Table 49. Results of mCRPC treatments.

	Abi pre-Docetaxel COU-AA-302 [437]	Enza. pre-Docetaxel PREVAIL [438]	Docetaxel TAX 327 [434]	Cabazitaxel TROPIC [450]	Abi post-Docetaxel COU-AA-301 [436]	Enza. post-Docetaxel AFFIRM [435]
<b>Population characteristics</b>						
Follow-up (months)	49.2	31	20.8	12.8	20.2	14.4
Pain	32%	33.7%	45%	46%	44%	28.3%
PS >1	0	0	13%	7%	10%	8.8%
Median PSA (ng/ml)	42	54.1	114	143.9	128.8	107.7
Extra-os meta.	49% Soft tissues, LN	74.3% Soft tissues, LN M+ visc (11.2%)	22% M+ visc	25% M+ visc	56% LN, M+ visc (31.7%)	55.8% LN
<b>Results</b>						
Overall survival (control)	34.7 months (30.3 months)	35.3 months (31.3 months)	18.9 months (17.4 months)	15.1 months (12.7 months)	15.8 months (11.2 months)	18.4 months (13.6 months)
Pain	↘	↘	↘	Same as comparator arm	↘	↘
Quality of life	↗	↗	↗	↗	↗	↗

standard treatment for mCRPC. It leads to an improvement in survival [434]. The ideal time to initiate chemotherapy remains controversial. While the indication is not debatable in symptomatic metastatic forms, there is no evidence to justify early initiation in asymptomatic patients. A weekly or bimonthly regimen can be considered in patients unable to receive an optimal regimen due to advanced age, general health status or associated diseases. Geriatric evaluation is recommended in elderly patients with co-morbidities.

Cabazitaxel is not currently recommended as a 1st line treatment: in the two phase III trials, FIRSTANA [442] and PROSELICA [443], cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> showed no superiority over docetaxel in overall survival.

Among the criteria that guide the choice between NGHT and chemotherapy are a number of factors such as performance status and age, the presence of visceral metastases, whether or not metastases are symptomatic, the highly undifferentiated neuroendocrine nature of the tumour, and the duration of the response to initial hormonal therapy.

In patients with neuroendocrine differentiation, or in the presence of rapid tachyphylaxis after initial hormone therapy (less than one year), chemotherapy is the choice for patients who are eligible.

**- If the initial treatment at the hormone sensitive stage was a combination of an ADT and a NGHT**

Due to cross-resistance between NGHTs, chemotherapy with docetaxel is recommended (Table 51)

**- If initial treatment at the hormone sensitive stage was a combination of an ADT and docetaxel**

Due to the low efficacy of docetaxel as a salvage treatment, it is recommended to use an NGHT [449].

#### *2<sup>nd</sup> line treatment and subsequent lines (Table 50)*

For second line treatment, the cross resistances between NGHTs should also be taken into account.

After failure of docetaxel, cabazitaxel is the standard treatment in second-line chemotherapy. It showed an improvement in overall survival compared to mitoxantrone in the TROPIC phase III trial [450].

The CARD trial [451] showed that cabazitaxel was the reference treatment after rapid progression (< 12 months) on NGHT before or after docetaxel. Overall survival and radiographic progression-free survival were superior in the cabazitaxel arm compared to the abiraterone or enzalutamide arm. The risk of death was also reduced by 36% with cabazitaxel.

In mCRPC patients, genomic abnormalities of DNA repair (BRCA2 and ATM mutation, etc.) are found in 25% of the cases. These abnormalities can be treated by targeted therapy with PARP inhibitors (Olaparib) in the framework of therapeutic trials [452,453]. The PROFOUND trial is a Phase III trial that compares olaparib with NGHT in patients with mCRPC which has progressed after NGHT and with alterations in genes directly or indirectly involved with homologous recombination.

**Table 50.** Recommendations in mCRPC.

CRPC		Strength rating
<b>1<sup>st</sup> line mCRPC</b> - ADT alone in the hormone sensitive phase	Continuation of the ADT	<b>Strong</b>
	No indication for hormonal manipulation with a 1 <sup>st</sup> generation antiandrogen	<b>Strong</b>
	There is no clearly identified predictive factor for choosing between an NGHT and a chemotherapy for the most appropriate treatment.	<b>Strong</b>
	In case of a differentiated neuroendocrine tumour, or rapid tachyphylaxis after initial ADT, chemotherapy is recommended if age and general health allow.	<b>Weak</b>
- ADT + NGHT in the hormone-sensitive phase	Docetaxel recommended	<b>Weak</b>
- ADT + docetaxel in the hormone-sensitive phase	NGHT recommended	<b>Weak</b>
	In case of bone metastases, initiation of treatment with denosumab for 24 months is recommended with a diagnosis of castration resistance	<b>Strong</b>
<b>mCRPC ≥ 2<sup>nd</sup> line</b>	Continued androgen deprivation	<b>Strong</b>
	The reference chemotherapy after failure of docetaxel is cabazitaxel.	<b>Strong</b>
	Choose chemotherapy if the first line treatment was an NGHT.	<b>Strong</b>
	After docetaxel, abiraterone acetate and enzalutamide showed an overall survival benefit.	<b>Strong</b>
	In case of rapid progression on NGHT before or after docetaxel, 2 <sup>nd</sup> line chemotherapy is cabazitaxel.	<b>Strong</b>
	In case of alterations in DNA repair genes, a therapeutic trial with PARP inhibitors can be offered.	<b>Strong</b>



**Table 51.** Efficacy of second-line treatment of mCRPC in abiraterone then enzalutamide or enzalutamide then abiraterone sequences.

	ABI after ENZA	ENZA after ABI	Endpoint
Terrada et al. [444]	55 days	91 days	Median survival without PSA progression
Miyake et al. [445]	2.6 months	5.9 months	Median survival without PSA progression
Matsubara et al [446]	2.89 months	3.39 months	Median survival without clinical, biological or radiographic progression
Khalaf et al. [447]	1.7 months	2.7 months	Median survival without clinical, biological or radiographic progression
Komura et al. [448]	7 months	15 months	Median survival without radiographic progression

**Table 52.** Specific features of PCA management in elderly subjects.

Presentation of PCA	Treatment	Specific features	Reference
<b>Localised</b>	<i>Surveillance</i>	Specific risk of reclassification of patients in active surveillance	[465]
	<i>Prostatectomy</i>	Major selection bias in the literature PIVOT study to be interpreted with caution	[466,467]
	<i>External beam radiation therapy</i>	No specific radio-toxicity Be aware of cognitive disorders, incorrect positions and consequences of repeated moving about	[212,220,468]
	<i>Hormonal therapy</i>	No indication for monotherapy at any age	[469-471]
<b>Metastatic castration-sensitive</b>	<i>Hormonal therapy</i>	Specific attention to the prevention of sarcopenia	[287]
	<i>Docetaxel</i>	Survival benefit regardless of age (combined with hormonal therapy) Systematic preliminary geriatric assessment (regardless of G8) Very cautious use (and growth factors almost systematically)	[287,289,391]
	<i>NGHT</i>	Benefit of abiraterone acetate and enzalutamide at any age No data for apalutamide	[329,418,420,427]
	<i>Radiotherapy</i>	No proof of efficacy in elderly oligometastatic patients	[423]
<b>Non-metastatic castration-resistant</b>	<i>NGHT</i>	Benefit of apalutamide, enzalutamide and darolutamide at any age	[429,432]
<b>Metastatic castration-resistant</b>	<i>Chemotherapy</i>	Docetaxel: 50 mg/m <sup>2</sup> every two weeks Cabazitaxel: 20 mg/m <sup>2</sup> Systematic preliminary geriatric assessment (regardless of G8) Very cautious use (and growth factors systematically)	[443,472]
	<i>NGHT</i>	Benefit regardless of age Abiraterone acetate: systematic cardiovascular evaluation (cardiac ultrasound) Enzalutamide: specific risk of fatigue, diarrhoea and anaemia	[435,473-475]

In cohort A (BRCA1 and 2, ATM) with olaparib there was a significant improvement of the median rPFS (7.39 months vs 3.55 months, HR = 0.34, 95% CI: 0.25-0.47). The 12-month rPFS rates were 28.1% and 9.4% respectively. There was also a significant increase in the response rate of 33.3% vs. 2.3% (OR = 20.86, CI 95: 4.18-379.18,  $p < 0.0001$ ). Overall survival data are preliminary but show a trend towards prolongation with olaparib in cohort A (median OS of 18.5 months versus 15.1 months, HR = 0.64). [14]

After a 3<sup>rd</sup> line treatment with chemotherapy or NGHT, treatment with Lutetium PSMA leads to a decrease in PSA of more than 50% with good tolerability. [454]

### *Bone-targeting drug*

In castration-resistant PCA with bone metastases, it is recommended to prevent the development of bone complications related to bone metastases by prescribing antiresorptive therapy. Denosumab is superior to zoledronic acid for this indication. Treatment is initiated at the diagnosis of mCRPC for a minimum of 24 months.

## PCA in elderly subjects

Elderly patients with PCA should be managed in conjunction with geriatricians throughout the course of care.

**Evaluation:** the G8 score should be used to detect patient frailty and concomitant screening for cognitive impairment

should be performed using the mini-Cog test [455], but routine screening for cognitive impairment does not appear to be relevant. Patients with a G8 score of less than 14 or who the clinician considers vulnerable should undergo geriatric assessment (GA) [456].

**Diagnosis:** there is no specific diagnostic modality for the elderly. The likelihood of an aggressive form of PCA being diagnosed increases with age [457]. However, regardless of the age of the patient, for an ISUP grade of 4-5, the specific risk of death is very high within 10 years and even 5 years after diagnosis [458,459].

**Treatment:** PCA-specific mortality, like for cancers in general, increases with age on diagnosis [460,461]. For high-risk cancers, the risk of death is still mainly based on specific deaths for about 5 to 10 years in case of low co-morbidity, more than 5 years in case of intermediate co-morbidity, and 3 to 5 years in case of high co-morbidity [462]. This specific « excess mortality » in elderly patients can be explained by the combination of a diagnosis with a poorer prognosis and « under-treatment » [457,463,464].

Only retrospective and observational studies are available on PCA in elderly patients, which is as much localised as metastatic, castration-sensitive and castration-resistant. No randomised prospective studies have been published. While the effectiveness of treatments appears to remain constant with the increase in patients' age, the complications related to all treatments increase with patients' age (Table 52).

## Version française

### Génétique

La mise en évidence d'anomalies génétiques dans le cancer de la prostate (CaP) regroupe deux problématiques cliniques distinctes : d'une part, l'identification de formes héréditaires de la maladie (recherche de mutations germinales), d'autre part, l'identification de mutations somatiques (présentes dans la tumeur seulement) prédictives de la réponse à certaines thérapies ciblées dans les cancers métastatiques.

Le cancer de la prostate est le cancer pour lequel le poids de l'hérédité est prépondérant, les antécédents familiaux représentant le facteur de risque le plus puissant. Il existe deux types de prédispositions génétiques au CaP : l'hérédité monogénique, rare (5 % des cas), et l'hérédité polygénique, prédominante (95 % des cas).

Les CaP héréditaires répondent à des critères, devant être recherchés systématiquement : nombre de cas de cancers de la prostate ou du sein dans la famille, leur répartition dans une branche familiale et leur âge de survenue (Tableau 1). Les gènes en cause dans l'hérédité monogénique les plus souvent décrits sont les gènes de réparation de l'ADN (notamment *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) et le gène *HOXB13* [1,2]. La caractéristique des cancers héréditaires monogéniques est un âge de survenue précoce, et une forte agressivité lors de mutations de *BRCA2* et de *HOXB13* [3]. Les mutations de *BRCA2* seraient associées à un risque de CaP de 2,64 (IC 95 % : 2,03-3,47), de forme agressive, avec une diminution des survies spécifique et globale [4,5]. En cas de mutation de *BRCA1*, le risque de présenter un CaP semble significativement augmenté (RR = 1,35 ; IC 95 % : 1,03-1,76), mais sans risque spécifique d'agressivité [4].

L'hérédité polygénique est plus délicate à analyser. Plus de 150 variants génétiques ont été associés à une augmentation du risque de CaP dans des populations d'origines ethniques diverses [6,7].

### Identifier les critères d'adressage en oncogénétique

L'identification précoce d'une forme héréditaire de CaP est indispensable. La démarche comporte deux temps : premièrement, le repérage des formes suspectes par l'urologue, deuxièmement, la consultation d'oncogénétique qui pourra donner lieu à un test génétique de confirmation. Le repérage d'une forme suspecte est axé sur la recherche de formes associées à des mutations de gènes de la réparation de l'ADN [8]. Des mutations germinales des gènes de réparation de l'ADN ont été décrites dans 11,8 % des patients ayant un CaP d'emblée métastatique quelles que soient les histoires familiales des patients [9].

Ainsi, 3 situations doivent impérativement conduire à proposer une consultation d'oncogénétique :

- 1 - une forme héréditaire de CaP (Tableau 1) ;
- 2 - une forme précoce de CaP (avant 50 ans) ;
- 3 - une forme associée aux cancers du sein ou de l'ovaire (Tableau 2).

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

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

**Tableau 2.** Critères faisant évoquer une forme héréditaire de cancer de la prostate associé aux cancers du sein ou de l'ovaire.

Mutation prédisposant aux cancers du sein ou de l'ovaire dans une branche familiale
Un cas de cancer du sein < 40 ans
Un cas de cancer du sein bilatéral
Un cas de cancer de l'ovaire
Un cas de cancer du sein chez un homme

### Recommandations

Une consultation d'oncogénétique doit être proposée aux patients devant :

- une forme héréditaire de cancer de la prostate ;
- une forme précoce de cancer de la prostate avant 50 ans ;
- une forme associée aux cancers du sein ou de l'ovaire.

GRADE Fort

## Gestion des patients mutés

### Patients mutés ayant un CaP diagnostiqué

Il n'y a pas de prise en charge spécifique actuellement validée pour les patients ayant un CaP héréditaire. Il semble cependant que les patients porteurs d'une mutation de *BRCA2* soient des candidats à haut risque de reclassification s'ils sont mis en surveillance active [10]. L'indication d'une mise en surveillance active de ces patients ayant un risque spécifiquement élevé de formes agressives doit être mûrement pesée. Une surveillance très rapprochée est recommandée pour ces patients (grade fort).

### Patients mutés n'ayant de CaP diagnostiqué

Les hommes de familles de cancers du sein et de l'ovaire doivent se voir proposer un génotypage. Certains s'avèrent porteurs d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. L'étude IMPACT a évalué le dépistage du CaP dans ce groupe de patients [11]. Les patients de 40 à 69 ans se sont vu proposer

de façon annuelle un toucher rectal et un dosage d'antigène spécifique de la prostate (*Prostate-Specific Antigen* [PSA]). Les biopsies systématiques (sans imagerie par résonance magnétique [IRM] préalable) étaient indiquées devant un toucher rectal suspect ou un PSA supérieur à 3 ng/ml. Les patients avec une mutation de *BRCA2* ont eu une incidence de CaP significativement supérieure à celle des patients sans mutation (19,4 contre 12 cas par 1 000 patients/année). Le taux de cancers cliniquement significatifs (groupes de D'Amico intermédiaire et haut risque et cT3-4) était significativement supérieur chez les patients avec mutation de *BRCA2* par rapport aux patients sans mutation (77 % vs 40 %). Les résultats de cette étude n'étaient pas concluants pour les patients porteurs d'une mutation de *BRCA1*. Un dépistage annuel par toucher rectal et PSA total semble donc particulièrement performant chez les patients ayant une mutation de *BRCA2* pour identifier les cancers de la prostate cliniquement significatifs. Nous ne disposons pas actuellement de donnée sur les conséquences d'un tel dépistage ciblé en survie spécifique, en survie globale, ni en qualité de vie. Cependant, les hommes porteurs d'une mutation *BRCA1* doivent être informés de leur surrisque spécifique de présenter un CaP. Les hommes porteurs d'une mutation de *BRCA2* doivent être informés de leur surrisque spécifique de présenter un CaP et une forme de mauvais pronostic. Les modalités de ce dépistage sont résumées dans le Tableau 3.

Recommandation
Un dépistage du cancer de la prostate doit être effectué chez les hommes ayant une mutation des gènes <i>BRCA2</i> ou <i>HOXB13</i> , ayant été informés de façon loyale et ayant donné leur accord pour la procédure afin de s'assurer qu'elle correspond à leurs attentes (grade fort).

**Tableau 3.** Modalités du dépistage chez les patients présentant une mutation *BRCA2* ou *HOXB13*.

DÉPISTAGE	Modalités	Grade de recommandation
Qui	Hommes présentant une mutation de <i>BRCA2</i> ou de <i>HOXB13</i>	Fort
Préalable	Information	Fort
	Consentement	Fort
Comment	Interrogatoire	Fort
	Toucher rectal	Fort
	PSA total	Fort
	± IRM multiparamétrique	Faible
Quand	De 40 ans jusqu'à l'âge de survie estimée < 5 ans	Faible
	Tous les ans	Faible

## Génétique des formes métastatiques

Le CaP métastatique présente des altérations génomiques complexes, parfois prédictives de l'efficacité de certaines thérapies ciblées. Il apparaît nécessaire de stratifier ces patients en fonction de leur profil génomique. Des mutations somatiques des gènes de réparation de l'ADN sont observées dans plus de 20 % des CaP métastatiques, la majorité d'entre elles concernant *BRCA2* et *ATM* [12]. Ces mutations au sein du tissu tumoral sont fréquemment associées à des mutations germinales [13]. Un nombre croissant d'études suggèrent que des mutations (somatiques ou germinales) des gènes de réparation de l'ADN (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATL*, *PALB2*, *FANCA*, *RADD*, *CHEK2*, *CDK12*) puissent être prédictives de l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme poly-ADP ribose polymérase (PARP) [14].

Environ 3 à 5 % des CaP localement avancés T4 ou N1 ou M1a présentent une instabilité microsatellite (*microsatellite instability* [MSI]) en rapport avec des mutations somatiques des gènes de réparation des mésappariements (*MSH2*, *MSH6*). La moitié des patients avec une MSI semblent répondre favorablement à un traitement par anti-PD-1/PD-L1 [15]. En l'absence d'autre traitement de référence, une immunothérapie pourrait être discutée pour ces patients. Néanmoins, les conditions pratiques de recherche de mutations somatiques des gènes de réparation de l'ADN restent à être précisées. Certaines d'entre elles ont fait l'objet d'un avis d'une conférence de consensus EAU 2019 [16]. En France, les conditions du testing des patients avant prescription d'inhibiteurs de PARP font actuellement l'objet d'un groupe de travail sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa).

## Épidémiologie, facteurs de risque, prévention

### 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 2015 s'élevait à 50 484 cas (*Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim* - disponible sur le site de l'INCa). Après une forte augmentation de l'incidence entre 1990 (21 000 cas - 47,2/100 000 hommes/année) et 2005 (66 000 cas - 130,7/100 000) du fait de l'usage large du PSA et de l'amélioration des moyens diagnostiques, on a observé une baisse très nette de celle-ci depuis cette date (2015 : 81,5/100 000). Cette diminution d'incidence s'est fait sentir initialement sur les classes d'âge les plus élevées. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 68 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 2018 varie de 45 388 à 52 509 nouveaux cas [www.santepubliquefrance.fr/content/download/190597/2335082](http://www.santepubliquefrance.fr/content/download/190597/2335082).

Le CaP se situe au troisième rang des décès par cancer chez l'homme (8 512 décès estimés en 2015 - incidence :

8,9/100 000). Le taux de mortalité augmente avec l'âge. Le taux de mortalité standardisé en Europe attendu en 2020 est de 9,95 [17]. Plus de trois quarts des décès surviennent après 75 ans, avec un âge médian de 83 ans. 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 8,9/100 000 en 2015). Cette baisse est particulièrement observée 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 [18]. Deuxièmement, à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, notamment des formes métastatiques [19].

## Facteurs de risque

Aux Antilles françaises, l'incidence du CaP et sa mortalité sont deux fois plus élevées par rapport à la France métropolitaine (respectivement 173/100000 pour l'incidence et 23/100000 pour la mortalité selon le rapport publié par Santé publique France en 2019). C'est le cancer le plus fréquent tout sexe confondu, en lien avec l'origine ethnique d'ascendance africaine pour 90 % de la population, et une pollution environnementale au chlordécone (qui augmenterait le risque de survenue et de récurrence après prostatectomie totale) [20,21].

En plus de l'âge de l'ethnie et des facteurs génétiques, il existe des facteurs putatifs :

Le syndrome métabolique, en particulier ses deux composants que sont la HTA et le périmètre abdominal sont associés à un risque plus élevé de CaP [22,23]. L'obésité est associée à un risque plus faible de cancer à faible risque, mais à un risque plus élevé de cancer à haut risque. Cela semble plus en rapport avec des éléments environnementaux que génétiques [24,25].

Le risque de CaP lié à une thérapie androgénique a été questionné. Les cliniciens souhaitant traiter leurs patients hypogonadiques avec un CaP localisé par thérapie androgénique doivent les informer du manque de preuves concernant la sécurité d'un traitement à long terme pour le risque de progression du CaP. Cependant, chez les patients sans CaP connu, les preuves semblent suffisantes pour penser que la thérapie androgénique n'augmente pas le risque de découverte ultérieure de CaP [26].

## 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 [27]. La diminution d'incidence du CaP obtenue par l'usage de finastéride ou de dutastéride (inhibiteurs de la 5-alpha réductase : I5AR) ne porte que sur les cancers détectés par biopsies réalisées systématiquement et non selon les règles actuelles qui guident le diagnostic précoce. Deux études ont récemment montré que les I5AR diminueraient l'incidence du CaP même après arrêt du traitement sans modifier le diagnostic du CaP de haut risque [28,29].

Nous ne disposons pas actuellement de données suffisantes sur l'intérêt à long terme de ces molécules utilisées en chimio-prévention [30,31].

Aucune modalité de prévention du CaP ne peut être recommandée actuellement (grade fort).

## Dépistage et détection 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 l'amélioration, de la qualité de vie de la population dépistée, éventuellement ajustée aux coûts de la démarche. Il s'agit d'une mesure de santé publique réalisant la synthèse de données scientifiques et de priorités de politique de santé publique dans un territoire donné.

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

## Dépistage

Aucune étude n'a établi selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le bénéfice du dépistage du CaP pour l'état de santé de la population. La qualité des études portant sur le dépistage du CaP est très discutable et leur méta-analyse ne peut être validée du fait de leur hétérogénéité et de leurs faiblesses [32-34]. Parmi les essais randomisés de dépistage, l'ERSPC est l'étude la plus solide, représentative d'une application clinique sur la population européenne. Elle a prouvé qu'un dépistage organisé, pratiqué de 50 à 69 ans par un dosage du PSA total (proposition biopsie si PSA  $\geq$  3 ng/ml), apporte un gain de survie spécifique de 21 % à 16 ans [35]. Avec l'augmentation du suivi de l'étude, on observe non seulement une diminution persistante de la mortalité, mais, surtout, une diminution du nombre de patients à dépister (570) et à traiter (18) pour obtenir ce résultat.

Nous restons dépourvus de données interprétables sur les conséquences du dépistage sur la qualité de vie des patients [36-38].

Dans la population générale, le bénéfice d'un dépistage n'a pas été strictement prouvé. Il n'est pas recommandé. Chez les hommes porteurs d'une mutation de *BRCA2* ou *HOXB13*, un dépistage est recommandé [11]. Cf. chapitre génétique.

## Détection précoce (Tableau 4)

Du fait d'une mortalité élevée, de modalités diagnostiques disponibles et de thérapeutiques curatives validées, nous recommandons une détection précoce des CaP à haut risque.

Tableau 4. Détection précoce.

DÉTECTION PRÉCOCE	Modalité	Grade de recommandation
Qui	Hommes avec survie estimée > 10 ans	Fort
Préalable	Information (comprenant les modalités thérapeutiques dont la surveillance active et leurs risques de morbidité induite potentielle)	Fort
	Consentement	Fort
	Recherche d'antécédents familiaux de CaP	Fort
	Recherche d'une ethnie africaine ou afro-caribéenne	Fort
Comment	Toucher rectal	Fort
	PSA total	Fort
Quand	De 50 (voire 40 ou 45 ans) à 70 ans (voire survie < 10 ans)	Fort
	Tous les 2 à 4 ans	Fort
	Fréquence éventuellement allongée si PSA total < 1 ng/ml à 45 ou 60 ans	Faible

### À qui proposer une détection précoce ?

Ce bénéfice semble restreint aux hommes ayant une survie prolongée de 10 ans [39]. La difficulté majeure consiste à estimer cette survie individuellement par la combinaison de l'âge chronologique, des morbidités compétitives et surtout de l'état fonctionnel [40].

Il est nécessaire d'informer les patients des bénéfices, mais aussi des incertitudes et des effets néfastes potentiels de la démarche. Il faut s'assurer que la démarche de détection précoce et ses conséquences éventuelles correspondent aux attentes du patient.

La détection doit s'envisager chez des hommes chez lesquels l'incidence de la maladie est significativement élevée, c'est-à-dire les hommes âgés de 50 ans, voire 40 ans, *a fortiori* s'ils ont des antécédents familiaux de CaP ou sont d'origine africaine ou afro-caribéenne [41,42].

#### Recommandation

Une détection précoce du CaP doit être effectuée chez les hommes ayant une survie estimée au minimum à 10 ans, ayant été informés de façon loyale et ayant donné leur accord pour la procédure afin de s'assurer qu'elle correspond à leurs attentes. L'information doit porter à la fois sur la détection, le diagnostic, mais aussi sur les modalités thérapeutiques du CaP, intégrant la surveillance active et les éventuelles séquelles des prises en charge (grade fort).

### Quels moyens utiliser pour réaliser une détection précoce ?

Ils reposent sur le toucher rectal et le PSA total (*cf.* chapitre diagnostic).

#### Recommandation

La détection précoce du CaP repose sur la recherche d'antécédents familiaux et de l'ethnie, sur le toucher rectal et sur le dosage du PSA total (grade fort).

### Quand et à quelle fréquence réaliser une détection précoce ?

L'initiation de la procédure se fait, de façon consensuelle, à 50 ans pour la population générale [35]. En cas d'origine africaine ou afro-caribéenne, l'initiation peut se faire à 40-45 ans [41,42]. Pour les hommes ayant des antécédents familiaux de CaP, on recommande habituellement une initiation à 40 ou 45 ans, mais on peut discuter une détection plus précoce, 10 ans avant le cas le plus jeune diagnostiqué dans la famille [42].

Le conseil d'interrompre la procédure est guidé par l'estimation d'une survie inférieure à 10 ans pour la population générale, sachant qu'il n'y a pas de données solides au-delà de 70 ans [39].

L'établissement de la fréquence de détection dans la population générale peut reposer sur les données de l'étude ERSPC, c'est-à-dire tous les 2 à 4 ans [43]. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une détection annuelle. On peut discuter une adaptation individuelle de cette fréquence en fonction de la valeur du PSA total [44-46]. L'analyse *a posteriori* de la population incluse dans l'étude PLCO a retrouvé que 52 % des patients avaient un PSA initial inférieur à 1 ng/ml [47]. Seuls 2,5 % de ces patients ont eu un diagnostic de CaP et 1,4 % un diagnostic de CaP cliniquement significatif. Une étude a été effectuée à partir d'une cohorte suédoise de 3 809 hommes suivis 25 ans [48]. Deux modèles ont été utilisés pour prédire le risque de CaP selon la valeur du PSA total à 45 et à 60 ans. Les valeurs de référence reposent sur un dosage de PSA tous les 2 ans avec des biopsies en cas de valeur

supérieure à 4 ng/ml. Chez les hommes dont le PSA total était inférieur à 1 ng/ml à 45 ans et qui n'auraient réalisé un nouveau dosage que 8 ans plus tard, 47 % de tests auraient été évités, 0,9 à 2,1 % de diagnostics de cancers non significatifs auraient été évités, mais 3,1 à 3,8 % de décès spécifiques supplémentaires seraient survenus. Chez les hommes dont le PSA total était inférieur à 1 ng/ml à 60 ans et qui n'auraient plus eu de dosage ultérieur, 12,8 à 16 % de tests auraient été évités, 5 à 24 % de diagnostics de cancers non significatifs auraient été évités, mais 5 à 13 % de décès spécifiques supplémentaires seraient survenus. On constate à la fois l'intérêt et les limites d'une telle adaptation individuelle.

Au total, l'âge d'initiation, de fin de la détection, et de sa fréquence dépend à la fois du profil de risque du patient et de sa propre tolérance au risque.

Recommandation
La détection précoce du CaP doit être initiée à 50 ans, voire à 40 ou 45 ans, selon le profil de risque du patient. Elle sera interrompue lorsque la survie du patient sera estimée inférieure à 10 ans. La fréquence de détection doit être de 2 à 4 ans, mais elle doit être adaptée au profil de risque du patient. C'est la tolérance au risque de chaque patient qui doit déterminer l'attitude qui lui est appropriée (grade fort). La fréquence de détection chez les patients dont le PSA à 45 ans ou à 60 ans est inférieur à 1 ng/ml pourrait être discutée (Grade faible).

## Diagnostic

### TR

Le TR est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total [49]. Un TR suspect est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA.

## Biomarqueurs (Tableau 5)

Tableau 5. Biomarqueurs sanguins et urinaires.

Biomarqueur	Description	Utilisation potentielle
<i>Tests sanguins</i>		
Densité de PSA	PSA/volume prostatique	Sélection biopsies
Temps de doublement du PSA	Mois	Sélection biopsies Pronostic après traitement
Vélocité du PSA	ng/ml/an	Pronostic après traitement

Biomarqueur	Description	Utilisation potentielle
PHI	(-2)pro-PSA/ PSA libre × √PSA total	Sélection IRM Sélection biopsies Sélection SA Pronostic après PT
4K Score	Combinaison kallikréines et variables cliniques	Sélection biopsies Sélection SA Pronostic après PT
STHLM3	Algorithme associant données biologiques (6 protéines sériques dont kallikréines), marqueur génétique et variables cliniques	Sélection biopsies
<i>Tests urinaires</i>		
PCA3	Score PCA3 : concentration de l'ARN de PCA3 (ARN non codant spécifique du CaP) / PSA	Sélection biopsies
MIPS (PCA3 + T2 score)	PCA3 : ARN PCA3 T2 : ARN TMPRSS2/ERG	Sélection biopsies Pronostic après PT
Select MDX	ARN de 3 gènes ( <i>DLX1</i> , <i>HOXC6</i> , <i>KLK3</i> )	Sélection biopsies

## PSA et dérivés du 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, celles-ci sont réservées aux patients n'ayant pas encore de diagnostic de CaP. Son apport est faible, il permet d'affiner l'indication de biopsies de la prostate dans des cas spécifiques. 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.

## Quelle place des biomarqueurs avant l'IRM ?

Un grand nombre d'études évaluant les biomarqueurs ont été réalisées dans un parcours diagnostique n'incluant pas l'IRM et ne permettent pas de positionner dans la stratégie actuelle diagnostique. Quelques études, rares et de faible valeur méthodologique, ont comparé les valeurs diagnostiques de biomarqueurs (index PHI, PCA3, Select MDX, nomogrammes) à l'IRM.

Au total, seuls le PSA et les variables cliniques intégrées dans les nomogrammes semblent permettre de prédire une IRM négative mais le faible niveau de preuve de ces études

ne permet pas, actuellement, de se passer de l'IRM. (Groupe de travail de l'AFU sur les biomarqueurs du CaP, en cours de publication.)

## Nomogrammes et calculateurs de risque

Différents calculateurs de risque ont été proposés ces dernières années (PCPT, ERSPC, 4Kscore, S3M...). Ces calculateurs permettent de déterminer le risque individuel de CaP et sont pour la plupart disponibles en ligne. Ces calculateurs de risque incluent des marqueurs cliniques et biologiques standards ainsi que pour certains de nouveaux biomarqueurs. Ils pourraient être utiles dans la décision de réalisation des biopsies en les combinant notamment aux résultats de l'imagerie [50]. Le choix du calculateur et son utilisation restent cependant à la discrétion du praticien car aucun n'a fait la preuve de sa supériorité.

## Imagerie

### Échographie

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du CaP. Elle n'a aucune place pour la détection et le bilan d'extension [51]. Elle est utilisée pour l'évaluation du volume prostatique, l'évaluation du résidu postmictionnel 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]. Les données concernant l'échographie ultrasensible ou à haute résolution, système à haute fréquence (29 MHz), ne sont pas encore matures. Cette échographie ne peut pas remplacer l'IRM, mais pourrait être un système intéressant pour effectuer des biopsies sous contrôle direct de la lésion [54,55].

### IRM

#### Technique

L'IRM prostatique peut être effectuée à 1,5T ou à 3T. Elle doit être multiparamétrique (séquences morphologiques T2W, séquences fonctionnelles de perfusion [DCE] et de diffusion [DWI] [à haute valeur de  $b \geq 1400$ ]) [51,56]. Compte tenu de la faible valeur ajoutée de l'injection de produit de contraste, les protocoles sans injection de produit de contraste (biparamétriques) sont à l'étude, uniquement dans le cadre d'une détection [56]. Ils ne sont pas encore recommandés en routine.

#### Interprétation

Le compte-rendu doit être détaillé avec :

- la mesure du volume prostatique ;
- la description de chacune des zones suspectes (ou cibles) identifiée et analysée avec la dernière version du score *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS) disponible ;
- le bilan d'extension locorégionale ;

- un schéma standardisé reprenant les cibles avec leur localisation et leur score de suspicion et idéalement une planche résumée [56].

### Performance de l'IRM pour la détection du CaP en fonction du grade ISUP

#### ISUP $\geq 2$

Dans la revue *Cochrane*, qui compare la performance de l'IRM prostatique aux biopsies de saturation ( $n \geq 20$  carottes biopsiques) dans une population de patients naïve de toute biopsie ou dans le cadre d'une deuxième série de biopsies, la sensibilité et la spécificité de l'IRM étaient respectivement de 0,91 (IC 95 % : 0,83-0,95) et de 0,37 (IC 95 % : 0,29-0,46) pour la détection d'un cancer ISUP grade  $\geq 2$  [57]. Pour la détection d'un cancer ISUP grade  $\geq 3$ , la sensibilité et la spécificité étaient de 0,95 (IC 95 % : 0,87-0,99) et de 0,35 (IC 95 % : 0,26-0,46) respectivement.

#### ISUP 1

Les cancers de petit volume  $< 1 \text{ cm}^3$  et bien différenciés ISUP 1 sont plus difficiles à détecter [58-60].

Comparativement aux biopsies de saturation, la sensibilité et la spécificité de l'IRM pour la détection des ISUP 1 sont de 0,70 (IC 95 % : 0,59-0,80) et de 0,27 (IC 95 % : 0,19-0,37).

### Performance des biopsies ciblées par l'IRM comparativement aux biopsies systématiques pour la détection d'un cancer ISUP grade $\geq 2$

La comparaison des données de 25 études de la récente méta-analyse *Cochrane* a montré un ratio de détection entre les biopsies ciblées et les biopsies systématiques en faveur des biopsies ciblées : 1,12 (IC 95 % : 1,02-1,23) pour ISUP grade  $> 2$  et 1,20 (IC 95 % : 1,06-1,36) pour ISUP grade  $> 3$ .

Trois études multicentriques ont évalué la performance de l'IRM prostatique dans une population de patients naïve de toute biopsie.

L'étude PRÉCISION a comparé un bras avec biopsies standards (SBx) sans IRM ( $n = 248$ ) et un bras IRM, avec biopsies ciblées si IRM positive (PI-RADS  $\geq 3$ ) et sans biopsie en cas d'IRM négative ( $n = 252$ ) [61,62]. Le taux de détection des cancers du groupe ISUP grade  $\geq 2$  était significativement plus élevé dans le bras avec IRM (95/252, 38 % vs 64/246, 26 %,  $p = 0,005$ ). Le nombre de patients avec un cancer cliniquement non significatif était significativement plus faible dans le groupe IRM ( $n = 23$  (9 %) vs  $n = 55$  (22 %)  $p < 0,001$ ). Cette étude valide la stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif.

L'étude MRI-FIRST est une étude prospective multicentrique incluant 251 patients. Tous les patients inclus bénéficiaient d'une IRM et de biopsies systématiques en cas d'IRM négative et de biopsies systématiques et ciblées en cas d'IRM positive (PI-RADS  $\geq 3$ ) [63]. Les biopsies ciblées détectaient davantage de cancer ISUP grade  $> 2$  que les biopsies systématiques, mais la différence n'était pas significative (32,3 % vs 29,9 %,  $p = 0,38$ ; ratio de détection : 1,08). Le taux de détection des cancers ISUP grade  $> 3$  était, lui, significativement supérieur avec les biopsies ciblées (19,9 % vs 15,1 %,  $p = 0,0095$ ; détection ratio : 1,32). Le taux de détection des CaP significatifs était supérieur avec une approche combinée (biopsies systématiques associées à des biopsies ciblées).



L'étude 4 M incluait 626 patients naïfs de biopsie. Tous les patients avaient des biopsies systématiques et ceux avec des IRM positives (définies par un score PI-RADS  $\geq 3$ , 4, 5) bénéficiaient de biopsies ciblées sous IRM. Le ratio de détection des biopsies ciblées vs systématiques pour la détection d'un cancer ISUP grade  $> 2$  était de 1,09 [64].

**Indication de l'IRM avant biopsies**

L'IRM permet d'augmenter l'identification de CaP significatifs et de guider des biopsies prostatiques sur ces lésions. Elle est indiquée par le spécialiste avant toute première série de biopsies prostatiques (Figure 1).

Elle pourra être discutée après les biopsies en cas de suspicion de CaP d'emblée métastatique.

Si une première série de biopsies négatives a été réalisée sans IRM préalable et qu'il persiste une suspicion de CaP, une IRM doit être réalisée avant une nouvelle série de biopsies prostatiques. Dans un contexte de biopsies initiales ou répétées, une IRM normale (PI-RADS 1-2) ne permet pas d'écarter formellement l'existence de cancers significatifs. La densité du PSA (PSAd  $< 0,15$ ) permet d'identifier un groupe de très faible risque. (Groupe de travail AFU biomarqueurs.)

**Avant une deuxième série de biopsies :** les biopsies guidées par l'IRM augmentent de façon significative le taux de détection des cancers cliniquement significatifs ISUP grade  $> 2$  (grade fort).

**Biopsies (Tableau 6)**

**Précaution prébiopsies**

Cette étape a un double objectif : informer le patient et diminuer le risque de complications. L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies et doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation et les complications éventuelles des biopsies. La recherche de facteurs de risque de complications allergiques (latex, Lidocaïne®, antiseptiques, antibiotiques), hémorragiques (troubles innés ou acquis de la coagulation par prise d'anti-coagulants ou d'antiagrégants plaquettaires) ou infectieuses

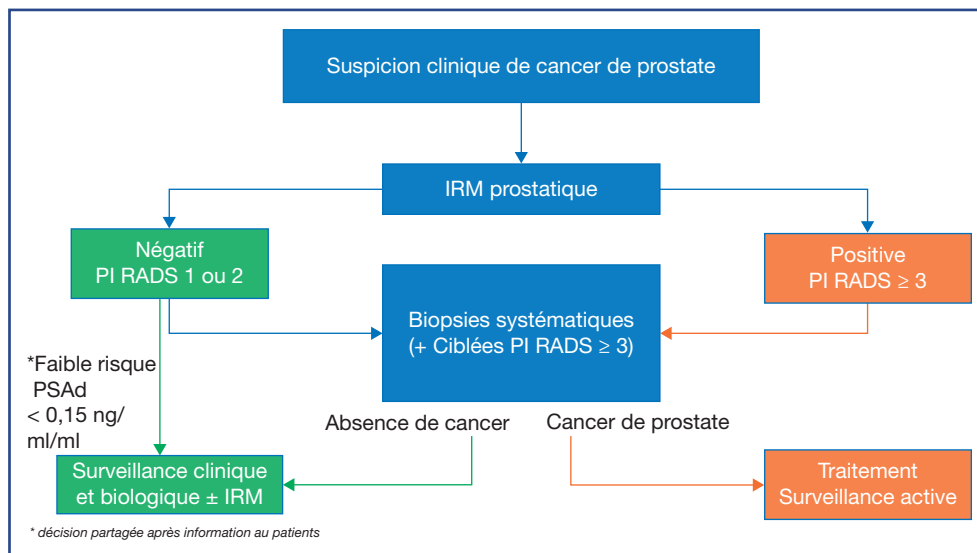
**Avant une première série de biopsies :** les biopsies guidées par l'IRM augmentent le taux de détection des cancers cliniquement significatifs ISUP grade  $\geq 2$ . La différence avec les biopsies systématiques n'est pas significative mais reste cependant en faveur des biopsies guidées (grade fort).

**En cas d'IRM positive,** définie par un PI-RADS  $\geq 3$ , des biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques sont recommandées (grade fort).

**En cas d'IRM normale,** devant une suspicion de cancer, les biopsies systématiques restent indiquées. Cependant la possibilité de surseoir aux biopsies en fonction du niveau de risque (PSAd  $< 0,15$ ) doit être discutée avec le patient (Grade faible).

**Tableau 6.** Recommandation biopsies prostatiques.

	Grade
Une antibioprofylaxie est recommandée avant la réalisation des biopsies	<b>Fort</b>
Une analgésie par bloc périprostatique est recommandée pour la réalisation des biopsies	<b>Fort</b>
Le schéma standard des biopsies systématisées comporte 12 prélèvements	<b>Fort</b>
Une IRM est recommandée avant biopsies diagnostiques	<b>Fort</b>
<b>En cas d'IRM positive,</b> définie par un PI-RADS $\geq 3$ , des biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques sont recommandées	<b>Fort</b>



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

(antécédents de prostatites, infection symptomatique de l'appareil urinaire ou génital, facteurs de risque de résistance aux quinolones) repose sur l'interrogatoire. Il est recommandé d'éliminer, par un interrogatoire ciblé, une possible infection urinaire. En dehors d'une situation clinique pouvant faire évoquer une infection urinaire masculine, devant faire préférer le report des biopsies, il n'est pas recommandé de réaliser un examen cytobactériologique des urines (ECBU) avant biopsies de la prostate par voie endorectale (avis d'experts) [65].

## Gestion du risque hémorragique

L'interrogatoire ciblé est l'outil à privilégier pour évaluer le risque hémorragique avant un geste invasif. La performance des tests biologiques actuels est médiocre pour évaluer le risque hémorragique sous aspirine, clopidogrel ou prasugrel. Un bilan d'hémostase systématique pour déterminer le risque hémorragique d'un patient sous aspirine, clopidogrel ou prasugrel n'est pas utile. Il est recommandé d'informer le patient du risque thrombotique et hémorragique et de lui expliquer la stratégie thérapeutique envisagée. La présentation par le patient d'un document précisant sa pathologie coronaire, le type de stents dont il est porteur, et les traitements prescrits facilite l'évaluation et lui permet de participer à la décision. En raison de l'absence de démonstration de son efficacité, la transfusion prophylactique systématique de concentrés plaquettaires n'est pas recommandée.

L'aspirine à faible dose au long cours n'est pas une contre-indication à la réalisation des biopsies (niveau de preuve 2) et peut être maintenue. La réalisation de biopsies prostatiques n'est pas recommandée sous clopidogrel ou prasugrel (grade fort). En cas de nécessité d'arrêt des antiagrégants plaquettaires (AAP), aucun relais par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou héparines de bas poids moléculaire (HBPM) n'est recommandé.

Le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant par antivitamine K peut être considéré comme élevé.

Concernant la gestion des anticoagulants oraux directs (AOD), les biopsies prostatiques sont considérées à risque hémorragique intermédiaire. Il est proposé une dernière prise à J-3 pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban ; une dernière prise de dabigatran à J-4 si la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, à J-5 si la clairance est comprise entre 30 et 50 ml/min. Il n'y a plus de place pour les relais anticoagulants ni pour la mesure des concentrations d'AOD sauf situations exceptionnelles. La reprise de l'anticoagulation à dose curative doit être envisagée dès que l'hémostase le permet (24-72 heures), et à dose prophylactique 6 heures après en cas de nécessité de thromboprophylaxie veineuse [66].

[www.has-sante.fr/jcms/c\\_1294540/fr/antiagrégants-plaquettaires-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hémorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien](http://www.has-sante.fr/jcms/c_1294540/fr/antiagrégants-plaquettaires-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hémorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien)

## Antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques. Les fluoroquinolones systémiques

sont recommandées en une prise unique par voie orale, 1 à 2 heures avant la réalisation de l'acte [67]. En cas d'allergie, d'intolérance ou de résistance aux quinolones, l'option alternative est la ceftriaxone. Compte tenu de l'absence de comparaison à grande échelle entre l'antibioprophylaxie probabiliste et celle adaptée à l'écouvillonnage rectal, sa réalisation n'est pas recommandée en routine [68]. L'antibioprophylaxie de l'endocardite n'est plus systématique en cas d'intervention urologique [69].

Il n'y a pas d'indication à traiter systématiquement par antibiotiques plusieurs jours un patient ayant une biopsie de prostate [70]. Cette recommandation concerne les biopsies de la prostate réalisées par voie endorectale, la voie périnéale nécessitera des recommandations spécifiques.

## Anesthésie

Une anesthésie locale par bloc périprostatique de lidocaïne à 1 % est recommandée (grade fort) [19]. 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. L'analgésie au mélange équimolaire oxygène 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 : intolérance physique ou psychologique à l'acte, sténose anale, antécédents de chirurgie ou de pathologie anorectale, voie d'abord périnéale.

## Voie transpérinéale vs transrectale

L'intérêt des biopsies transpérinéales (BTP) comme nouvel abord pour la réalisation des biopsies prostatiques s'accroît. La cartographie systématique permet de diminuer le nombre de biopsies tout en conservant la même rentabilité dans le diagnostic de cancer significatif [71]. Les BTP peuvent être réalisées sous anesthésie locale après injection de bupivacaïne en sous-cutané et en périprostatique, suivie du bloc prostatique classique. La diminution du nombre de biopsies grâce à une meilleure cartographie permet de diminuer l'inconfort [72]. Les BTP évitent la flore rectale et le risque infectieux est diminué. Dans une méta-analyse récente, le risque de fièvre est diminué par deux après BTP vs biopsies transrectales [73].

## Schéma biopsique

### *Biopsies initiales : ciblées vs systématiques*

Le schéma standard recommandé correspond à 12 prélèvements. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés aux niveaux médial et latéral : à la base, au milieu et à l'apex.

En cas d'IRM positive, définie par un PI-RADS  $\geq 3$ , des biopsies ciblées sont associées à des biopsies systématiques. En cas d'IRM normale, l'indication des biopsies prostatiques peut être rediscutée avec le patient après évaluation du risque individuel de CaP à partir des données cliniques,

biologiques et de calculateurs de risque. Le nombre minimal de deux biopsies ciblées par lésion est mis en avant. L'augmentation du nombre de biopsies ciblées par lésion pourrait améliorer la détection de cancer significatif et la prédiction du grade, surtout en cas de lésion cible de petite taille et de score PI-RADS 3. Dans ces situations, trois ou quatre biopsies ciblées par lésion peuvent être nécessaires pour réduire le risque d'erreur de ciblage [74-76].

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 [77-79]. Les biopsies ciblées sous IRM sont techniquement plus difficiles et coûteuses. Elles nécessitent une IRM interventionnelle dédiée, un matériel spécifique, et ne sauraient pour le moment être proposées en routine [80,81].

En cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et étendu à l'ensemble de la glande, deux prélèvements dans chaque lobe suffisent (accord professionnel).

### Deuxième série de biopsies

En cas de suspicion persistante de CaP après une première série de biopsies négatives, une deuxième série de biopsies prostatiques peut être indiquée. Les biomarqueurs et les nomogrammes permettent d'évaluer le risque et d'affiner les indications de biopsies répétées. Les indications d'une deuxième série de biopsies en fonction des résultats de la première série sont synthétisées dans le Tableau 7. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies. Avant une deuxième série de biopsies, les biopsies guidées par l'IRM augmentent de façon significative le taux de détection des cancers cliniquement significatifs ISUP grade  $\geq 2$ .

### Biopsies de saturation

Elles ne sont pas recommandées. La plupart des études publiées ont inclus des patients ayant une suspicion persistante d'un CaP et au moins une série de biopsies négatives ou dans le cadre de protocoles de thérapie focale. Chez les patients ayant eu une première série de biopsies négatives, le taux de détection est de 36 % avec une majorité de cancers

antérieurs [82]. Leur place a considérablement diminué depuis l'utilisation de l'IRM et des biopsies ciblées.

### Biopsies des vésicules séminales

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

### RTUP à visée diagnostique

La résection transurétrale de la prostate (RTUP) n'est pas recommandée comme méthode diagnostique pour le CaP (grade fort).

## Complications

Les infections urinaires symptomatiques constituent le premier motif d'hospitalisation après biopsies prostatiques. Leur fréquence est d'environ 5 %, avec 3 % d'infections fébriles [83]. La prise en charge repose sur une antibiothérapie par voie parentérale associant une céphalosporine de troisième génération et un aminoside. Une hospitalisation doit être envisagée. Les autres complications rapportées après biopsies prostatiques sont répertoriées dans le Tableau 8 [84].

## Anatomopathologie

### Données cliniques minimales

Les prélèvements (biopsies et pièces opératoires) doivent être adressés avec le taux de PSA sérique, les résultats de l'IRM, les traitements antérieurs (radiothérapie, traitement focal, traitement hormonal), ainsi que

- pour les biopsies : les données du TR, la notion de biopsies antérieures et leurs résultats ;
- pour les pièces de prostatectomies : les résultats des biopsies, la présence d'artefacts chirurgicaux (incisions capsulaires).

**Tableau 7.** Indications d'une deuxième série de biopsies en fonction des résultats de la première série.

Résultat d'une première série de biopsie	Deuxième série de biopsies	Grade
ASAP	Indiquée	A
Lésions isolées de carcinome intraductal	Indiquée	A
Lésions de PIN de haut grade étendues ( $\geq 3$ biopsies)	Indiquée	A
Lésions isolées de PIN de haut grade sur une ou deux biopsies	Non indiquée	A

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

**Tableau 8.** Complications après biopsies de la prostate.

	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*	$\approx 25$ %

\*SBAU : symptômes du bas appareil urinaire.

## Score de Gleason modifié

La classification définie par Gleason en 1966 comportait 5 grades architecturaux allant de 1 à 5, dont la somme définissait 9 scores de 2 à 10. Ce système a été revu lors des conférences de consensus de l'International Society of Urological Pathology (ISUP), en 2005 puis en 2014 [85].

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 CaP 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 majoritaires) et 7 (4 majoritaires).

Une nouvelle classification a donc été proposée par l'ISUP [85], avec les groupes pronostiques suivants (Tableau 9).

La valeur pronostique de cette classification en 5 groupes a été validée rétrospectivement par des études multi-institutionnelles [86]. Il est recommandé d'utiliser cette nouvelle classification, en mentionnant dans un premier temps entre parenthèses le score de Gleason correspondant. L'association des grades sur biopsies et pièce opératoire a été récemment précisée [87]. Il a été montré que l'architecture cribriforme est associée à un pronostic péjoratif par rapport aux autres formes de grade 4 [88].

## Anatomopathologie des biopsies (Tableaux 10, 11)

De nombreux biomarqueurs ont été développés pour affiner la stratification sur matériel biopsique. Les tests tissulaires disponibles commercialement sont résumés dans le Tableau 12. Malgré un intérêt potentiel indéniable, ces tests présentent des limitations. Avant toute recommandation en pratique clinique, il est nécessaire de les évaluer prospectivement, dans le contexte actuel de l'apport de l'IRM. Leur évaluation est en cours (groupe de travail AFU biomarqueurs).

**Tableau 9.** Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016.

<b>Groupe 1</b>	Anciennement score de Gleason 6 (3 + 3)
<b>Groupe 2</b>	Score de Gleason 7 (3 majoritaires)
<b>Groupe 3</b>	Score de Gleason 7 (4 majoritaires)
<b>Groupe 4</b>	Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)
<b>Groupe 5</b>	Score de Gleason 9 ou 10

**Tableau 10.** Prise en charge des biopsies.

<b>Par l'urologue</b>	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
	<b>Renseignements cliniques :</b> 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
<b>Par le pathologiste</b>	Pas plus de 3 biopsies par cassette Au moins 3 niveaux de coupe Coloration par l'HES (hématoxyline, éosine, safran) En cas de doute sur un foyer tumoral, étude immunohistochimique en utilisant un anticorps dirigé contre les cellules basales et un anticorps dirigé contre les cellules tumorales (p504s), si possible en cocktail

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

<b>En cas de cancer</b>	Longueur de la biopsie Longueur de cancer <sup>2</sup> Type histologique (acinaire, ductal, autre) Groupe de <i>grading</i> , en précisant le grade prédominant <sup>1,4,6</sup> Préciser si <ul style="list-style-type: none"> <li>• extension extra-capsulaire</li> <li>• infiltration péri-nerveuse</li> <li>• invasion vasculaire</li> <li>• Composante intraductale<sup>3</sup></li> </ul>
<b>En cas d'absence de cancer</b>	Longueur de la biopsie Préciser si <ul style="list-style-type: none"> <li>• PIN de haut grade<sup>5</sup></li> <li>• foyer atypique type ASAP</li> <li>• prostatite marquée ou granulomateuse</li> </ul>

<sup>1</sup>Concernant les biopsies systématiques, le score ISUP doit être précisé pour chaque biopsie, et il n'est pas recommandé de faire une moyenne.

<sup>2</sup>Sur les biopsies systématiques, la longueur tumorale calculée en comptant dans la mesure le tissu sain intermédiaire entre les foyers tumoraux (par rapport à l'addition de longueur des foyers tumoraux) est davantage corrélée au volume tumoral sur les pièces de prostatectomie [89].

<sup>3</sup>Le carcinome intraductal est une prolifération tumorale intracanalair correspondant vraisemblablement à la colonisation de canaux prostatiques par un adénocarcinome invasif situé à proximité. La présence

d'une composante intraductale ne modifie pas le score ISUP de la tumeur mais par contre est associée à des caractéristiques pathologiques défavorables, et constitue de plus un facteur de mauvais pronostic indépendant des autres paramètres, quel que soit le traitement.

Le carcinome intraductal est de plus associé à un taux élevé d'altérations génomiques, concernant notamment les gènes de réparation de l'ADN. Cet aspect doit être impérativement rapporté sur les comptes-rendus, et constitue une contre-indication à la surveillance active. Sur biopsies, la composante intraductale est le plus souvent associée à une composante infiltrante, mais peut rarement se présenter sous forme isolée. Dans ce cas, il est recommandé soit de traiter les patients, soit de répéter immédiatement les biopsies [90].

<sup>4</sup>Sur les biopsies, le groupe ISUP (anciennement score de Gleason) s'obtient en tenant compte du grade le plus représenté et du grade le plus élevé, quel qu'en soit le pourcentage. En cas de grade 3 très minoritaire (< 5%), il n'entre pas dans le calcul du score. Il est également recommandé de préciser le pourcentage de haut grade, bien que la faisabilité soit limitée par la taille du foyer.

<sup>5</sup>En cas de PIN de haut grade ou de foyer suspect, une analyse immunohistochimique et une double lecture sont recommandées. Il peut être difficile de distinguer les lésions de PIN de haut grade du carcinome intraductal, dans ce cas l'appellation de « prolifération intraductale atypique » peut être utilisée, et doit inciter à rebiosier s'il s'agit d'une lésion isolée [91].

<sup>6</sup>Il n'est toutefois pas certain que la règle d'un score ISUP par biopsie doive s'appliquer également aux biopsies ciblées, dans la mesure où les biopsies d'une même cible concernent manifestement un seul nodule tumoral [92].

**Tableau 12.** Biomarqueurs tissulaires pouvant être utilisés sur biopsies.

Biomarqueur	Description	Utilisation potentielle	Prise en compte de l'IRM dans l'évaluation
Oncotype DX (GPS)	Signature moléculaire de 17 gènes (12 gènes cibles)	Sélection SA Pronostic après PT	Oui
Prolaris (CCP cell cycle)	Signature moléculaire de 46 gènes (31 gènes cibles)	Pronostic après PT et radiothérapie	Non
Decipher	Signature moléculaire de 22 gènes	Pronostic après PT et radiothérapie	Non
ProMark	Expression de 8 protéines évaluée par analyse d'image	Pronostic après PT	Non

## Anatomopathologie après prostatectomie

### Prostate (Tableaux 13, 14)

**Tableau 13.** Prise en charge de la pièce de prostatectomie [93]

<b>Par l'urologue</b>	<p>Pièce opératoire adressée soit fixée dans un container contenant du formol à 4 % (volume de la pièce × 10), soit immédiatement à l'état frais (pour examen extemporané ou tumorothèque)</p> <p><b>Renseignements cliniques :</b> 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)</p>
<b>Par le pathologiste</b>	<p>Peser la pièce (sans les vésicules séminales) Mesurer dans les 3 dimensions Encreur la pièce Prélever après au moins 48 heures de fixation Préciser les modalités d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• 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</li> </ul> <p>En cas de pT0 sur l'évaluation initiale : revoir les biopsies diagnostiques, prélever en totalité en cas d'inclusion partielle, étude immunohistochimique sur les foyers atypiques suspects, recouper les blocs d'inclusion, retourner les blocs, analyse l'ADN pour exclure une erreur d'identité entre les biopsies et la prostatectomie</p>

**Tableau 14.** Résultats : données indispensables dans le compte-rendu de prostatectomie

<p>Poids, taille, modalités d'inclusion Siège du ou des foyers tumoraux Évaluation du volume tumoral (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure du grand axe de chaque foyer) [94]</p>
--

Groupe de *grading* (anciennement score de Gleason) (pour chaque foyer<sup>1</sup>), en précisant le pourcentage de chaque grade (et si besoin la notion de contingent tertiaire)

En cas d'extension extra-prostatique [95]

- préciser la ou les localisations
- quantifier (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure radiale en mm)

Stade pTNM (2016)

Préciser si

- infiltration périnerveuse (optionnel)
- invasion vasculaire [95]

Statut des limites d'exérèse<sup>2</sup> : si positives,

- préciser la ou les localisations
- quantifier (grand axe en mm) [96]

<sup>1</sup>Le groupe ISUP sur les prostatectomies s'établit en tenant compte du grade le plus **représenté**, et du grade le plus **élevé** s'il correspond au moins à 5 % du foyer. Si le foyer est constitué de 3 grades (3, 4 et 5), et si le grade 5 correspond à moins de 5 % du foyer, il faut le mentionner en tant que grade tertiaire, mais ne pas l'inclure dans le calcul. En cas de grade 3 très minoritaire (< 5 %), on n'en tient pas compte [87].

<sup>2</sup>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 [97].

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

## Anatomie Pathologique après traitement (Tableau 15)

### Radiothérapie

La radiothérapie induit des modifications dans le tissu tumoral et non tumoral, à type de vacuolisation cytoplasmique, d'augmentation de la taille des noyaux, et d'altérations architecturales. Ces modifications peuvent être associées à une diminution de taille ou une disparition des nucléoles dans

les cellules cancéreuses, avec une difficulté supplémentaire pour diagnostiquer les foyers tumoraux. La radiothérapie, comme les autres traitements, n'affecte pas l'immunomarquage p63/p504, ce qui permet de redresser le diagnostic si besoin. Les effets du traitement doivent être évalués dans le tissu non tumoral, et théoriquement le score ISUP n'est réévaluable sur les foyers tumoraux que lorsque les modifications liées à la radiothérapie sont minimales [98]. La radiothérapie n'étant pas susceptible de faire baisser artificiellement le score ISUP, il est tout à fait licite en cas de score ISUP faible (1 ou 2) de le préciser.

### Thérapies focales

Ces traitements induisent tout d'abord une nécrose de coagulation, puis des foyers de fibrose, mais l'architecture glandulaire du tissu résiduel reste intacte, et en cas de persistance de foyers tumoraux, il est théoriquement possible d'établir un score ISUP [98].

### Traitement hormonal

Il a été montré que l'administration prolongée d'inhibiteurs de la 5-alpha réductase ne modifie pas l'architecture glandulaire, permettant l'établissement d'un score ISUP [99]. Les traitements par suppression androgénique ou les hormonothérapies de nouvelle génération sont susceptibles d'induire une perte d'architecture glandulaire et une surévaluation du score ISUP, sans modifier l'immunomarquage p63/p504. De ce fait, il n'est pas recommandé, sauf exception, d'assigner un score ISUP après hormonothérapie [100].

### Biopsies des métastases, biopsies liquides et CTC

Les biopsies sur les sites métastatiques sont effectuées dans deux types de circonstances : soit en cas de doute diagnostique (taux de PSA bas et/ou métastase viscérale), soit quand il est nécessaire d'obtenir du matériel tumoral supplémentaire pour analyse moléculaire dans le cadre de tests avant thérapie ciblée. Dans le premier cas, la tumeur est fréquemment indifférenciée, et une analyse immunohistochimique est souvent nécessaire pour confirmer l'origine prostatique et/ou rechercher une différenciation neuroendocrine [101].

Le recours aux biopsies liquides et la mise en évidence de cellules tumorales circulantes (CTC) restent actuellement du domaine de la recherche, et ne sont pas encore effectués en pratique clinique.

Tableau 15. Analyse pathologique après traitement.

Traitement	Critères diagnostiques		Score ISUP
	Morphologiques	p63/p504	
Radiothérapie	Variable	Maintenue	Variable
Traitements focaux	Non modifiés	Maintenue	Oui
Inhibiteurs 5-alpha réductase	Non modifiés	Maintenue	Oui
Traitement hormonal	Modifiés	Maintenue	Non

## Stadification

### Classifications

#### TNM

##### Classification TNM 2016 (Tableau 16)

Tableau 16. Classification TNM 2016.

<b>T</b> Tumeur primitive	T0 : tumeur primitive non retrouvée
	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5.</li> <li>• T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score ISUP <math>\geq</math> 2 ou présence de grade 4 ou 5</li> <li>• T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA.</li> </ul>
	T2 : tumeur limitée à la prostate <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins</li> <li>• T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes</li> <li>• T2c : tumeur atteignant les deux lobes</li> </ul>
	T3 : extension au-delà de la prostate <ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale</li> <li>• T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale</li> </ul>
	T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)
<b>N</b> Ganglions régionaux	Nx : ganglions régionaux non évalués
	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1 : atteinte ganglionnaire régionale
	N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq$ 0,2 cm (optionnel)
<b>M</b> Métastases à distance	Mx : métastases à distance non évaluées
	M0 : absence de métastase à distance
	M1 : métastases à distance <ul style="list-style-type: none"> <li>• M1a : atteinte des ganglions non régionaux</li> <li>• M1b : atteinte osseuse</li> <li>• M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse</li> </ul>

##### Classification pathologique (pTNM) (Tableau 17)

Tableau 17. Classification pTNM 2016 (AJCC 8<sup>e</sup> édition)\*.

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
pT2 : tumeur limitée à la prostate
pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate : pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical** pT3b : extension uni- ou bilatérale aux vésicules séminales
pT4 : extension à d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)
R : reliquat tumoral postopératoire ou limites d'exérèse chirurgicales Rx : marges non évaluées R0 : marges négatives R1 : marges positives

\* Pas de stade pT1

\*\* Envahissement de faisceaux musculaires lisses épais

#### D'Amico (Tableau 18)

Tableau 18. Classification de D'Amico.

<b>Faible risque</b>	PSA $\leq$ 10 ng/ml, et score ISUP 1, et stade clinique T1c ou T2a
<b>Risque intermédiaire</b>	PSA entre 10 et 20 ng/ml, ou score 2 ou 3, ou stade clinique T2b
<b>Risque élevé</b>	PSA > 20 ng/ml, ou score ISUP > 3, ou stade clinique T2c

#### CAPRA

Le score *Cancer of the Prostate Risk Assessment* (CAPRA), développé par l'université de San Francisco, est utilisé pour prédire le risque de récurrence après traitement, de développement de métastases et de mortalité spécifique. Ce score est basé sur l'âge, la valeur de PSA, le stade de la tumeur au toucher rectal, les grades primaires et secondaires de Gleason, et le pourcentage de biopsies positives. À chacun de ces paramètres est associée une valeur allant de 0 à 4, dont la somme, comprise entre 0 et 10, correspond au score total. Un score de CAPRA entre 0 et 2 correspond à un risque faible ; entre 3 et 5, à un risque intermédiaire ; supérieur ou égal à 6, à un risque élevé. Ses performances prédictives pourraient être supérieures à celles de la classification de D'Amico [102].

## Staging

### Local

#### TR

Le TR est recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du CaP. Il permet de détecter, dans certains cas, des tumeurs cliniquement significatives avec un taux de PSA non suspect ou des cancers agressifs exprimant peu le PSA. Les données du TR surtout pour les tumeurs localement avancées ( $\geq$ T3) sont associées à un risque évolutif majoré après traitement local. Un TR suspect est un facteur de risque indépendant de mortalité par cancer de la prostate. Le TR permet d'évaluer les possibilités d'exérèse dans les stades localement avancés si une prise en charge chirurgicale est envisagée [103].

#### Marqueurs

Le PSA est corrélé au stade tumoral, à l'extension locorégionale et à distance. Cependant, il n'existe pas de corrélation directe entre le PSA seul et le stade pT. La combinaison de la valeur du PSA total, du résultat du TR et du score de ISUP biopsique améliore la prédiction du stade pT et de l'extension ganglionnaire [104]. Un taux de PSA total suspect est un facteur de risque indépendant de mortalité par cancer de la prostate [103].

#### Données biopsiques

Le nombre de biopsies positives est corrélé au risque de marges positives, d'extension extraprostatique et d'atteinte des VS [104]. Une distinction existe au sein du groupe de risque intermédiaire de D'Amico entre les tumeurs de score ISUP 2 avec moins de 50 % de biopsies positives (favorables) et les tumeurs de score ISUP 3 et/ou plus de 50 % de biopsies positives (défavorables) [105].

Chez les patients ayant une IRM positive suivie de biopsies ciblées, la prise en compte des données d'imagerie et du ciblage biopsique améliore la prédiction du risque d'extension extraprostatique. Un nomogramme intégrant les données de l'IRM (stade clinique IRM et diamètre maximum de la lésion), les données biologiques (taux de PSA) et les données histologiques des biopsies systématiques et ciblées permet de prédire le risque d'extension extracapsulaire et aux vésicules séminales [106].

#### Imagerie

L'IRM est l'examen de référence pour le bilan d'extension local du CaP. Le bilan d'extension se fait dans le même temps que la détection. Les résultats de la méta-analyse de de Rooij et al. montraient une sensibilité et une spécificité respectivement pour la détection des stades T3a, T3b et tout stade T3 de 0,57 (IC 95 % : 0,49-0,64) et 0,91 (IC 95 % : 0,88-0,93), 0,58 (IC 95 % : 0,47-0,68) et 0,96 (IC 95 % : 0,95-0,97), et 0,61 (IC 95 % : 0,54-0,67) et 0,88 (IC 95 % : 0,85-0,91) [107]. L'IRM ne détecte pas les extensions microscopiques et sa performance augmente avec la mesure radiaire de l'extension avec une sensibilité allant de 14 à 100 % pour les extensions de < 1 mm et > 3 mm [108]. L'imagerie multiparamétrique (séquences de perfusion et de diffusion) augmente la performance de l'examen (sensibilité : 89 % et spécificité : 92 %) et la reproductibilité inter-observateur [109,110]. La performance de l'examen est meilleure à 3T avec une performance qui varie de 67 à 93 %. La variabilité inter-lecteur est forte (Kappa

de 0,41 à 0,68) [109]. L'association de l'IRM aux données cliniques permet d'augmenter la prédiction d'une extension extraprostatique [111].

### Ganglionnaire

#### 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 [104]. Le score ISUP sur les biopsies est également un facteur prédictif puissant avec un Odds Ratio (OR) de 3 pour les scores ISUP 5 comparativement aux scores ISUP 4 (IC 95 % : 1,3-7,6).

Le taux de PSA total combiné au stade clinique et au score ISUP sur les biopsies permet de prédire le risque d'extension ganglionnaire en utilisant les tables de Partin, Briganti, Roach et Gandaglia [104,112,113].

#### Imagerie

##### Scanner

Le scanner est inutile, si une IRM prostatique avec acquisition ganglionnaire est disponible. Il reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM [114].

##### IRM

Les critères sémiologiques principaux sont les mêmes qu'en tomodensitométrie avec une sensibilité de 39 % et une spécificité de 82 % [114]. Ces critères principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale). Les envahissements microscopiques sont indétectables. Un nomogramme associant les données de l'IRM (stade clinique IRM et diamètre maximum de la lésion), les données biologiques (taux de PSA) et les données histologiques des biopsies systématiques et ciblées permet de prédire le risque d'extension ganglionnaire et pourrait éviter jusqu'à 60 % des curages ganglionnaires [113].

#### 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 cancer de la prostate.

La TEP-choline : la choline peut être marquée soit avec la 18F, soit avec la 11C : seule la 18F-choline est disponible en France. Son rôle reste limité dans la stadification primaire du fait de sa sensibilité très modérée. 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 [115]. Il existe un risque de faux négatifs pour des ganglions < 5 mm.

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, comparée à l'histologie [116-118]. Il n'y a pas de résultat validé favorisant la TEP/IRM vs la TEP-CT plus mPIRM seule, aussi bien sur le diagnostic des lésions que sur le devenir et la survie des patients.

La TEP aux ligands du *Prostate Specific Membran Antigen (PSMA)* marquée au Gallium 68 (68Ga-PSMA-11) ou au Fluor 18 (permettant d'obtenir une forme commercialisable :



18FDCFPyl-PSMA ; 18F-DFCBC-PSMA ; 18F-PSMA-1007). C'est la TEP-PSMA qui donne les résultats les plus performants pour le *staging* ganglionnaire préchirurgical par rapport à toutes les autres techniques d'imagerie.

Les études rétrospectives 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 [119,120]. Le taux de positivité ganglionnaire de la TEP-PSMA en préthérapeutique est de 40 % [121]. La sensibilité de détection des ganglions métastatiques par patient varie de 33 à 91 % et la spécificité de 67 à 100 % [122].

La TEP-PSMA détecte des métastases plus petites que la TEP-choline. Les probabilités de détection de 90 % et 50 % pour la choline correspondent à une taille de métastases de 7,4 mm et 3,3 mm (petit axe) respectivement, vs 4,9 mm et 2,3 mm (petit axe) pour le PSMA [123].

Dans une étude randomisée (proPSMA), la performance de la TEP-PSMA a été comparée à celle du couple TDM et scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension des cancers à haut risque [124]. La TEP-PSMA avait une aire sous la courbe de 27 % supérieure au bilan d'imagerie conventionnelle (92 % vs 65 %), ce qui reflétait une sensibilité (85 % vs 38 %) et une spécificité (98 % vs 31 %) significativement supérieures. La TEP-PSMA détectait dans 20,3 % des cas une atteinte ganglionnaire pelvienne, alors qu'elle n'était détectée que dans 8,6 % des cas avec l'imagerie conventionnelle. L'impact oncologique de l'utilisation de la TEP-PSMA dans ce cadre reste non prouvé. L'équivalence de la TEP-choline dans cette indication n'est pas prouvée.

### Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate améliore la stadification ganglionnaire des patients à risques intermédiaire et élevé [19]. Il est considéré comme la méthode de stadification ganglionnaire de référence. Quand il est indiqué, il est recommandé de le réaliser au cours de la prostatectomie totale. Le curage ganglionnaire de stadification seul n'est indiqué que si le résultat modifie la prise en charge. L'examen extemporané n'est plus recommandé. La technique du ganglion sentinelle (prélèvement des premiers relais ganglionnaires drainant la prostate) est difficilement accessible, et reste en évaluation [125-127].

## Métastatique

### Biologie

Le PSA total est corrélé au risque métastatique, notamment au-delà de 20 ng/ml [19].

### Imagerie

#### Tomoscintigraphie osseuse aux phosphonates marqués au 99mTc

Les sensibilité et spécificité de la scintigraphie atteignent plus de 90-95 % depuis l'apparition des caméras hybrides, qui permettent de réaliser une tomoscintigraphie (SPECT ou *Single Photon Emission Computed Tomography*) couplée à un scanner osseux. La sensibilité de la scintigraphie osseuse dépend principalement du taux de PSA. Elle détecte des métastases de façon significative à partir d'un seuil de PSA > 20 ng/ml. Elle est l'examen de référence pour le

diagnostic des métastases osseuses. Elle est indiquée chez les patients à haut risque de D'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 4 majoritaire. Elle n'est pas indiquée chez les patients à faible risque [19]. 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 [128]. 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 [128,129]. Une méta-analyse a montré que l'IRM de diffusion corps entier était supérieure à la TEP-scan pour la détection des lésions osseuses mais avec une moindre spécificité [130].

### Scanner

En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner thoraco-abdomino-pelvien reste utile pour détecter des métastases viscérales [103].

### TEP au 18F-choline ou au fluorure de sodium

La TEP-choline détecte précocement les lésions osseuses infra-radiologiques (intramédullaires) avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10 ng/ml. Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses [131].

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

### Tomographie par émission de Positons au 68Ga-PSMA

Les études rétrospectives évaluent les performances de la TEP-PSMA vs la scintigraphie osseuse [132,133] ou vs le scanner *low-dose* de la TEP [134] ou encore vs la TEP-choline [135]. Ces études regroupent des patients en première évaluation et en rechute. Tous les résultats sont concordants, et montrent une amélioration de la détection des métastases à distance. Nombre de ces études n'avaient pas systématiquement de confirmation histologique. La captation du traceur en TEP-PSMA au niveau des métastases osseuses est plus intense que celle de la choline, avec un nombre de lésions observées en PSMA supérieur et un classement en stade oligométastatique parfois modifié [135].

Dans l'étude proPSMA, la TEP-PSMA a permis de détecter des ganglions extrapelviens chez 9 % des patients (contre 4,6 % avec le scanner) et des métastases osseuses dans 10 % des cas, chiffre globalement similaire à celui de la scintigraphie osseuse. Par contre, chez un même patient, elle met souvent en évidence plus de lésions osseuses que la scintigraphie [124].

Des modifications du plan thérapeutique initial ont été réalisées, avec le passage d'une attitude curative à une attitude palliative dans 7,9 % des cas avec le bilan conventionnel contre 13,5 % des cas avec la TEP-PSMA. L'impact clinique de ces changements thérapeutiques n'a pas été évalué. En particulier, il n'est pas mentionné si un traitement local a été récusé devant la présence de lésions à distance.

## Synthèse sur le bilan d'extension (Tableau 19)

Tableau 19. Bilan d'extension local, ganglionnaire et métastatique.

		Grade
Patients à faible risque	IRM prostatique et pelvienne* Pas de bilan complémentaire	Fort
Patients à risque intermédiaire	IRM prostatique et pelvienne* Tomoscintigraphie osseuse (si ISUP ≥ 3)	Fort
Patients à haut risque - Bilan standard	IRM prostatique et pelvienne* Tomoscintigraphie osseuse + TDM TAP	Fort
Patients à haut risque - Bilan optionnel	L'imagerie métabolique peut être réalisée en complément du bilan standard	Faible
	La TEP-PSMA est supérieure à la scintigraphie osseuse combinée au scanner pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance	Fort
	En l'absence de TEP-PSMA, la TEP-choline peut s'envisager dans le bilan d'extension des cancers à haut risque, sans preuve formelle de sa supériorité comparativement à l'imagerie conventionnelle**	Faible

\* (Réalisée avant les biopsies)

\*\* La TEP-PSMA est encore en ATU nominative dans le bilan de rechute biologique

## Moyens thérapeutiques

Abstention surveillance (*watchful waiting*)

L'abstention surveillance ou *watchful waiting* (WW) consiste à proposer une surveillance à des patients avec un CaP et à ne proposer un traitement à visée palliative qu'à ceux devenant symptomatiques ou métastatiques. Elle s'adresse aux patients avec un CaP initialement localisé avec une espérance de vie limitée en raison de leurs pathologies associées. Elle est à différencier de la surveillance active (SA).

En cas de polyopathie, quel que soit le grade de la tumeur localisée, le risque de mourir d'une autre cause que le CaP est bien supérieur à la mortalité spécifique par CaP à 5 et 10 ans quel que soit l'âge [136]. Dans l'essai SPCG4, dans une population de patients de moins de 75 ans avec une espérance de vie de plus de 10 ans, prise en charge par observation ou prostatectomie totale, le bénéfice de la prostatectomie en survie spécifique a été observé chez les plus de 65 ans lors de la dernière actualisation avec un suivi médian de 23 ans [137]. Dans l'essai PIVOT (367 patients surveillés vs 364 opérés), le bénéfice en survie globale associé à la prostatectomie totale n'a été observé que dans la dernière actualisation pour des patients ayant un suivi médian de 18,6 ans [138]. Le bénéfice attendu en cas de traitement local pour un CaP localisé n'est envisagé qu'après 10 ans de survie, il est considéré comme non significatif chez les patients avec une espérance de vie limitée (Tableau 20).

## SA

## Rationnel

Contrairement à l'abstention surveillance, la SA 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. L'essai du groupe ProtecT est la seule étude ayant comparé directement

Tableau 20. Essais randomisés comparant le traitement local à la surveillance pour un CaP localisé.

	Suivi médian (ans)	Nombre de patients	Groupes	Risque	Mortalité globale (%)	Mortalité par cancer (%)
SPCG-4 Bill-Axelsson 2018	23,6	695	Chirurgie vs WW	Faible Intermédiaire	71,9 vs 83,8	19,6 vs 31,3
PIVOT Wilt 2020	18,6	713	Chirurgie vs WW	Faible Intermédiaire	68 vs 73	NA
ProtecT Neal 2020	7,6	1 643	Chirurgie vs radiothérapie vs active monitoring	Faible Intermédiaire	10 vs 10 vs 11	0,92 vs 0,75 vs 1,5

chirurgie, radiothérapie et SA [139,140]. De 1999 à 2009, 82 429 hommes ont eu un dosage de PSA dans le cadre d'un programme de dépistage. Un cancer de la prostate a été diagnostiqué chez 2 264 patients, et 1 643 ont accepté d'être randomisés entre chirurgie, radiothérapie (associée à une HT de 3-6 mois) et SA. Les caractéristiques de la population étaient les suivantes : âge moyen : 62 ans ; PSA médian : 4,6 ng/ml ; ISUP 1 : 77 % ; T1c : 76 %, sans différence entre les trois groupes. Il faut noter que plus de 20 % des patients avaient un ISUP 2 ou 3 et 2 % un ISUP  $\geq$  4. Il n'y avait pas de différence de mortalité spécifique ou mortalité globale à 10 ans mais une différence significative entre SA et chirurgie/radiothérapie pour le risque de progression clinique ou de métastases. Les modalités de SA étaient critiquables dans cet essai. En matière de qualité de vie globale, d'anxiété et de dépression, il n'y avait pas de différence entre les trois approches. L'actualisation en 2020 a rapporté un bénéfice en survie spécifique du traitement radical sur la surveillance (mortalité spécifique de 0,67-0,73 % vs 1,85 %), mais sans différence significative ( $p = 0,08$ ) [141].

## Critères de sélection

### *Critères clinico-biologiques et pathologiques*

Les critères de sélection des patients éligibles à la SA varient d'une étude à l'autre (Tableau 21). Ils sont basés sur l'examen clinique, le PSA total, le score ISUP 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 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 SA les cancers de la prostate à très bas risque définis par les critères du Johns Hopkins Hospital : PSA < 10, ISUP 1, 1 à 2 biopsies positives envahissant moins de 50 % des carottes [142]. Néanmoins, les autres critères de bas risque (moins restrictifs) sont pertinents car ayant démontré une sécurité oncologique dans de larges études.

### *IRM*

Ces critères ont été évalués avant l'ère de l'IRM pré-biopsies. La réalisation d'une IRM et de biopsies ciblées doit être systématique et leurs résultats doivent être pris en compte avant inclusion en SA. 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. L'inclusion de l'IRM et des biopsies ciblées permet de mieux sélectionner les patients à faible risque, sans restreindre la population éligible [143,144].

### *Biomarqueurs*

Les biomarqueurs (PCA3, kallistéines, PHI) et les scores génomiques comme outils de sélection n'ont pas encore leur place en pratique clinique courante malgré leur intérêt potentiel.

## *Biopsies de reclassification*

Certains protocoles de SA prônent la réalisation de biopsies immédiates de confirmation, avec un risque de reclassification dans 20 à 30 % des cas. À l'ère de l'IRM, les biopsies immédiates de confirmation ne doivent pas être systématiques, en cas d'évaluation initiale adéquate (IRM pré-biopsie suivie de biopsies systématisées et ciblées en cas d'IRM positive) et de concordance des différents critères quant au faible risque du cancer.

## Modalités de surveillance

Les modalités de la SA sont également variables d'une série à l'autre. 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. La place de l'IRM dans le suivi de ces patients est en cours d'évaluation, et pourrait éviter des biopsies inutiles [145,146]. L'IRM doit être répétée régulièrement. Des critères de progression IRM ont été décrits, avec une échelle de Likert spécifique [147]. Une progression du score PIRADS ou de la taille tumorale (Likert 4) ou du stade (Likert 5) doit justifier des biopsies de contrôle. Une stabilité de la lésion ou IRM normale (Likert 1-3) pourrait retarder la réalisation des biopsies de contrôle en cas de stabilité des autres critères.

Les premières biopsies de contrôle sont programmées à 12 mois et doivent être précédées d'une IRM. Ces biopsies sont réalisées de manière systématisée et ciblée en cas d'IRM positive. Le rythme des biopsies ultérieures est à adapter au profil de risque de chaque patient. L'étude ASIST a souligné après 2 ans de suivi que la réalisation de biopsies de contrôle ciblées sur une lésion IRM réduisait de manière significative le risque de progression secondaire et donc d'échec de la SA [148]. Les biopsies de saturation ne sont pas indiquées [149].

## Indication de traitement différé

L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif (Tableau 21). Le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4 selon Gleason. Les progressions isolées du PSA ou du volume d'un cancer de grade ISUP 1 ne sont pas synonymes d'arrêt de la surveillance [150].

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, avec seulement 4 pour 100 patients et par année de suivi en ne considérant que l'apparition de grade 4 [151]. Le risque de cancer ou de métastases a été évalué à moins de 1 % avec un suivi médian de 5 ans [152].

## Résultats oncologiques à long terme

Les résultats oncologiques (taux de traitement différé, survies) des principales séries internationales sont rapportés

Tableau 21. Protocoles de SA publiés.

	N	Cohorte	Critères d'inclusion	Monitoring	Progression	Follow-up
University of Toronto	993	Unicentrique	ISUP 1 et PSA < 10 ou ISUP 2 et PSA < 20 et EV < 10 ans	TR+PSA/3mo pdt 2 ans, puis /6mo Biopsie à 1 an puis /3-4 ans	PSADT < 3 ans (jusqu'à 2009) ISUP 2 Clinique	6,4 ans (0,2-19,8)
UCSF	321	Unicentrique	T1-T2 PSA < 10 ISUP 1 < 33 % biopsies+	TR+PSA /3-6mo Biopsie /1-2 ans	PSAV > 0,75 ISUP 2	3,6 ans
PRIAS	2 494	Multicentrique	T1-T2 PSA < 10 PSAD < 0,2 ISUP 1 1-2 biopsies+	TR+PSA/3mo pdt 2 ans puis /6mo Biopsie1-4-7 ans	PSADT < 3y ISUP 2 Progression biopsique	1,6 an
Göteborg	341	Unicentrique	T1 ISUP 1 PSA < 10*	TR+PSA/3-6mo Biopsie dans les 3 ans	PSA ISUP 2 Progression biopsique	6 ans
Beaumont Hospital	80	Unicentrique	T1 ISUP 1 PSA < 10 1-2 biopsies+ < 50 % / biopsie	TR+PSA/3mo 1 an puis /4mo 2 ans puis /6mo MRI 6mo Biopsie 1-3-6 ans	PSADT < 3 ans ISUP 2 Progression biopsique Clinique	3,1 ans
University of Miami	230	Unicentrique	T1-T2 ISUP 1 PSA < 10 1-2 biopsies+ < 20 % / biopsie	TR+PSA/3-4mo 2 ans puis /6mo Biopsie /1 an	ISUP 2 Progression biopsique	2,7 ans
Royal Marsden Hospital	471	Unicentrique	T1-T2 PSA < 15 < 50 % / biopsies ISUP 1 OR ISUP 2 si > 65 ans	TR+PSA/3mo 1 an puis /4mo 1 an puis /6mo Biopsie 1-3-5 ans	PSAV > 1 ISUP 2 Progression biopsique	5,7 ans
Johns Hopkins University	1 818	Unicentrique	T1 PSAD < 0,15 ISUP 1 1-2 biopsies+ < 50 % / biopsie	TR+PSA/6mo Biopsie /1 an	ISUP 2 Progression biopsique	5 ans
REDEEM	155	Multicentrique	T1-T2 ISUP 1 PSA < 11 1-3 biopsies+ < 50 % / biopsie	PSA/3mo 1 an puis /6mo TR 18mo-3 ans Biopsie 18mo-3 ans	ISUP 2 Progression biopsique	2,7 ans

\* Mais aussi 92 cas de risque intermédiaire et 6 cas de haut risque inclus

EV : espérance de vie

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

TR : toucher rectal

dans le Tableau 22. Le plus long suivi médian est de 6,4 ans (série de Toronto) avec moins de 3 % de progression vers une maladie métastatique. La probabilité pour un patient de rester en surveillance à 5 ans varie entre 59 et 67 % [153-162]. 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 [153-162]. Des séries comparatives avec appariement ont suggéré l'absence

**Tableau 22.** 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 % ISUP 2 : 35 % Patient 6 % Biopsique 5 %	2,5 %
UCSF	24 %	100 %	10 ans : 98 %	PSAV 31 % ISUP 2 : 40 % Patient 29 %	NR
PRIAS	21 %	100 %	4 ans : 86,5 %	PSADT 21 % ISUP 2 : 41 % Patient 9 % Biopsique 38 %	1,7 %
Göteborg	37 %	5 ans : 100 %	10 ans : 81 %	PSA 28 % ISUP 2/Biopsique 47 % Patient 5 %	NR
Beaumont Hospital	42,5 %	100 %	NR	PSA 18 % ISUP 2/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 % ISUP 2/Biopsique 30 % Patient 29 %	NR
Johns Hopkins University	48 %	100 %	99 %	ISUP 2 : 45 % Biopsique 55 %	10,7 %
REDEEM	12 %	NR	NR	NR	NR

NR : non rapporté

de différence significative entre pièces de prostatectomie totale réalisée au diagnostic ou après une période de surveillance [163-165]. L'impact d'une chimioprévention secondaire n'est pas prouvé [166,167]. 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 ; IC 95 % : 0,43-0,89) [168]. Cependant, aucune différence en termes de survie n'a été rapportée et le suivi était court.

Les recommandations de SA sont rapportées dans le Tableau 23. Le protocole de SA proposé par le CCAFU est résumé dans la Figure 2.

**Tableau 23.** Recommandations SA.

	Grade
Les critères d'inclusion sont basés sur les données du toucher rectal, le PSA, l'IRM et les données biopsiques (systématisées ± ciblées)	Fort

	Grade
Une IRM suivie de biopsies ciblées doit être réalisée : - avant les biopsies diagnostiques - avant les biopsies de contrôle	Fort
L'IRM suivie de biopsies ciblées diminue le risque de reclassification biopsique initial et le risque d'échec de la SA	Fort
La surveillance repose sur un examen clinique, PSA, IRM	Fort
Une biopsie de contrôle est nécessaire 12 mois après le début de la SA	Fort
La sortie de la SA est indiquée par l'apparition d'un grade plus élevé (ISUP 2 ou plus) sur les biopsies de contrôle	Fort
Une IRM normale ou stable au cours du suivi n'exclut pas la réalisation de biopsies de contrôle	Faible

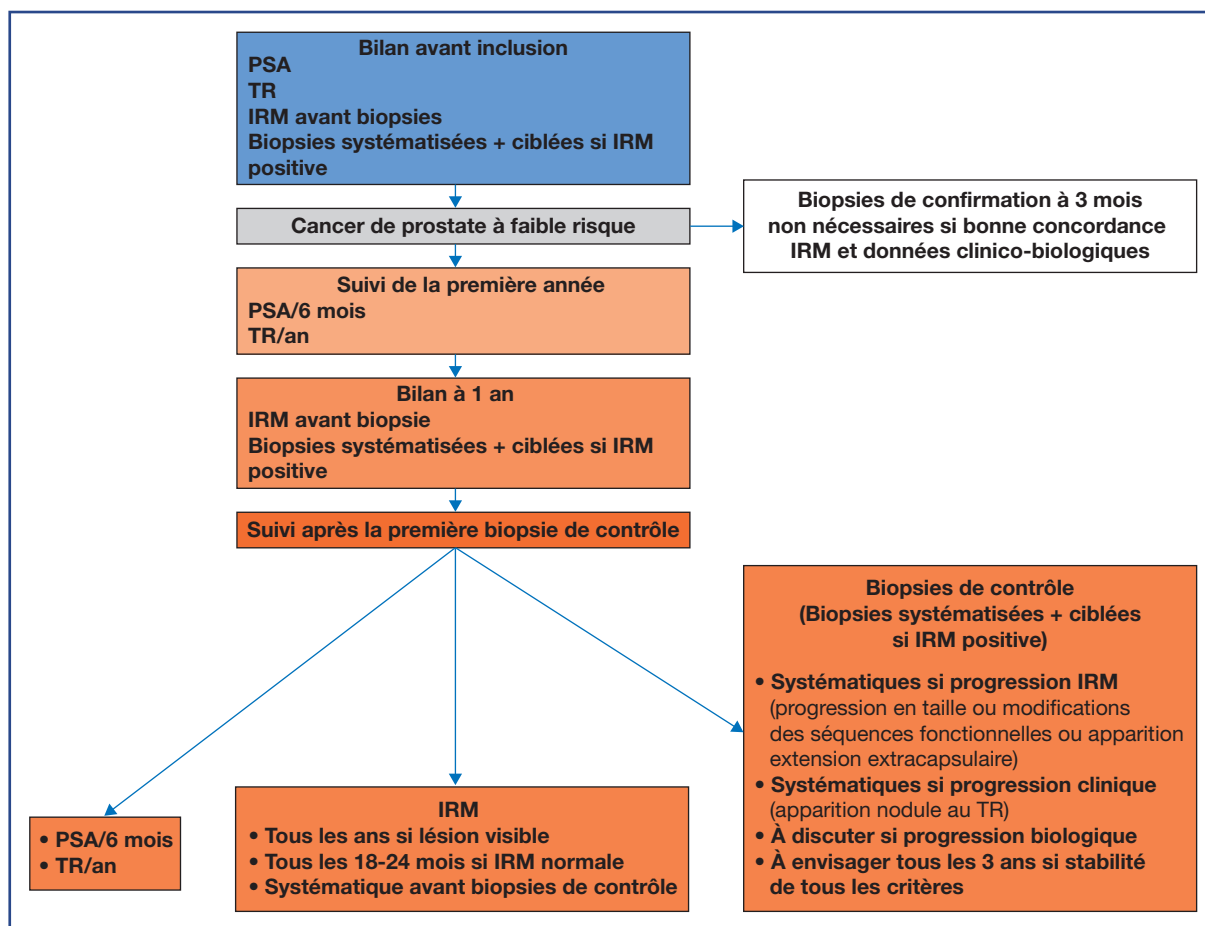


Figure 2. Protocole de SA proposé par le CCAFU.

### Prostatectomie totale (PT) (Tableau 24)

Tableau 24. Recommandations : la PT.

	Grade
La PT peut être proposée chez les patients présentant un CaP de faible risque et de risque intermédiaire, en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie (> 10 ans)	<b>Fort</b>
Une préservation des BVN peut être réalisée chez les patients sans dysfonction érectile sévère préopératoire, et présentant un faible risque de franchissement capsulaire qui doit être évalué en préopératoire (IRM, nomogrammes)	<b>Faible</b>
Toutes les voies d'abord chirurgicales peuvent être proposées	<b>Fort</b>
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	<b>Fort</b>

### Rationnel

La PT est un des traitements de référence du CaP localisé, qui offre le plus de garantie carcinologique à long terme. L'objectif de la PT est l'ablation de la totalité de la prostate et des vésicules séminales en permettant de respecter les structures responsables de la continence et de l'érection [169]. Il n'y a pas d'âge seuil pour indiquer la PT, mais le bénéfice en survie globale n'est présent qu'en cas d'espérance de vie > 10 ans [170]. L'âge est un facteur insuffisant pour la décision thérapeutique et l'évaluation globale des comorbidités par des scores adaptés et validés est indispensable [170,171].

La PT est le seul traitement ayant montré une amélioration en survie globale et survie spécifique dans le traitement du CaP localisé en comparaison avec un traitement conservateur dans un essai randomisé [172]. 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'actualisation de l'étude PIVOT avec un suivi médian de plus de 18 ans retrouve également un bénéfice en faveur de la chirurgie vs une simple surveillance en termes de survie globale. Ce bénéfice est surtout plus marqué dans les sous-groupes des hommes jeunes (< 65 ans), en bonne santé (score de Charlson = 0) et dans le sous-groupe à risque intermédiaire [138].

## Indications

Ses indications sont celles du traitement curatif d'un CaP localisé ou localement avancé. La PT est envisageable pour les tumeurs de risque faible, elle est indiquée pour les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée pour les tumeurs à haut risque avec la possibilité d'un traitement multimodal associé [173].

## Voies d'abord

La PT peut être réalisée par voie ouverte, rétropubienne (PTR) ou plus anciennement périnéale. Les approches mini-invasives se sont développées : laparoscopie ou laparoscopie robot-assistée (LRA). Malgré une augmentation importante de la PTLRA vs PTR en Europe et en Amérique du Nord, les différentes analyses ne mettent pas en évidence de différence nette en matière de contrôle carcinologique et de récupération de la continence ou de la fonction érectile. Elles ne montrent qu'un avantage en transfusion sanguine et en durée d'hospitalisation en cas de chirurgie mini-invasive [174,175]. Parmi tous les facteurs, la courbe d'apprentissage et le volume opératoire sont les déterminants majeurs de l'amélioration des résultats oncologiques et fonctionnels [176].

## 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 [177]. 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, ISUP > 2). L'IRM multiparamétrique et les nomogrammes préopératoires permettent d'évaluer le risque de franchissement capsulaire et d'adapter le geste chirurgical [178,179]. 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 [180]. La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections.

## Complications

Les complications de la PT sont peu fréquentes et ont diminué avec l'évolution des techniques. L'utilisation de différentes techniques a entraîné une variation du type et de l'incidence globale des complications [181]. Les complications postopératoires les plus fréquentes sont la dysfonction érectile, l'incontinence à long terme et l'anéjaculation [182,183]. Les revues systématiques rapportent des taux moyens de continence à 12 mois de 89 à 100 % pour les patients traités par PTLRA et de 80 à 97 % pour les patients traités par PTR. Récemment, une série prospective non randomisée rapportait à 1 an un taux d'incontinence de 20 % vs 21 %, et un taux de dysfonction érectile de 75 et 70 % après PTR vs PTLRA respectivement. Une étude de phase III randomisée monocentrique comparant la PTLRA et la PTR montre également des résultats fonctionnels similaires avec les deux

techniques à 24 mois [184,185]. Les autres complications sont dominées par le saignement périopératoire, le risque de transfusion, les fuites anastomotiques, l'hématome pelvien et les lymphocèles. Les complications peropératoires sont rares et représentées par des plaies rectales, urétérales ou vasculaires. Les complications médicales sont le plus souvent infectieuses et thromboemboliques [186].

## Curage ganglionnaire (Tableau 25)

Le curage ganglionnaire du CaP comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque [187]. Un tel curage lymphonodal améliore la qualité de l'évaluation ganglionnaire pour les patients de risques intermédiaire et élevé [188]. Le curage ganglionnaire est le meilleur moyen de stadification quand il est réalisé de façon étendue. Aucun examen d'imagerie n'offre cette qualité.

Concernant son indication, un calcul du risque d'envahissement ganglionnaire peut être réalisé en se basant sur des calculateurs (Briganti, Gandaglia, MSKCC ou formule de Roach). Un risque estimé d'envahissement de plus de 5 % est l'indication d'un curage extensif [112,189]. L'examen extemporané n'est pas recommandé. La technique du ganglion sentinelle reste expérimentale et n'est pas recommandée. Le rôle thérapeutique du curage ganglionnaire est à valider dans des études prospectives, mais il apporte une information sur le statut ganglionnaire, et donc le pronostic [190,191]. Le taux de complications est augmenté en cas de curage extensif (de l'ordre de 20 %) avec une proportion plus importante de lymphocèle en cas d'approche extrapéritonéale [192].

## Résultats oncologiques

Les résultats des études actuellement disponibles ne retrouvent pas d'influence de la voie d'abord sur les résultats oncologiques [193,194]. L'actualisation récente des études PIVOT et SPCGS-4 montre un bénéfice en survies globale, spécifique et sans métastase en faveur de la chirurgie vs la surveillance simple. Dans l'étude SPCGS-4, les survies globale, spécifique et sans métastase étaient respectivement de 28,1, 80,4 et 73,4 % dans le groupe chirurgie et 16,2, 68,7 et 56,7 % dans le groupe surveillance [137]. Dans l'étude PIVOT, on observait une diminution du risque de décès global de 12 % après chirurgie [138].

**Tableau 25.** Recommandations de curage lymphonodal.

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

## Radiothérapie (RT) (Tableau 26)

**Tableau 26.** Recommandations pour la RT.

		Grade
Technique	La technique recommandée est l'irradiation en modulation d'intensité	<b>Fort</b>
	La RT-3D reste une option en cas d'irradiation prostatique seule	<b>Faible</b>
Fractionnement	L'irradiation modérément hypo-fractionnée est équivalente à la RT normo-fractionnée, en cas d'irradiation prostatique seule	<b>Fort</b>
Dose	Une irradiation $\geq 76$ Gy est recommandée, en l'absence d'HT associée	<b>Fort</b>
	En cas d'HT courte ou longue, une irradiation $\geq 76$ Gy est recommandée	<b>Faible</b>
Irradiation ganglionnaire	Une irradiation ganglionnaire est préconisée pour les patients du groupe à haut risque de D'Amico	<b>Faible</b>
	Dans ce cas, une irradiation en RCMI est recommandée	<b>Fort</b>
Curiethérapie associée à l'irradiation	Après irradiation externe à la dose de 45-50 Gy, un boost par curiethérapie prostatique est possible pour les lésions classées T1-T2	<b>Faible</b>

### Curiethérapie

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

#### *Curiethérapie interstitielle exclusive*

Deux techniques sont actuellement réalisées.

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent en France d'Iode 125 (Curiethérapie LDR).

La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par Iridium 192 en monothérapie (Curiethérapie HDR) consiste en l'implantation d'aiguilles dans la prostate, ultérieurement branchées sur un projecteur de source.

La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque de D'Amico : le contrôle biochimique à 10 ans avoisine alors 90 % [195]. De nombreuses données permettent de proposer la curiethérapie seule dans les cancers de pronostic intermédiaire favorable (ISUP 2) [196-198]. Les résultats carcinologiques sont alors équivalents à ceux obtenus avec les tumeurs de

bon pronostic [195]. Ainsi, dans une étude prospective de phase II, le taux de contrôle biochimique à 5 ans est de 97,3 % [199]. 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. 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. La suppression androgénique néo-adjuvante n'est pas recommandée.

La curiethérapie interstitielle à bas débit expose à des complications urinaires immédiates et retardées. Par contre, elle semble être une des meilleures techniques de radiothérapie pour préserver la fonction érectile [200].

La curiethérapie HDR en monothérapie ne peut être proposée en routine compte tenu du faible nombre de patients inclus ainsi que du recul limité de ces études [201].

#### *Curiethérapie en association avec la RT externe (RTE)*

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 paraît intéressant pour les patients de risque intermédiaire défavorable ou à haut risque [202,203]. Trois essais randomisés ont comparé RTE avec ou sans boost par curiethérapie [204]. Mais deux de ces essais avaient un bras contrôle sous-dosé. Un seul essai randomisé (ASCENDE-RT) montre que le boost par curiethérapie LDR améliore le contrôle biochimique (86 vs 75 %,  $p < 0,001$ ), sans bénéfice en survie sans métastase, par rapport à une irradiation externe [205], au prix d'une toxicité urinaire accrue [206]. Dans cette indication, la curiethérapie HDR semble montrer des résultats similaires à ceux de la curiethérapie LDR [207].

### RTE

#### *RTE : technique*

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 délinéation Siriade, sur le site de la SFRO ([www.sfro.org/](http://www.sfro.org/)). L'assurance-qualité joue un rôle majeur et doit impliquer l'investissement de tous les professionnels.

#### *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, de la survie sans récurrence clinique et de la



survie spécifique est rapportée, mais sans amélioration de la survie globale. L'intérêt de l'augmentation de la dose n'est pas démontré en cas d'association à une HT courte ou longue, certains arguments indirects plaident cependant pour associer à la fois HT et RT à hautes doses [208,209].

#### Hypo-fractionnement

L'hypo-fractionnement consiste à délivrer des doses par fraction plus élevées que 2 Gy, et permet de diminuer le nombre de séances. On distingue l'hypo-fractionnement modéré (entre 2,5 et 6 Gy/fraction) et l'hypo-fractionnement extrême (dose/fraction  $\geq$  6 Gy).

L'hypo-fractionnement modéré a fait l'objet de plusieurs essais randomisés de phase III recherchant une supériorité de cette approche : ces essais étaient négatifs [210,211]. Des essais d'équivalence [212-215] ont été publiés et démontrent que les traitements hypo-fractionnés, avec des doses par fraction de l'ordre de 2,5 à 3,5 Gy, permettent un contrôle biochimique équivalent sans augmentation majeure de la toxicité [216,217]. 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 [215]. L'hypo-fractionnement 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). Le GETUG a publié des recommandations sur les contraintes de doses aux organes à risque, avec le schéma 60 Gy en 20 fractions, qui est celui le plus largement admis [218]. Cet hypo-fractionnement n'a été validé que pour les cancers de risque faible ou intermédiaire, sans irradiation ganglionnaire.

L'hypo-fractionnement extrême (RT stéréotaxique) a fait l'objet de peu d'essais comparatifs. La tolérance à long terme, en particulier urinaire, paraît satisfaisante. Ces études ont porté essentiellement sur des patients des groupes favorables et intermédiaires. Un seul essai randomisé est publié : il comparait une dose de 78 Gy en 39 fractions à une irradiation stéréotaxique (42,7 Gy en 7 fractions, 3 séances par semaine), sans suppression androgénique associée [219]. Entre 2005 et 2015, 1 054 patients ont été inclus, la plupart d'entre eux du groupe intermédiaire (89 %). Avec un suivi médian de 5 ans, il n'y a pas de différence entre les deux groupes sur tous les critères de jugement (contrôle biochimique et/ou clinique : 84 % dans les deux groupes). Initialement conçu comme un essai de supériorité, il a été ensuite transformé en essai d'équivalence, avec une borne préséparée de 4 %. Les auteurs ont conclu à l'équivalence des deux schémas d'irradiation.

#### *Volume d'irradiation*

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

#### *Complications*

Une évaluation rigoureuse de la toxicité a été réalisée dans les essais randomisés récents d'hypo-fractionnement qui incluaient un grand nombre de patients (> 500 patients/bras). Pour résumer, on note une toxicité tardive urinaire de grade 2 dans 9-20 % des cas et de grade 3 dans 1-3 % des cas. En ce qui concerne la sphère digestive, une toxicité tardive de grade 2 est rapportée dans 7-12 % des cas et de grade 3 dans 1-3 % des cas. L'évaluation des toxicités de grade 2 (schématiquement, entraînant des désordres mineurs mais nécessitant une prise médicamenteuse) reste difficile, ce qui explique les larges fourchettes observées. Un paramètre important est la fonction avant l'irradiation. Ceci est particulièrement vrai pour la toxicité urinaire : les patients ayant des symptômes du bas appareil avant irradiation sont plus à risque d'avoir une toxicité urinaire après irradiation [211,212,219,220].

#### *Contre-indications*

Un antécédent d'irradiation pelvienne, une maladie inflammatoire rectale active et la sclérodémie constituent des contre-indications à la RTE. 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 une technique et une dosimétrie adaptée.

#### *Irradiation adjuvante ou de rattrapage*

La dose habituelle est de 66 Gy. Le volume irradié inclut habituellement la loge de PT. L'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon les caractéristiques tumorales initiales et l'étendue du curage ganglionnaire réalisé. Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives, mais leur incidence reste limitée si la dose totale prescrite est de 66 Gy et si l'irradiation n'est débutée que lorsque la continence est stabilisée (après 3 mois). Cinq à 10 % de complications de grade 3 sont rapportées. 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 RTE 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.

#### **Qualité de vie des traitements de référence du CaP localisé**

L'évaluation des *Patient Reported Outcomes* (PRO) permet une analyse des effets indésirables en fonction des stades de la maladie et des traitements par les patients [200,221]. À 6 mois,

l'effet de la RT (associé à une déprivation androgénique) sur la fonction sexuelle, en particulier la fonction érectile, n'était que légèrement inférieur à celui de la prostatectomie ; les troubles intestinaux et urinaires étaient majorés dans le groupe RT, avec une bonne récupération dans les mois suivants. La plupart des troubles urinaires, intestinaux, sexuels étaient atténués à 5 ans. La prostatectomie était associée à un risque d'incontinence urinaire par rapport aux autres options pour les hommes présentant un CaP de risque favorable et défavorable.

## HIFU

### Indications

Compte tenu du principe technique même des HIFU qui ne permet pas de traiter les formes extraprostatiques ou à risque important de l'être et en l'absence de consensus, le traitement des cancers de la prostate à haut risque ou à risque intermédiaire défavorable est déconseillé (grade faible). Les trois grandes séries publiées de traitement total mettent en évidence un taux d'échec plus élevé selon le risque [222-224].

Par ailleurs, les lésions de l'apex ne sont pas des cas à retenir en raison de la nécessité de conserver une marge de sécurité pour éviter l'incontinence [225]. Le volume prostatique peut être diminué par une réduction chirurgicale préalable.

### Technique

Le 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. Il est réalisé sous contrôle échographique endorectal et incorpore actuellement l'IRM préopératoire.

### Résultats oncologiques

Les principales séries sont rapportées dans le Tableau 27.

Une étude cas-témoins en 2015 a comparé HIFU et curiethérapie, la survie sans récurrence biologique était meilleure

dans le bras curiethérapie, 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) [228]. Une revue de la littérature en 2015 portant sur 4 000 patients retrouve une survie sans récurrence biologique à 1 an moins bonne avec le HIFU par rapport à la RT, cette différence disparaissant à 5 ans. Cette revue de la littérature est particulièrement biaisée [229].

### Morbidité

Le risque de fistule prostates-rectale est de 0 à 3 % [222-224,226,227]. 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 28).

## Cryothérapie

### Indications

La cryothérapie est une technique en cours d'évaluation, envisagée comme un traitement alternatif aux traitements de référence du CaP localisé. Les patients potentiellement candidats ont des prostates de volume inférieur à 40 ml, un stade tumoral localisé, un PSA inférieur à 20 ng/ml et un score ISUP  $\leq 2$  [231]. 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 microthromboses vasculaires avec apoptose. Les aiguilles de cryothérapie sont introduites par voie périnéale sous contrôle échographique transrectal.

**Tableau 27.** Résultats oncologiques du traitement par HIFU total.

	Patients	Risque (faible, intermédiaire, élevé)	SG*	SS**	SSRB*** selon le stade
Crouzet S et al. [222]	1 002	44 %, 42 % et 14 %	80 %°	97 %°	80-60 %°°
Thuroff S et al. [224]	704	22 %, 38 % et 40 %	83 %°	99 %°	68-60%°
Ganzer R et al. [223]	538	43 %, 39 % et 17 %	86 %°	97 %°	71 %, 63 % et 32 %°
Uchida T et al. [226]	918	26 %, 40 % et 30 %	89 %°	97 %°	63 %, 52 % et 32 %°
Rouget B et al. [227]	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 28.** Complications post-HIFU.

	Patients	Sténose/obstruction	Incontinence*	Préservation des érections**	Fistule prostatorectale
Crouzet S et al. [222]	1 002	26 %	5-19 %	42 %	0,4 %
Thuroff S et al. [224]	704	24 %	3 %	55 %	0,23 %
Ganzer R et al. [223]	538	28 %	0,7-14 %	25 %	0,7 %
Uchida T et al. [226]	918	20 %	2 %	35 %***	0,1 %
Rouget B et al. [227]	191	18 %	22 %		1,5 %
Dosanjh A et al. [230]	1 742	10 %			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

## 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 survie sans récurrence biologique à 10 ans selon les critères de Phoenix, de 80,6, 74,2 et 45,5 % selon le groupe à risque [232].

Elshafei et al. en 2015 ont montré à partir d'une étude rétrospective de la Cryo On-Line Database 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 % [233]. Levy et al. en 2009 ont rapporté sur une étude rétrospective à partir de la Cryo On-Line Database les résultats de 2 427 patients. Le taux d'échec (Phoenix) était respectivement de 29,6, 38 et 74,8 % selon le risque [234].

Dans la revue de la littérature de Ramsay, 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 [229].

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. Dans une récente revue de la Cochrane, le niveau de preuve reste trop faible tant au niveau des résultats carcinologiques et fonctionnels pour modifier les recommandations actuelles [235].

## 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'impotence sexuelle de 30 à 100 %. Le risque de fistule prostatorectale est de 0 à 1 % [236,237].

## Laser

### Technique

Il existe deux techniques de laser : le Laser *Vascular-Targeted Photodynamic Therapy* (VTP) qui utilise un photo-sensibilisant (longueur d'onde de 753 nm) et le Laser *Focal Laser Ablation* (FLA) qui est un Laser interstitiel sans photo-sensibilisant (longueur d'onde entre 900 et 1 000 nm).

### Laser VTP

#### Résultats oncologiques

La revue de la littérature de Kleinclaus F et al. identifie environ 400 malades traités soit en phase II-III, et montre environ 50-70 % de biopsies de contrôle négatives et une utilisation essentiellement dans le traitement focal [238].

#### Morbidité

Les complications décrites sont essentiellement un syndrome obstructif d'environ 30 % généralement temporaire, un taux de rétention aiguë d'urine de 10 %, des troubles de l'érection de 16 % et l'absence de fistule prostatorectale. Un avis défavorable a été rendu par la CNEDIMTS en septembre 2019 :

[www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS5973\\_TOOKAD\\_03\\_septembre\\_2019\\_\(5973\)\\_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS5973_TOOKAD_03_septembre_2019_(5973)_avis.pdf)

### Laser FLA

Très peu de données sont disponibles. Une synthèse selon la méthode DELPHI confirme sa faisabilité, une faible toxicité et une utilisation préférentielle dans le traitement focal [239]. Il ne doit être réalisé que dans le cadre de la recherche clinique.

## Électroporation

### Technique

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 [240].

### Résultats oncologiques et morbidité

Quelques séries publiées avec des effectifs très restreints retrouvent un taux de récurrence de 0 à 33 %, environ 0-10 % d'incontinence et 0-20 % d'impuissance érectile. La technique est utilisée en traitement total ou préférentiellement en focal [241].

## Radiofréquence et micro-ondes

### Technique

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. Les micro-ondes agissent aussi par ondes radio produisant un échauffement ablatif des tissus.

### Résultats oncologiques et morbidité

Il n'y a pas suffisamment de données pour citer des résultats.

## Traitement focal (Tableau 29)

### Indications

La thérapie focale reste un concept récent dans le traitement du CaP. Les données ne sont pas encore matures sur des critères de jugement solides, pour établir des recommandations en dehors de protocoles ou d'études cliniques.

Ce concept s'appuie sur :

- la létalité de la tumeur index [242,243], même s'il existe un certain débat [243] ;
- les difficultés d'inclusion et de suivi dans la SA ;
- les améliorations de la qualité des IRM ;
- les biopsies ciblées avec fusion d'images permettant de mieux localiser la tumeur index [244].

Les critères d'éligibilité varient d'une équipe à une autre et les critères d'évaluation ne sont pas clairement identifiés. Dans les différents essais en cours, l'espérance de vie doit être supérieure à 10 ans (sans âge minimum), le PSA généralement retenu est inférieur à 15, ISUP 1 ou 2 et le TNM T1-T2, N0, M0 [245]. Une réunion de consensus souligne la place primordiale de l'IRM pour la sélection des patients [246].

Le nombre, la taille, la situation des lésions sont variables. La lésion index doit être traitée. La technique choisie dépend de l'expérience du centre, et de la localisation de la lésion index. Certaines localisations à l'apex, par exemple, semblent contre-indiquer telle ou telle technique (HIFU notamment). Il y a la possibilité de retraiter les patients ayant déjà eu un traitement focal [247,248]. L'hémi-ablation est une option intéressante [249].

### Technique

Les moyens physiques utilisés sont essentiellement les HIFU, la cryothérapie et le laser VTP (une étude randomisée). Les autres techniques sont plus anecdotiques vis-à-vis des résultats publiés.

### Résultats oncologiques

Il n'y a pas de recul suffisant ni de critères d'évaluation suffisamment robustes. Trois techniques méritent d'être détaillées : HIFU :

- Une étude prospective portant sur 111 patients à risque faible ou intermédiaire et traités par une hémi-ablation par HIFU [250]. Le suivi était de 30,4 mois. Les lésions de l'apex étaient un critère d'exclusion. Les biopsies de contrôle entre 6 et 12 mois étaient négatives dans 67 % des cas, positives dans le lobe non traité dans 19 % des cas, et de 12 % dans le lobe traité et 2 % dans les 2 lobes. Douze traitements radicaux de rattrapage (prostatectomie ou RT) et 11 retraitements par HIFU unilatéral ou total ont été effectués.
  - La seconde porte sur 625 patients (28 % de score ISUP 1, 55 % de ISUP 2, 14 % de ISUP 3 et 2 % > ISUP 3 ou 32 % de haut risque de D'Amico). Suivi médian 56 mois. La survie sans récurrence (pas de traitement local de sauvetage, pas de traitement systémique ni d'apparition de métastase ou de décès lié au cancer) était de 99, 92 et 88 % à respectivement 1, 3 et 5 ans. Les résultats étaient moins bons pour le groupe ISUP > 3. Parmi les patients ayant répondu aux questionnaires, 98 % ne portaient pas de protection. On retrouvait un syndrome obstructif dans 9,6 % et une dysfonction érectile dans 12,8 %, 1 fistule [251,252].
- Cryothérapie :

La principale publication est celle de Ward et al. avec 1 160 patients (75 % de faible risque) [253]. Parmi les patients (14 %) ayant des biopsies de suivi, 26 % avaient une récurrence. 98,4 % étaient sans protection, 58,1 % ont gardé leurs érections, 1 fistule. L'analyse de la littérature montre une grande hétérogénéité des séries essentiellement rétrospectives.

Laser VTP :

Une étude randomisée portant sur 413 patients a comparé le laser VTP à la SA [254]. Avec un suivi de 24 mois, les sujets inclus étaient à faible risque et risque intermédiaire faible. Le taux de biopsies négatives à 24 mois était de 49 % vs 14 % (SA) et une progression a été observée dans 28 % vs 58 %, en faveur du traitement focal. Un traitement radical a été nécessaire dans 6 % vs 29 %.

Électroporation, radiofréquence, laser ablatif, curiethérapie :

Les résultats rapportés portent sur des petites séries et il est difficile de conclure.

La chirurgie post-traitement focal est faisable avec une morbidité comparable aux patients opérés *de novo*, mais sur cette série on peut noter 52 % de pT3a ou b [255].

### Surveillance après traitement focal

Le suivi repose sur les biopsies dans la majorité des cas à 6 et 12 mois, le PSA (interprétation difficile) et

**Tableau 29.** Principales séries de traitement focal.

Auteur	Modalité	Mono- ou multicentrique	Patients (n)	Focal et/ou hémi-ablation	Suivi médian (mois)	Résultats oncologiques	Cancer sur les biopsies de suivi
Ahmed 2015 [257]	HIFU	Monocentrique	56	Hémi-ablation/focal	12		19,2 % de cancer résiduel
Feijoo 2016 [249]	HIFU	Monocentrique	71	Hémi-ablation	12		15 % de cancer résiduel
Guillaumier 2018 [251]	HIFU	Multicentrique	625	Hémi-ablation/focal	56	5 ans SSR 88 % SS 100 % SG 99 %	13 % ZT, 7 % ZNT, les deux 5 %
Ganzer 2018 [258]	HIFU	Multicentrique	49	Hémi-ablation			8,2 % ZT, 2 % ZNT
Johnston 2019 [259]	HIFU	Monocentrique	107	Hémi-ablation/focal	30	88,8 % SsT	27 % de cancer biopsie
Stabile 2019 [260]	HIFU	Multicentrique	1 032	Hémi-ablation/focal	36	5 ans : SG 97,3 %	36,4 % cancer résiduel à 5 ans
Shah 2019 [261]	Cryoth	Multicentrique	122	Hémi-ablation/focal	27,8	3 ans : SSR 90,5 %	
Rischmann 2016 [250]	HIFU	Multicentrique	111	Hémi-ablation	30,4	À 2 ans SsT 89 %	5 % ZT, 7 % ZNT
Maenhout 2018 [262]	Curieth HDR	Monocentrique	30	Focal	24	SSR 83,3 %	
Peters 2018 [263]	Curieth HDR	Monocentrique	30	Focal	48	SSR 70 %, SG 100 %	
King 2018 [264]	Curieth LDR	Monocentrique	354 (285 sans RTE)	Partiel	103	6,2 % de M+ à 11 ans, SS 98,3 % à 9,9 ans	12,4 % de cancer biopsie à 7,6 ans
Azzouzi 2017 [254]	Laser VTP / SA	Multicentrique randomisée	206/207	Hémi-ablation	24	SSR 72 % Laser/42 % SA	
Eggenger 2016 [265]	FLA	Monocentrique	27	Focal	12		À 1 an 11 % ZT, 30 % ZNT
Van den Bos 2018 [266]	Électroporation	Monocentrique	63	Focal	6	SsT 95 %	24 % de cancer significatif (entre 6 et 12 mois)
Blazcevski 2019 [267]	Électroporation	Monocentrique	123	Focal	36	SSR 96,75 %, SG 100 %	9,8 % ZT, 12,7 % ZNT

SSR : survie sans récurrence

SS : survie spécifique

SG : survie globale

SsT : survie sans traitement de rattrapage hors retraitement par la technique initiale

ZT : zone traitée

ZNT : zone non traitée

l'IRM [245]. Celle-ci pourrait être proposée très précocement (quelques jours) selon certains et les modifications observées dépendent du type de traitement focal utilisé avant [256].

L'absence de résultats carcinologiques à long terme et de consensus sur les modalités de sélection, de traitement et de surveillance des patients ne permet pas de classer le traitement focal comme un traitement de référence validé.

Les patients doivent être informés de ces notions et que le traitement focal n'est pas sans morbidité.

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

## Suppression androgénique (SAd)

### Objectifs et modalités de la SAd

La SAd a pour objectif la diminution des effets des androgènes par trois mécanismes : la suppression de leur sécrétion, la suppression de leur synthèse qui toutes deux entraînent une castration (baisse des androgènes circulants) et l'inhibition du récepteur des androgènes (qui augmente les androgènes circulants). La profondeur de la SAd est appréciée par la mesure de la testostéronémie qui reflète de façon imparfaite l'imprégnation tissulaire en androgènes, en particulier prostatique. Le seuil de détection de la testostérone lorsque la SAd était réalisée par orchidectomie était de 50 ng/ml (alors que les techniques actuelles ont permis d'établir que cette valeur médiane est de 15 ng/dl [268]. Un seuil optimal a été fixé, sur avis d'experts, à 20 ng/ml [269]. La SAd est utilisée dans deux situations distinctes : premièrement, en situation curative en combinaison avec la RT pour les CaP à haut risque et localement avancés et, deuxièmement, en situation palliative pour les CaP avec extension ganglionnaire ou métastatique.

Les moyens disponibles pour obtenir cette suppression androgénique sont résumés dans le Tableau 30.

### Prévention des effets secondaires de la SAd

Quelle que soit l'indication de la SAd, pour conduire celle-ci, la qualité de vie du patient est un critère essentiel,

notamment en situation palliative. Les soins de support ont pour objectif d'améliorer ou de maintenir la qualité de vie des patients. Ils se positionnent pour prévenir les effets secondaires de la SAd. Les soins de support au sens large sont bénéfiques pour la qualité de vie du patient et de ses aidants [276-278].

La SAd s'accompagne d'effets secondaires rappelés dans le Tableau 31 qui en précise les modalités de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques. La caractéristique principale de ces effets secondaires est leur précocité (dans les 3 à 6 mois) et la gravité particulière de la sarcopénie qui est maximale dans les 6 premiers mois de traitement. Ces deux caractéristiques imposent d'effectuer une évaluation spécifique de chaque patient, et de mettre en place les soins en fonction du résultat de cette évaluation (Tableau 31). Le suivi doit avoir pour objectif le contrôle carcinologique du CaP, mais aussi la préservation de la qualité de vie du patient (grade fort). Les modalités de suivi pour adapter les soins de support sont présentées dans le Tableau 32.

### Hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG)

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

#### Acétate d'abiratérone

L'acétate d'abiratérone (AA) agit comme un inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant CYP 17 de façon

Tableau 30. Modalités de la SAd.

Modalités	Castration	Limitations	Références
Orchidectomie Pulpectomie	En 12 heures	Irréversible	[270]
Œstrogène Distilbene	<i>Idem</i> orchidectomie Même à 1 mg/kg	Toxicité cardiovasculaire +++	[271]
Agoniste LHRH Gosereline Leuroreline Triptoreline	2-4 semaines Équivalence des différentes formes disponibles (avis d'experts)	10-15 % de résistance primaire Flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes préexistants)	[269,271,272]
Antagoniste LHRH Degarelix Relugolix	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles Oral	[273,274]
Anti-androgène de 1 <sup>re</sup> génération Bicalutamide Nilutamide Cyprotérone	Augmentation de la testostéronémie	Comparé à la castration : - moindre survie globale - moindre survie sans progression clinique - plus d'interruption pour effet secondaire	[275]

Tableau 31. Effets secondaires de la SAd.

Type	Diagnostic	Prise en charge	Référence
Bouffées de chaleur	Interrogatoire	Acétate de cyprotérone 100 mg/j (Medroxyprogestérone, IRS)	[279]
Troubles de la libido et de l'érection	Interrogatoire Questionnaire Urolife®	Pas de spécificité (pour les érections : IIC ++)	[280]
Fatigue (physique et psychique)	Interrogatoire EVA	Activité physique : - 30 minutes de marche par jour - exercices de contractions musculaires spécifiques (± kinésithérapie)	[277,281]
Syndromes anxieux et dépressif	Interrogatoire mini-GDS	Consultation spécialisée	[282]
Altération cognitive	Après consentement : - mini-Cog - voire MMT	Consultation spécialisée	[283]
Résistance à l'insuline (risque de DNID)	Facteurs de risque Poids Glycémie à jeun	Conseils diététiques (± consultation de diététicien) Activité physique (30 minutes de marche par jour)	[284]
Altération du profil lipidique	Bilan lipidique (HDL-Chol augmenté)	Conseils diététiques (± consultation de diététicien) Activité physique (30 minutes de marche par jour)	[285]
Risque cardiovasculaire	Facteurs de risque (antécédents personnels ++)	Conseils diététiques (± consultation de diététicien) Activité physique (30 minutes de marche par jour) Arrêt du tabac	[286]
Sarcopénie	Facteurs de risque Vitamine D Densité osseuse	Conseils diététiques (± consultation de diététicien ± supplémentation 800-1000 UI/j de vitamine D et 800-1 200 mg/j de calcium) Compensation d'un déficit en vitamine D Arrêt du tabac Activité physique Consultation rhumatologique si facteur de risque ou densité osseuse < -1,5	[287]
Risque de chute	Facteurs de risque	Consultation spécialisée si détection (gériatrie)	[287]

IRS : inhibiteur de recapture de sérotonine

IIC : Injections intracaverneuses

EVA : échelle visuelle analogique

mini-GDS : mini-*Geriatric Depression Score*

mini-Cog : mini-cognitif

MMT : *Mini Mental Test*

DNID : diabète non-insulino-dépendant

irréversible. Il est prescrit à la dose de 1 000 mg par jour en une prise à distance du repas en combinaison avec de la prednisone (5 à 10 mg par jour en fonction des indications). Les effets secondaires principaux sont sur le plan clinique une HTA et la survenue d'OMI. Il nécessite une surveillance initialement tous les 15 jours du bilan hépatique du fait du risque de cytolyse (1 %) survenant dans les 2 premiers mois et de l'ionogramme sanguin du fait de la possibilité d'hypokaliémie.

### *Enzalutamide*

L'enzalutamide est le premier agent d'une nouvelle classe d'inhibiteurs du récepteur aux androgènes (RA) de mécanisme d'action original. 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 est prescrit à la dose de 160 mg

**Tableau 32.** Évaluation et suivi de la SAD.

	Modalité	Évaluation initiale	Évaluation de suivi
<b>Clinique</b>	Qualité de vie	Oui	Oui
	Asthénie	Oui	Oui
	Facteurs de risque cardiovasculaires	Oui	Oui
	Facteurs de risque de sarcopénie	Oui	Oui
	Facteurs de risque de chute	Oui	Oui
	Érections + sexualité	Oui	Oui
	Humeur	Oui	Oui
	Poids + taille	Oui	Oui
<b>Paraclinique</b>	Bilan hépatique	Optionnel	Optionnel
	Glycémie à jeun	Oui	Oui
	Bilan lipidique	Oui	Selon le risque
	Vitamine D	Oui	Oui
	Ostéodensitométrie (hanche + rachis)	Oui	Non
	Hémoglobine	Optionnel	Optionnel
	Phosphatases alcalines	Optionnel	Optionnel
	PSA	Oui	Oui
	Testostéronémie	Si signe d'appel de déficit androgénique	Selon la réponse thérapeutique (PSA)

par jour en une seule prise indépendamment du repas. Son principal effet secondaire est l'asthénie. Il existe un risque de crise convulsive < 1 %.

#### *Apalutamide*

C'est un anti-androgène de structure proche de celle de l'enzalutamide. Il est prescrit à la dose de 240 mg par jour. Il est responsable de rash cutané dans 23 % des cas.

#### *Darolutamide*

Il est prescrit à la dose de 200 mg × 2 par jour. Ne passant pas la barrière hémato-méningée, il ne présente pas de risque de convulsion.

Cabazitaxel	20-25 mg/m <sup>2</sup> tous les 21 jours	Toxicité hématologique. Diarrhées
Cisplatine	70 mg/m <sup>2</sup> tous les 21 jours	Toxicité hématologique, rénale et neurologique
Carboplatine	AUC 5 tous les 21 jours	Toxicité hématologique (notamment plaquettaire)

## Chimiothérapie (Tableau 33)

**Tableau 33.** Chimiothérapies évaluées pour le traitement du CaP.

Mitoxantrone	12 mg/m <sup>2</sup> IV tous les 21 jours	Toxicité hématologique. Risque leucémogène
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> tous les 21 jours	Toxicité hématologique. Alopécie. Neuropathie périphérique. Fuite capillaire

## Médicaments ciblant l'os

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

### Bisphosphonates

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique et ont un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs. La tolérance est habituellement bonne, en dehors du risque d'ostéonécrose de la mâchoire qui est rare.



L'acide zolédronique (4 mg en injection IV lente toutes les 4 semaines) a démontré son efficacité dans la prévention des complications des métastases osseuses du CPRCm [288]. L'acide zolédronique (injection IV lente toutes les 3 à 4 semaines) a démontré son efficacité uniquement dans le CPRCm et non en phase de sensibilité à la castration [289]. Il existe une toxicité rénale liée au terrain (diabète), à la déshydratation, à la durée de perfusion. La dose doit être adaptée à l'âge et à la clairance de la créatinine (à surveiller).

### Anticorps anti-RANKL

Le denosumab (anticorps anti-RANKL) a montré une efficacité supérieure au zolédronate en termes de prévention des événements osseux dans les CPRCm [290]. 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 ostéo-calcique.

#### Précautions d'emploi des biphosphonates et anticorps anti-RANKL

Le denosumab et l'acide zolédronique nécessitent un bilan dentaire initial en raison du risque d'ostéonécrose de la mandibule. Cette complication est favorisée par les avulsions dentaires, la corticothérapie, la durée d'exposition au traitement. La prévention repose sur un bilan avec panoramique dentaire, des extractions dentaires préalables et une hygiène dentaire rigoureuse.

Le risque est d'environ 1 % pour des traitements de 2 ans (durée recommandée), le risque augmente avec la durée d'exposition pour atteindre 4 % pour 40 mois dans l'étude de prévention des métastases osseuses.

Il est recommandé de prescrire le denosumab, comme l'acide zolédronique, lors du diagnostic de CPRCm osseux pendant 24 mois. On ne dispose pas de données fiables au-delà de cette durée, ce qui n'en fait pas pour autant une durée maximum d'utilisation. Le rapport risque-bénéfice sera apprécié pour chaque patient.

Le 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 Xofigo®) 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  $\mu\text{m}$ ) ; leur toxicité médullaire est donc très faible. Une étude randomisée réalisée dans les cancers de prostate résistant à la castration (Alsympca) a

comparé le  $^{223}\text{RaCl}$  contre les meilleurs soins de support : un bénéfice en survie globale a été observé (médianes de survie : 14 vs 11,2 mois) [291-293]. Les effets secondaires sont très limités, en particulier hématologiques (thrombopénie : 4 %). Si le produit devient disponible en France, il pourra être proposé dans le CPRCm avant ou après le docetaxel.

### RT interne vectorisée par ligands du PSMA et approche théranostique

Les ligands du PSMA peuvent être associés à un isotope émetteur  $\beta^-$  ou  $\alpha$  et avoir dans ce cas un effet thérapeutique, ces particules étant très énergétiques et avec un parcours moyen faible dans les tissus biologiques. L'utilisation combinée d'un ligand du PSMA thérapeutique et d'un même ligand à usage diagnostique constitue une approche théranostique, l'imagerie TEP permettant d'identifier et de quantifier la présence de la cible, de suivre son évolution au cours du temps, et éventuellement d'adapter la dose (dosimétrie personnalisée).

L'isotope le plus utilisé pour les applications thérapeutiques est le Lutétium 177 ( $^{177}\text{Lu}$ , émetteur  $\beta^-$ ). Le second isotope le plus utilisé est l'Actinium 225 ( $^{225}\text{Ac}$ , émetteur  $\alpha$ ) [294].

Les modalités du traitement consistent en l'injection intraveineuse lente du radiopharmaceutique. Le nombre de cycles de traitement est de 3 ou 4 espacés de 6 à 8 semaines [295,296].

Les principaux effets secondaires sont une hématotoxicité grade 3-4 (notamment thrombopénie) dans 10 à 13 % des cas et une xérostomie grade 1-2, jusqu'à 85 % des cas [297,298] avec le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. Avec le  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA, les effets secondaires hématologiques sont moins fréquents [299].

La plupart des études sur l'impact clinique du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ont porté sur des patients présentant un cancer métastatique résistant à la castration (CPRCm) en progression, ayant déjà bénéficié d'au moins un traitement. Les études rapportent une efficacité thérapeutique avec un taux de réponse biochimique (diminution du PSA d'au moins 50 %) de 40 et 57 % respectivement [298,297,300].

### Immunothérapie

#### Vaccination (sipuleucel-T)

Le sipuleucel-T est une thérapie immunitaire active, consistant en la perfusion de cellules mononucléées périphériques, activées *in vitro* par une protéine de fusion (PA2024). Les patients ont trois prélèvements de cellules sanguines circulantes 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, 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 prétraités ou non par chimiothérapie [301]. Il s'agissait majoritairement de patients avec un score ISUP  $\leq 2$  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 (anti-corps 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. On note une amélioration non significative de la survie globale [302].

## Anticorps anti-PD1

De nombreux essais de phase III sont en cours évaluant leur combinaison avec une HTNG (enzalutamide), le docetaxel ou l'olaparib.

## Inhibiteurs de PARP

Poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) est une famille de protéines nucléaires impliquées dans la réparation des cassures simple brin de l'ADN. Les cancers présentant des déficits de la recombinaison homologue impliquée dans la réparation des lésions double brin de l'ADN sont très sensibles aux inhibiteurs de PARP. Les inhibiteurs de PARP sont utilisés chez les patientes porteuses de mutations germinales BRCA1 et BRCA2 et un cancer de l'ovaire ou du sein métastatique. Le chef de file des inhibiteurs de PARP est l'olaparib [14]. D'autres inhibiteurs de PARP sont en cours de développement (niraparib, talazoparib, rucaparib...). Ils sont utilisés par voie orale. Ils sont responsables d'effets secondaires hématologiques et digestifs (nausées, diarrhées).

## Indications thérapeutiques

### CaP localisé de faible risque (Tableau 34)

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 INSEE en 2020 : espérance de vie de 79,7 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 SA ou d'un traitement curatif (PT, RTE ou curiethérapie interstitielle) qui donnent les mêmes résultats carcinologiques à long terme [140]. Le HIFU et la cryothérapie sont en cours d'évaluation, notamment dans le cadre des thérapies focales.

### CaP localisé de risque intermédiaire (Tableau 35)

Le groupe à risque intermédiaire est un groupe hétérogène, avec des pronostics très différents. Il a été montré que les patients du groupe intermédiaire avec un seul facteur de risque intermédiaire, ISUP 2 et moins de 50 % de biopsies

**Tableau 34.** Recommandations : traitement des CaP à faible risque.

	Grade
Surveillance simple de type <i>watchful waiting</i> (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options	Fort
SA	Fort
PT	Fort
RT	Fort
Curiethérapie	Fort
Cryothérapie et HIFU (absence de données à long terme)	Faible
Traitement focal : pas de données suffisantes pour formuler des recommandations	
Traitement hormonal : non recommandé	Fort

**Tableau 35.** Recommandations : traitement des CaP à risque intermédiaire.

	Grade
Surveillance simple de type <i>watchful waiting</i> (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options avec une probabilité de survie courte	Fort
SA pour des patients sélectionnés et informés des risques à long terme	Faible
PT ± curage Patients ayant une espérance de vie > 10 ans	Fort
RT 74 à 78 Gy : - seule si intermédiaire favorable - ou associée à une SAd courte (6 mois) si intermédiaire défavorable	Fort
RT avec boost par curiethérapie	Faible
Curiethérapie (groupe intermédiaire favorable)	Faible
Cryothérapie et HIFU (absence de données à long terme)	Faible
Traitement focal : pas de données suffisantes pour formuler des recommandations	
Traitement hormonal : non recommandé	Fort

positives avaient un excellent pronostic, qu'ils soient traités par chirurgie ou RT [105]. Les patients à risque intermédiaire dit « favorable » ont un pronostic se rapprochant des risques faibles, alors que ceux à risque défavorable se rapprochent des risques élevés [303].

## SA

Les principales séries de SA ne comportent qu'un nombre limité de patients avec un CaP de risque intermédiaire [304]. Dans la principale série, le risque de survenue de métastases dans ce groupe comparé aux patients de bon pronostic était multiplié par 3 [305]. Dans l'essai du groupe ProtecT, plus de 20 % des patients étaient à risque intermédiaire ou haut risque [141]. Si aucune différence n'a été observée en termes de survie spécifique à 10 ans, il existait une augmentation du risque de progression clinique ou de métastases dans le groupe surveillance. La SA dans le groupe des patients à risque intermédiaire doit se limiter à des patients sélectionnés et informés des risques à long terme. Parmi les critères de sélection, la majorité des groupes de consensus s'accorde sur un faible pourcentage de grade 4 (< 10 %), un nombre de biopsies positives limité, et un PSA < 10 ng/ml. Les données d'IRM orientent également la décision thérapeutique sans pouvoir définir actuellement des critères de sélection et de suivi stricts [150].

## HIFU, cryothérapie et thérapie focale

Les études concernant le HIFU, la cryothérapie et la thérapie focale, quelle que soit l'énergie utilisée, dans les CaP de risque intermédiaire, correspondent à des études observationnelles avec un suivi limité. Elles ne permettent pas de conclure à leur efficacité oncologique à long terme. Ces techniques ne pourront donc être proposées qu'aux patients non éligibles à une chirurgie ou une RT ou dans le cadre d'un essai.

## Traitement chirurgical

La PT est un des traitements de référence du CaP localisé, de risque intermédiaire selon D'Amico et CAPRA [306].

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, avec un suivi de 29 ans, le risque de décès par CaP était de 19,6 % après prostatectomie et de 31,3 % en cas de *watchful waiting* [137]. Les principaux facteurs de risque de décès spécifique étaient les marges positives, l'extension extracapsulaire et surtout un score ISUP  $\geq 3$ . Les survies globale, spécifique et sans métastase étaient respectivement de 28,1, 80,4 et 73,4 %. Dans l'étude PIVOT, une diminution du risque de décès global de 12 % est observée [138].

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

Le risque d'invasion ganglionnaire varie de 4 à 20 % dans ce groupe [112]. Le curage étendu doit être réalisé en cas de risque de positivité > 5 % par l'évaluation du nomogramme [307]. Les patients à risque intermédiaire favorable pourraient faire l'objet de proposition moins invasive [105].

## RT

La RT est un des traitements de référence des cancers de prostate des patients du groupe intermédiaire. L'essai

ProtecT, avec plus de 20 % des patients présentant un stade intermédiaire au diagnostic, confirme l'équivalence en matière de survie spécifique entre chirurgie et irradiation à 10 ans.

Une SAd courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliore la survie globale des patients du groupe intermédiaire par rapport à une RT exclusive à dose conventionnelle de 70 Gy.

Dans l'essai randomisé de Boston, la survie globale à 5 ans était significativement meilleure avec l'association RT-HT (88 % vs 78 % ;  $p = 0,04$ ) [308]. Ce bénéfice n'était conservé que chez les patients sans polypathologie associée moyenne ou sévère.

Le RTOG 94-08 retrouvait un bénéfice en survie globale à 10 ans pour le traitement combiné (62 % vs 57 % ;  $p = 0,03$ ), avec des taux de mortalité spécifique respectivement de 8 et 4 % à 10 ans [309]. Le bénéfice est essentiellement marqué chez les patients de risque intermédiaire avec une amélioration de la survie globale à 10 ans (de 54 à 61 %) et une réduction de la mortalité spécifique (de 10 à 3 %,  $p < 0,01$ ).

L'étude EORTC 22991 a inclus 819 patients entre une RT seule (70, 74 ou 78 Gy) ou associée à une HT de 6 mois [208]. On note un bénéfice en survie sans récurrence clinique et une diminution significative de la survenue de métastases mais sans bénéfice sur la survie globale. Le bénéfice de cette HT est d'autant plus marqué que la dose d'irradiation est élevée.

Le GETUG 14 est un essai prospectif avec augmentation de dose qui a randomisé 375 patients de pronostic intermédiaire en deux bras : un bras SAd néo-adjuvante (2 mois) + concomitante (2 mois) avec une irradiation prostatique et un bras irradiation prostatique. La dose d'irradiation était de 80 Gy. Les résultats préliminaires avec un suivi médian de 37 mois confirment l'intérêt d'une SAd courte avec un bénéfice significatif sur la survie sans récurrence biologique et clinique à 5 ans [310].

Il importe de différencier au sein du groupe intermédiaire les deux sous-groupes déjà décrits : les patients intermédiaires défavorables bénéficieraient d'une SAd associée alors que les intermédiaires favorables pourraient être traités par RT exclusive avec une dose minimale de 76 Gy. Le bénéfice de l'augmentation de dose apparaît utile même en cas de SAd [208]. L'indication de cette SAd doit tenir compte des comorbidités cardiovasculaires associées.

Il est possible que l'association RTE et curiethérapie soit supérieure à la RTE seule [205]. 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  $\leq 15$  ng/ml ou ISUP < 3. Dans ce cas, il est impératif de disposer d'une IRM de bonne qualité ne montrant pas d'extension extraprostatique.

## CaP localisé à haut risque (Tableau 36)

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 ; ISUP  $\geq 4$ ), les survies spécifiques après chirurgie et RT varient de 80 à 95 % [311,312].

**Tableau 36.** Recommandations : traitement des CaP à haut risque.

	Grade
L'hormono-radiothérapie est supérieure à la RT exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans	Fort
La SAd longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une SAd courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique, la survie sans métastase et la survie globale. Dans certains cas (patient âgé, comorbidités), une durée de 18 mois peut être indiquée	Fort
La PT peut être proposée dans la prise en charge du CaP de haut risque ou localement avancé, dans le cadre d'une approche multimodale	Fort
La SAd 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	Fort
Un traitement local doit être proposé en cas de maladie cN1M0 (chirurgie ou radio-hormonothérapie)	Fort

## RT et SAd longue

Si le traitement local est la RT, il est impératif d'y associer une SAd pour les tumeurs localement avancées (T3-T4). L'hormono-radiothérapie est supérieure à la RT exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans - EORTC : 40 vs 58 % ( $p = 0,0004$ ) ; RTOG 85-31 : 38 vs 47 % ( $p = 0,0043$ ) [313,314].

L'hormono-radiothérapie est supérieure à la HT seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la survie globale [315,316]. L'adjonction d'un traitement local est nécessaire pour optimiser la prise en charge de ces tumeurs localement avancées sans métastase à distance.

La SAd longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une SAd 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 globale a été observé pour le sous-groupe des patients avec un score ISUP  $\geq 4$  dans l'étude du RTOG. Pour les patients du groupe à haut risque, une SAd longue (2 ans) améliore la survie sans métastase et la survie globale par rapport à une SAd de 4 mois même en cas de doses d'irradiation  $\geq 76$  Gy [209,317].

Un essai a comparé 18 mois vs 36 mois et n'a pas trouvé de différence significative pour tous les critères de jugement évalués [318]. 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 cardiovasculaires), il est possible d'arrêter la SAd à 18 mois. Une durée de 18 mois est la durée minimale à proposer dans les formes à haut risque.

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.

## Traitement chirurgical

La PT peut être réalisée chez des patients sélectionnés, porteurs d'un cancer de la prostate à haut risque dont le bilan d'extension est négatif. En cas de facteurs pathologiques défavorables, elle doit être envisagée dans le cadre d'un traitement multimodal. Le patient doit être prévenu de cette possibilité en préopératoire.

La présentation des tumeurs à haut risque a évolué. Actuellement, une majorité de patients est à haut risque en raison d'un score ISUP élevé ou d'une extension extraprostatique sur l'IRM, plutôt que sur la valeur du PSA  $\geq 20$  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 ont suggéré que la PT serait équivalente à la radio-hormonothérapie, et offrirait un avantage en survie spécifique par rapport à la RT [193,319,320]. À l'inverse une équivalence, voire une supériorité de la combinaison RT/curiethérapie/HT sur la chirurgie a été mise en évidence sur d'autres séries plus récentes [202,203]. Mais ces études sont grevées par de nombreux biais et ne permettent pas de conclure. Un essai randomisé (SGPC-15) est en cours.

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.

## Place de la chimiothérapie

Celle-ci a été essentiellement évaluée en association avec la radio-hormonothérapie.

- L'essai GETUG 12 a comparé une SAd longue (3 ans) seule ou associée à quatre cycles de docetaxel/estramustine [321]. Les patients pouvaient être opérés, mais seuls 5 % des patients ont eu une PT. Avec un recul de 8 ans, la survie sans récurrence biologique est meilleure dans le groupe avec chimiothérapie (62 vs 50 % ;  $p = 0,017$ ), mais sans avantages publiés sur la survie sans métastases, ni la survie globale.
- L'essai STAMPEDE est une étude randomisée, multi-bras, multi-étapes, qui incluait des patients métastatiques mais aussi à haut risque [289]. Ceux-ci devaient avoir

au moins deux des caractéristiques suivantes : cT3-T4, score ISUP  $\geq 4$  et PSA  $\geq 40$  ng/ml. Dans le bras évaluant le docetaxel en adjuvant, dans le sous-groupe des patients non métastatiques (1 145 patients dont 62 % ont reçu une irradiation), la chimiothérapie améliore la survie sans récurrence biologique (HR = 0,6 ;  $p = 0,0002$ ), sans améliorer les autres paramètres.

- L'essai NRG/RTOG0521 a évalué, en combinaison avec une SAd longue (2 ans) et une irradiation (72 à 75,6 Gy), un traitement adjuvant par docetaxel [322]. Chez 563 patients à haut risque, le docetaxel améliore la survie globale (à 6 ans, 86 % vs 80,6 % ; avec un test du log-rank unilatéral,  $p = 0,034$ ). Cependant, il y avait plus de décès intercurrents dans le bras sans docetaxel (36 vs 21) sans bénéfice sur la survie spécifique. La survie sans récurrence biologique est similaire dans les deux bras, et il existe une légère amélioration du taux de métastases à 6 ans (14 % vs 9,1 % ;  $p = 0,044$ ), suggérant un simple retard à l'apparition des métastases. Ces diverses considérations méthodologiques ne permettent pas de conclure définitivement sur l'intérêt du docetaxel adjuvant.

La chimiothérapie semble améliorer la survie sans récurrence biologique dans les formes à haut risque sans impact pour l'instant sur les autres paramètres. Elle n'est donc pas indiquée en routine.

### SAd isolée

La SAd 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 [315,323,324].

La 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).

### cN1

Le traitement des patients cN1, considérés comme métastatiques, était jusqu'à présent la SAd.

Plusieurs séries récentes ont montré le bénéfice du traitement local dans cette situation [325] : PT ou PT + SAd [326] et RT + SAd [327]. Ce bénéfice de l'ajout d'un traitement local a été évalué dans diverses études rétrospectives, résumées dans une revue systématique [325]. Ces études montrent un bénéfice en survie globale et en survie spécifique de l'association d'une SAd à un traitement local (RT ou PT) avec des HR variant de 0,30 à 0,70 selon les études. C'est en particulier le cas de l'étude STAMPEDE [327]. Pour les patients non métastatiques incluant les patients cN1 et M0, le choix était laissé au clinicien de proposer ou non une irradiation prostatique avec ou sans irradiation pelvienne. Les deux groupes étaient comparables. La survie sans récurrence à 2 ans était de 89 % dans le groupe irradié contre 64 % sans irradiation (HR = 0,35 ; IC 95 % : 0,19-0,65). Il s'agit d'une analyse rétrospective, mais au sein d'une étude prospective. Le bénéfice de la PT chez les patients cN1 a ensuite été évalué dans une autre étude rétrospective

qui a confirmé le bénéfice en survie pour les patients opérés [328]. Le type de traitement local (PR vs RT) ne semble pas influencer les résultats oncologiques.

Sur la base de ces études, un traitement local est recommandé chez les patients atteints de la maladie cN1 au moment du diagnostic. C'est en particulier le cas si l'atteinte ganglionnaire n'est détectée que sur la TEP-scan. En cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire pendant la chirurgie, la PT doit être poursuivie. Le curage étendu reste la référence dans cette situation.

L'intensification du traitement systémique n'a pas été évaluée spécifiquement dans la population de patients cN1. L'étude STAMPEDE a évalué l'ajout de docetaxel et d'abiratéron, mais dans une sous-population non métastatique, incluant à la fois les patients cN0 et cN1 [289,329]. L'acétate d'abiratéron a été associé chez ces patients cN0/1M0 à une amélioration non significative de la survie globale avec des données de survie encore immatures. L'ajout de docetaxel et/ou d'acide zolédronique n'a procuré en revanche aucun avantage en matière de survie globale chez ces patients non métastatiques traités par SAd.

#### Recommandations

Un traitement local par chirurgie ou radio-hormonothérapie est indiqué en cas de cancer cN1M0 (grade fort).

Un renforcement du traitement systémique par chimiothérapie ou HTNG n'est pas indiqué en cas de cancer cN1M0 (grade fort).

### Suivi, traitements adjuvants et de rattrapage après traitement local

#### Modalités de suivi, définition et bilan de la récurrence biologique (RB) après traitement local

##### 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 PSA et le TR sont les examens de première intention. 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 [330]. Après PT, le PSA devient indétectable en 6 semaines, sa demi-vie étant de 3,15 jours [331].

Il n'y a pas d'indication à réaliser de manière systématique une imagerie après PT ou RT, en dehors d'une récurrence biochimique ou clinique après traitement local.

#### Définition de l'échec biologique après traitement local (Tableau 37)

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

**Tableau 37.** Définitions de la RB en fonction du type de traitement du cancer de la prostate.

Traitement	Définition de la RB
PT [19]	PSA > 0,2 ng/ml et ascendant confirmé par 2 dosages successifs
RT ± HT [330]	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiethérapie [330]	PSA Nadir + 2 ng/ml
HIFU [332]	PSA Nadir + 1,2 ng/ml

**Bilan d'extension lors de la RB après traitement local (Tableau 38)**

Le délai de la récurrence et le PSADT après traitement local ont une valeur prédictive du site de la récurrence (locale ou métastatique) et pronostique de la survie et de la réponse aux traitements complémentaires. Un PSADT < 10 mois est corrélé à un risque élevé de récurrence métastatique et de mortalité dans les 10 ans [333]. Les caractéristiques anatomopathologiques post-PT et biologiques en faveur d'une récurrence locale sont : un score ISUP < 3, 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.

**Après chirurgie**, la TEP (18F-choline ou 68Ga-PSMA) est l'examen de référence. Elle n'est cependant pas indispensable en cas de PSA bas et de faible vélocité, si un traitement de rattrapage par radiothérapie est envisagé. La place de l'IRM pelvienne dans cette indication n'est pas validée.

**Après radiothérapie**, l'IRM prostatique est l'examen de référence pour la détection d'une récurrence locale si le patient est candidat à un traitement de rattrapage. Dans cette indication, le PI-RADS n'est pas applicable, un score de suspicion (Likert de 1 à 5) doit être donné en cas de lésion suspecte pour adapter le schéma de biopsies (biopsies standards ± ciblées) [334]. La TEP (18F-choline ou 68Ga-PSMA) est l'examen de référence pour la détection des récurrences ganglionnaires et métastatiques.

**TEP (18F-choline ou 68Ga-PSMA)**

L'essai (NCT021311649) a comparé les performances de l'IRM, la TEP-choline et la TEP-PSMA lors de la rechute biologique après PT chez les patients ayant un scanner et une scintigraphie négative et candidats à une RT de rattrapage [335,336]. Le taux de détection de la récurrence pelvienne était de 28 % pour l'IRM pelvienne, 32 % pour la TEP-choline et 42 % pour la TEP-PSMA. L'IRM pelvienne et la TEP-PSMA étaient plus performantes pour visualiser la rechute dans la loge (21,5 et 19 % respectivement) vs la TEP-choline (13 %) ( $p$  non significatif). Les sites pelviens hors loge prostatique étaient mieux détectés par la TEP-choline (19 %) ou la TEP-PSMA (32 %) que par l'IRM (8 %) ( $p < 0,004$ ). La TEP-choline a modifié la prise en charge chez 46 % des patients tandis que l'IRM chez 24 % ; la TEP-PSMA a apporté 23 % de modifications additionnelles par rapport à la TEP-choline. Le taux de réponse à la radiothérapie de la loge était plus élevé chez les patients ayant des imageries négatives ou ne montrant qu'un site positif dans la loge par rapport aux patients ayant des

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

Bilan d'imagerie à réaliser en cas de RB après traitement local	Grade
Après PT - Si PSA < 1 ng/ml, pas d'imagerie ou TEP-PSMA* - Si PSA > 1 ng/ml, TEP-choline ou TEP-PSMA*	Fort
Après RT - TEP-choline ou TEP-PSMA* - IRM en cas de suspicion de récurrence locale isolée accessible à un traitement de rattrapage	Fort

\* Pendant la période d'ATU nominative en attente d'AMM, il est nécessaire d'avoir une TEP-choline négative pour réaliser une TEP-PSMA.

foyers pelviens hors de la loge : 70 % vs 50 % en IRM ( $p = 0,45$ ), 73 % vs 33 % en TEP-choline ( $p < 0,02$ ) et 88 % vs 14 % en TEP-PSMA ( $p < 0,005$ ). Ainsi la TEP-choline ou PSMA, ayant un taux de détection élevé de foyers de rechute hors loge, influence davantage la prise en charge et la réponse à la radiothérapie de la loge.

La TEP-choline est à réserver à la RB avec PSA > 1 ng/ml [337]. En cas de PSA < 2 ng/ml, un temps de doublement court du PSA améliore la sensibilité de la TEP-choline.

Les méta-analyses d'Evangelista et al. [122] et de Tan et al. [338] montrent la haute performance des ligands du PSMA pour la détection de la rechute biologique en fonction du taux de PSA. Ils permettent de détecter le foyer de rechute dans environ 50 % des cas lorsque le taux de PSA est < 0,5 ng/ml, alors que la TEP-choline détecte ces foyers dans ≤ 20 % des cas, ce taux atteint 94 % en TEP-PSMA lorsque le PSA ≤ 2ng/ml.

La 18F-fuciclovine est un radiotracer récent approuvé par la FDA qui a également obtenu une AMM française dans la rechute biologique. Ce radiotracer n'a pas montré de supériorité par rapport au PSMA [339].

L'étude intermédiaire de l'essai NCT02899312 a analysé les performances d'un radioligand du PSMA marqué au Fluor le 18F-DCFPyl-PSMA. Elle confirme l'innocuité de ce ligand et son taux important de détection des sites de rechute (60 % si PSA < 0,5 ng/ml et 78 % si PSA < 1 ng/ml) est responsable d'une modification de l'intention de traitement chez deux tiers des patients [340].

**Traitements adjuvants après PT (Tableau 39)****RT**

Les études prospectives randomisées du SWOG 8794 [341], de l'EORTC 22911 [342] et de l'ARO 96-02-AP 09/95 [343] 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 pT3N0M0 une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase

**Tableau 39.** Traitements adjuvants après PT.

Situation clinique	Recommandation	Niveau de recommandation
pT3 ou R1/pN0	Information du patient sur le risque de récurrence	Fort
	Surveillance biologique rapprochée	
	Radiothérapie différée précoce en cas de RB	
	Pas d'indication à une hormonothérapie adjuvante	
pN1	Hormonothérapie adjuvante	Fort
	Option : radiothérapie pelvienne associée à la HT à discuter selon les marges chirurgicales, l'importance de l'atteinte ganglionnaire et l'extension extraprostatique	Faible
	Option : simple surveillance si faible envahissement ganglionnaire et PSA postopératoire indétectable	Faible

(46 % vs 38 %) et de la survie globale (47 % vs 37 %) [341]. Cet essai incluait un nombre important (53 %) de patients avec un PSA détectable après chirurgie. La RT adjuvante est bien tolérée et s'accompagne d'une toxicité urinaire de grades 3-4 dans moins de 3,5 % des cas d'autant plus que le retour à la continence est acquis (Accord d'expert). Le bras contrôle sans radiothérapie de ces essais était laissé libre. On ignore si la radiothérapie de rattrapage était faite précocement ou même réalisée. La place de la RT adjuvante immédiate par rapport à la radiothérapie différée précoce à la RB restait donc à définir.

Trois essais récents ont comparé une RT adjuvante (PSA indétectable après PT) à une RT différée à la rechute biologique : l'essai anglais RADICALS-RT, l'essai français GETUG-AFU 17 et l'essai australien RAVES.

L'essai RADICALS-RT a inclus 1 396 patients à haut risque de récurrence (marges positives : 67 % ou pT3 : 77 % ou ISUP 3-5 : 93 %). La RB était définie par un taux de PSA  $\geq 0,1$  ng/ml. Dans le GETUG-AFU 17, la plupart des 424 patients inclus étaient pT3 R1. Enfin, dans l'étude RAVES, sur les 333 patients inclus, 67 % avaient des marges positives, 77 % un pT3 et 95 % un score ISUP  $\geq 2$ .

Une méta-analyse sur données individuelles de ces trois essais a été réalisée (ARTISTICS), permettant d'avoir un niveau de preuve élevé, du fait du nombre de patients inclus. Elle montre l'absence de bénéfice de la radiothérapie adjuvante, avec même un résultat supérieur pour la RT différée (OR = 1,12) [344]. Dans ces essais, près de 60 % des patients pouvaient être préservés de la RT adjuvante. Le taux de complications était beaucoup plus faible dans le bras RT différée (non réalisée chez un grand nombre de patients).

En conclusion, il n'y a plus d'indication à réaliser une radiothérapie adjuvante. Mais les patients à haut risque de rechute biologique après chirurgie doivent être surveillés très régulièrement. Une radiothérapie différée précoce doit être proposée dès que la RB survient (PSA est  $\geq 0,1$  ng/ml dans l'essai RADICALS-RT).

### SAd

Une SAd néo-adjuvante n'est pas recommandée. Une méta-analyse ne montre pas d'amélioration en survie globale ou spécifique, même si le taux de marges chirurgicales positives et de franchissement capsulaire était plus faible [345]. En l'absence d'atteinte ganglionnaire, aucune étude n'a montré le bénéfice d'une SAd adjuvante.

### pN1

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 [346]. Certaines données récentes rétrospectives mettent en évidence un excellent pronostic des patients ayant seulement un ou deux ganglions envahis lors d'un curage étendu [347,348]. Ceux-ci pourraient être simplement surveillés sans nécessiter une HT adjuvante.

En cas de patient pN1, la RT adjuvante associée à la SAd reste discutée. Une large étude rétrospective [349] 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 ISUP  $\geq 2$  et pT3 ou R1, et ceux avec 3-4 ganglions positifs. Une méta-analyse rapporte que l'association de la HT à la RT adjuvante améliore la survie globale (HR = 0,74) et la survie spécifique de manière significative (HR = 0,40) [350]. L'identification des facteurs de risque de progression pourra aider à stratifier les risques et à individualiser les traitements pour ce groupe hétérogène de patients et justifie des recherches plus approfondies dans le cadre d'études prospectives randomisées.

### PSA détectable après PT

Le PSA doit être indétectable 6 semaines après la PT. L'existence d'un PSA détectable après chirurgie est rare (environ 5 % des cas) [351-353]. 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 [354]. Dans la majorité des cas, cette détectabilité témoigne d'une maladie résiduelle soit à distance, soit locale. 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 (statut ganglionnaire, marges, score ISUP, stade pT), des paramètres biologiques postopératoires (taux immédiat postopératoire du PSA et sa vélocité), ainsi que du bilan d'imagerie métabolique [355]. Au vu de l'essai du SWOG 8794, dans lequel une majorité de patients avaient un PSA détectable, une radiothérapie complémentaire doit être envisagée. L'étude de phase II AFU-GETUG 22 permettra de statuer sur l'intérêt d'ajouter une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie en cas de PSA détectable après PT.

### Traitement de la RB après PT (Tableau 40)

Le pronostic des RB après chirurgie apparaît très hétérogène, certains patients n'évolueront jamais vers une dissémination de leur maladie et d'autres verront apparaître rapidement des métastases. Les principaux facteurs pronostiques sont le PSADT et l'intervalle entre la chirurgie et la RB [356].

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

#### RT

En présence d'une rechute biologique après PT, une radiothérapie de rattrapage de la loge de prostatectomie peut être proposée. Les critères en faveur d'une 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 vésicules séminales et un score ISUP ≤ 2 ou une image en faveur d'une récurrence à l'IRM [357].

Il n'y a pas d'études randomisées ayant démontré un bénéfice en survie sans récurrence clinique ou globale de la radiothérapie de rattrapage. Un essai randomisé a comparé, en cas de RB postopératoire (PSA entre 0,4 et 1 ng/ml), une hormonothérapie par bicalutamide suivie, en cas de progression d'analogues de la LHRH à une radiothérapie de rattrapage (66 Gy), suivie en cas d'échec par la même hormonothérapie [358]. Le critère de jugement principal était le temps jusqu'à résistance au

bicalutamide. L'essai est positif : le délai jusqu'à résistance au bicalutamide est de 8,6 ans dans le bras radiothérapie contre 5,6 ans dans le bras hormonothérapie seule ( $p = 0,001$  ; test unilatéral). Il n'y a aucun bénéfice en survie sans récurrence clinique ou en survie globale. Il s'agit du seul essai prospectif évaluant la radiothérapie de rattrapage : il montre une efficacité de la radiothérapie de rattrapage, mais le critère de jugement reste discutable. Les études rétrospectives sont discordantes. Une revue générale montre que 3 des 4 études ayant la puissance nécessaire mettent en évidence un bénéfice en survie globale en faveur de la radiothérapie de rattrapage [356].

La dose délivrée est habituellement de l'ordre de 66 Gy en fractionnement conventionnel. L'hypofractionnement n'est pas encore validé dans ce contexte, et il est potentiellement source de complications urinaires plus fréquentes. Un essai randomisé est en cours, qui compare 64 à 70 Gy : une toxicité urinaire plus marquée est rapportée dans le bras 70 Gy [359]. L'intérêt d'irradier les aires ganglionnaires reste discuté [360].

#### RT + SAd

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

- L'essai GETUG-AFU 16 a comparé une irradiation de la loge prostatique seule (66 Gy) ou associée à une SAd par agonistes de la LHRH (gosérelène 6 mois) [361]. La survie sans métastases à 120 mois était de 75 % chez les patients affectés au groupe RT plus gosérelène contre 69 % chez les patients affectés au groupe radiothérapie seule ( $HR = 0,73$  ;  $p = 0,0339$ ). Tous les sous-groupes analysés bénéficient de l'hormonothérapie [362].
- L'essai RTOG 9601 a randomisé une irradiation de la loge de prostatectomie (64,8 Gy) seule ou en combinaison avec une SAd par bicalutamide pendant 2 ans [363]. Un bénéfice en survie globale à 10 ans (82 % vs 78 % ;  $p = 0,04$ ) a été mis en évidence. Une analyse complémentaire montre que ce bénéfice n'est retrouvé que pour les patients ayant un taux de PSA ≥ 0,6 ng/ml au moment de l'irradiation [364]. En dessous de cette valeur, non seulement le bicalutamide donné pendant 2 ans n'améliore pas la survie, mais double le risque de décès d'autres causes, en particulier cardiaque ou neurologique.

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.

**Tableau 40. Traitement de la RB après PT.**

	Grade
La surveillance peut être proposée en cas de RB après PT et de facteur pronostique favorable : temps de récurrence > 3 ans, PSADT > 12 mois, ISUP ≤ 2	Faible
La RT de rattrapage (66 Gy) peut être proposée en cas de RB après PT, elle doit être réalisée précocement (PSA < 0,2 ng/ml)	Fort
En cas de RB de haut risque, une SAd associée (6 mois) à la RT peut être proposée.	Fort

#### Conclusion : prise en charge de la RB après PT

La prise en charge doit être adaptée aux critères de gravité. Certains patients pourraient être simplement surveillés (récurrence tardive après chirurgie, avec un temps de doublement du PSA long et un score ISUP 1 ou 2 sur la pièce opératoire).

La RT de rattrapage est le seul traitement ayant une intention curative dans ce contexte. Si une RT est proposée, elle doit l'être de manière précoce, dès que le taux de PSA dépasse 0,2 ng/ml, voire 0,1 ng/ml [365]. Elle apparaît particulièrement utile en cas de marges positives, de T3a ou bien en cas de récurrence locale visible à l'imagerie. Elle doit être associée à une SAd si le taux de PSA avant RT est élevé, avec un temps de doublement court et un score ISUP sur la pièce opératoire ≥ 3.



## Traitements de la récurrence locale après radiothérapie

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 une TEP-choline ou PSMA, puis, si celle-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 systématique, ou ciblée. Les biopsies doivent être réalisées au minimum 2 ans après l'irradiation. Le score ISUP postirradiation est souvent artificiellement majoré et n'a pas réellement de valeur pronostique.

### PT de rattrapage

La PT 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 polyopathie associée, information des risques d'effets secondaires, récurrence locale confirmée par biopsie prostatique, tumeur potentiellement curable avant la radiothérapie ou la curiethérapie (< cT3b, PSA préopératoire < 10-15 ng/ml, score Gleason biopsique < 8, cN0), PSADT > 12 mois et survenue de la RB au moins 2 ans après la radiothérapie ou au moins 3 ans après la curiethérapie et absence de trouble mictionnel majeur ou de trouble de la continence.

La survie sans RB 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 ISUP et la valeur du PSA avant PT de rattrapage sont les deux facteurs prédictifs les plus robustes de SS et SSRB [366].

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 %.

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

### Curiothérapie de rattrapage

La curiethérapie est réalisable après radiothérapie externe. Les données publiées sont peu nombreuses et le plus souvent rétrospectives avec des survies sans RB à 5 ans de 40-75 % [367]. 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. L'implantation peut ne couvrir qu'une partie de la glande, permettant de diminuer la toxicité, mais son efficacité reste à démontrer [368].

### Radiothérapie stéréotaxique de rattrapage

Quelques séries de radiothérapie stéréotaxique ont été rapportées avec des résultats très préliminaires, et des

modalités variables [367]. Une étude prospective est en cours pour évaluer de manière plus précise cette modalité (GETUG 31) [369].

### HIFU de rattrapage

Une des plus importantes séries de 290 patients ayant eu un échec de radiothérapie, (50 % d'hormonothérapie avant le 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 [370,371].

### Cryothérapie de rattrapage

La survie sans RB à 5 ans était de 50 à 70 % dans les différentes études, avec une probabilité de réponse durable dans le temps chez 50 % des patients. L'apport de la technologie de troisième génération a permis l'amélioration des résultats fonctionnels : incontinence (8-12 %), rétention et obstruction sous-vésicale (4-7 %), douleur pelvienne, fistule uréthrorectale (1-3,4 %) [372-374]. 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.

### SAd de rattrapage

La SAd au contraire des autres traitements n'a pas un objectif de curabilité mais cherche à retarder une évolution défavorable de la maladie. En l'absence de métastase décelée, le bénéfice d'une SAd précoce n'est pas clairement démontré. L'essai TROG 03.06 comparait une SAd immédiate à une instauration retardée chez 293 patients en RB après traitement local ou bien non éligible à un traitement local [375]. Il semble exister un bénéfice en survie, à la limite de la significativité en faveur de la SAd précoce (à 5 ans, 86,4 % vs 91,2 %,  $p = 0,047$ ), cependant la différence n'est plus significative si l'on s'intéresse uniquement aux patients en RB. Une revue de la littérature conclut que le bénéfice actuel de la HT précoce dans cette situation (RB non métastatique) reste incertain et ne peut pas être recommandé systématiquement [376].

Les patients bénéficiant le plus de la SAd sont ceux présentant une forte suspicion de récurrence métastatique. En l'absence de métastases, une SAd pourra être proposée chez les patients ayant un temps de doublement court ( $\leq 12$  mois).

La SAd peut être continue ou intermittente. Un essai montre que la SAd intermittente n'est pas inférieure à la SAd continue en SG et SS avec un avantage retrouvé dans certains domaines de qualité de vie [377].

## Suivi des autres traitements locaux

### Post-HIFU

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 [378]. Les modalités de rattrapage peuvent être un retraitement par HIFU, la RT  $\pm$  SAd, la PT [222].

### Postcryothérapie

Il existe plusieurs définitions de la RB. Une approche semblable au HIFU pour évoquer une récurrence semble logique. Il n'y a pas de consensus sur les modalités de rattrapage.

### Posttraitement focal

La conférence internationale de consensus de 2014 recommande la pratique de biopsie à 12 mois, la négativité étant un critère de succès [248]. L'IRM multiparamétrique est l'examen de référence. Elle est programmée systématiquement pour l'évaluation du traitement, la détection d'une récurrence, la réalisation des biopsies ciblées et la planification du traitement de rattrapage. Dans cette indication, le PI-RADS n'est pas applicable, un score de suspicion (Likert de 1 à 5) doit être donné en cas de lésion suspecte [379-381]. La prise en charge des récurrences n'est pas définie, et aucune recommandation ne peut être établie.

## Traitement de la récurrence ganglionnaire

### Traitement local

#### Indications

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 la TEP à la choline ou au PSMA. Dans la situation de RB après chirurgie, la TEP à la choline offre une sensibilité et une spécificité variant de 40 à 65 %, et de 90 à 100 %, respectivement [19]. La sensibilité de la TEP-PSMA pour l'atteinte ganglionnaire apparaît supérieure à celle de la TEP-choline [382,383]. Aucune étude prospective n'est pour l'instant publiée sur l'intérêt oncologique de ce traitement ciblé de la récurrence. Une revue systématique de la littérature a identifié 20 séries rétrospectives, incluant plus de 700 patients, évaluant le curage de rattrapage (12 études) et la radiothérapie pelvienne (8 études) [384]. La toxicité de ces traitements est acceptable et le taux de complications faible.

#### Radiothérapie pelvienne de rattrapage

Le type de radiothérapie pelvienne varie selon les études (conformationnelle, IMRT, stéréotaxique), ainsi que les régimes de fractionnement. Les aires ganglionnaires suspectes sont traitées et une irradiation pelvienne complète est associée dans la majorité des cas à une dose moindre. Le taux de réponse PSA varie de 13 à 75 % et la survie spécifique à 3 ans est de 93 % [384]. La toxicité de cette irradiation pelvienne de rattrapage est faible (4,4 % de toxicité urinaire de grade 3) [385]. Une irradiation ganglionnaire étendue plutôt que focalisée sur les ganglions visibles sur la TEP apparaît plus efficace [386].

#### Curage de rattrapage

Le curage ne doit pas être limité aux données de l'imagerie car d'autres ganglions pelviens, ne fixant pas à la 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 présacrées. L'extension au rétropéritoine,

au-dessus de la bifurcation iliaque, est discutée en raison de l'augmentation potentielle de la morbidité. Les séries rapportent en moyenne 6 ganglions positifs (1-10) sur un total moyen de 20 ganglions retirés. Les taux de réponse PSA complète (PSA < 0,2 ng/ml à 2 mois) varient de 13 à 73 %, avec une survie sans progression biologique à 5 ans inférieure à 25 %. La survie spécifique à 8 ans est estimée à 81 % [387]. Les facteurs pronostiques sont le score ISUP, le délai entre la chirurgie initiale et la récurrence, l'utilisation d'une hormonothérapie à la récurrence, l'importance de l'atteinte ganglionnaire visible au TEP et le taux de PSA. Un calculateur de risque a été développé pour mieux identifier les candidats au curage de rattrapage [388].

#### Résultats oncologiques

Après traitement ciblé de la récurrence ganglionnaire (chirurgie ou radiothérapie), la survie sans récurrence est de 50 % environ, après un suivi à moyen terme. Ce traitement peut permettre de retarder le recours à la HT [384]. Aucune donnée de bénéfice en survie globale ou spécifique n'est pour l'instant disponible. Environ deux tiers des patients recevaient de façon concomitante une HT adjuvante, conduisant à une surestimation du bénéfice oncologique du traitement ciblé de la 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 extrapelvienne et un PSA précurage < 4 ng/ml. Le bénéfice de la combinaison curage et RT pelvienne a été suggéré, montrant un taux de survie sans récurrence à 5 ans amélioré (26 à 71 %) [389].

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

### Traitement systémique

La SAD constitue le traitement palliatif de référence, en se basant sur les études de SAD 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 SAD 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 paucimétastatique.

## CaP hormonosensible

### Le CaP hormonosensible est hétérogène

Le CaP métastatique est une maladie hétérogène pour laquelle plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés. Dans les essais cliniques, ce sont le nombre et la localisation des métastases osseuses, le score ISUP de la tumeur primitive et la présence de métastases viscérales qui sont le plus souvent utilisés pour stratifier les patients [390,391]. Selon

**Tableau 41.** Stratification des patients ayant un CaP hormonosensible selon le volume et le risque.

	statut	Définition
CHAARTED	Haut volume tumoral	Métastases viscérales <i>et/ou</i> $\geq 4$ métastases osseuses (dont au moins une en dehors du pelvis et rachis)
LATITUDE	Haut risque tumoral	$\geq 2$ facteurs de risque parmi les suivants : Au moins 3 lésions osseuses Métastases viscérales $\geq$ ISUP 4

les études, les patients sont stratifiés selon le volume tumoral ou le risque évolutif (Tableau 41). Cependant, les définitions de ces différentes études apparaissent bien corrélées, la majorité des patients à « haut volume tumoral » correspondant à des patients à « haut risque » [392]. Ces définitions ont été obtenues avec un bilan d'imagerie conventionnel. La généralisation des TEP-scan dans le bilan d'extension risque d'augmenter le nombre de patients présentant un stade métastatique mais avec une charge tumorale très faible. Les patients présentant un bilan conventionnel sans anomalies, mais étant métastatiques uniquement sur le TEP-choline ou au PSMA doivent être considérés à faible volume tumoral. Par contre, il est difficile de classer des patients ayant un TEP-choline/PSMA positif sans avoir eu de bilan conventionnel. Celui-ci reste la référence pour quantifier la maladie tumorale.

Au sein du groupe à faible volume tumoral, certains identifient le stade oligométastatique, quand il n'existe que quelques métastases osseuses ( $\leq 5$ ) [393,394]. Cette description clinique serait la traduction d'une situation biologique particulière, où les cellules tumorales n'auraient acquis qu'une partie des gènes de dissémination [395]. La maladie métastatique ganglionnaire est assimilée au faible volume tumoral [393].

Il faut distinguer les patients métastatiques d'emblée (synchrone) de ceux qui récidivent après traitement local (métachrone), le pronostic de ces derniers apparaissant meilleurs dans des études rétrospectives [396]. Sous SAd, on peut également définir l'oligoprogression [394].

### SAd (Tableau 42)

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. Ceci est habituellement réalisé par l'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes de la LHRH.

#### Blocage androgénique complet (BAC)

Le BAC associe agoniste de la LHRH et antiandrogène de première génération. L'étude la plus importante et les méta-analyses concluent à un bénéfice modeste en survie (moins de 5 %) qui n'apparaît pas avant 5 ans de traitement, avec une altération de la qualité de vie liée à l'utilisation de l'antiandrogène [397].

**Tableau 42.** SAd pour le CaP hormonosensible.

Recommandations	Grade
Les patients ayant un CaP métastatique doivent recevoir une SAd de façon immédiate	Fort
Il n'y a pas d'indication à prescrire systématiquement un antiandrogène dit « de première génération » de façon systématique lors de la première injection d'agoniste de la LHRH	Fort
Il n'y a pas d'indication à un traitement par association d'une castration à un antiandrogène de première génération	Fort
Il n'y a pas d'indication à un traitement par antiandrogène de première génération en monothérapie	Fort
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 paucimétastatiques. Le THI ne peut être réalisé qu'en cas de bonne réponse au traitement d'induction (PSA < 4 ng/ml) à 6-9 mois. La reprise est réalisée de façon empirique en cas de symptômes ou sur le taux de PSA	Fort

#### Traitement immédiat au diagnostic ou différé à l'apparition de symptômes

Pour les patients symptomatiques, le traitement immédiat est indiqué. Pour les patients asymptomatiques, il y a un manque de données scientifiques de qualité. Une méta-analyse de quatre études historiques (avant l'utilisation du PSA) a comparé hormonothérapie immédiate et hormonothérapie différée à l'apparition de symptômes [398]. Si le traitement immédiat n'a pas prouvé de bénéfice en survie globale, il a retardé la progression et les complications. Le consensus s'est donc dessiné vers un traitement d'emblée chez tous les patients métastatiques. Les patients symptomatiques doivent recevoir un traitement initial assurant une efficacité la plus rapide : orchidectomie ou antagoniste de la LHRH (degarelix, relugolix).

#### Prévention du flare up (flambée androgénique)

Le pic d'androgènes observé après une première injection d'agoniste de la LHRH est exceptionnellement symptomatique (éventuellement chez les patients porteurs d'une forte masse tumorale). Cette exacerbation symptomatique serait partiellement prévenue par un antiandrogène prescrit dès le jour de l'injection de l'analogue de la LHRH (pour une durée usuelle de quinze jours). Seul l'acétate de cyprotérone a été étudié dans cette situation, aucune donnée de qualité n'est disponible pour le bicalutamide. La prévention de la flambée androgénique est optionnelle et n'est à considérer que chez des patients à forte masse tumorale traités par agoniste de la LHRH.

### 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 rapportée entre les deux classes thérapeutiques. Une méta-analyse des études prospectives du degarelix, antagoniste de la LHRH, semble montrer une diminution des événements cardiovasculaires par rapport aux agonistes, en particulier chez les patients présentant des antécédents vasculaires [399]. *A contrario*, aucune des deux études de registres n'a mis en évidence de différence entre agonistes et antagonistes concernant cette complication [400,401]. Plus récemment, une étude de phase II randomisée comparant directement antagoniste et agoniste chez 80 patients ayant des antécédents vasculaires n'a pas mis en évidence de différence sur le critère principal de jugement qui était l'altération de la fonction endothéliale [402]. En revanche, plus d'événements cardiovasculaires ont été observés chez les patients traités par agoniste (20 % vs 3 %,  $p = 0,013$ ). Une étude de phase III est en cours afin de valider ces données.

Une étude de phase III a évalué l'efficacité d'un antagoniste de la LHRH par voie orale, le relugolix, à la dose de 120 mg par jour [274]. Ce traitement a été comparé pendant 48 semaines à des injections trimestrielles de leuprolide. Le critère principal était l'efficacité, estimée par le taux de castration. Au total, 622 patients ont été inclus. La castration efficace ( $< 50$  ng/dl) a été obtenue chez 96,7 % des patients sous relugolix vs 88,8 % des patients sous leuprolide ( $p < 0,001$ ). La castration était plus rapidement atteinte sous relugolix (56 % vs 0 % au quatrième jour), et parmi 184 patients évaluables, la récupération de la testostéronémie était également plus rapide à l'arrêt de ce traitement. De plus, l'incidence des effets secondaires graves cardiovasculaires était significativement moindre sous relugolix (2,9 % vs 6,2 %).

### Traitement par antiandrogènes en monothérapie

Les antiandrogènes non stéroïdiens ont été évalués par une méta-analyse incluant huit études les comparant à une castration, dont trois 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 antiandrogène [275]. Il n'y a aucune indication de traitement par antiandrogène de première génération en monothérapie des patients métastatiques.

### Traitement hormonal intermittent (THI)

Le THI est une administration intermittente d'agoniste ou d'antagoniste de la LHRH qui a fait l'objet de plusieurs essais rapportés dans le Tableau 43. Le THI ne permet pas de retarder la résistance à la castration et n'a montré ni son équivalence ni son innocuité en comparaison du traitement continu chez les patients métastatiques [403-405]. Le seul essai ayant montré la non-infériorité du traitement intermittent par rapport au traitement continu concernait des patients en RB après radiothérapie [377].

Seules deux études ont montré que le THI diminue, pour l'une, les bouffées de chaleur et, pour l'autre, les troubles de la sexualité et les capacités physiques. Aucune méta-analyse n'a rapporté de bénéfice [377,406].

La conduite d'un THI doit respecter trois critères. Premièrement, l'initiation par un analogue de la LHRH combiné à du bicalutamide (50 mg/jour). Deuxièmement, sélection des seuls patients ayant eu une réponse optimale à 6-9 mois, jugée sur un PSA total au moins inférieur à 4 ng/ml (idéalement  $< 0,2$  ng/ml). Troisièmement, reprise du traitement s'appuyant sur l'apparition de symptômes ou l'augmentation du PSA au-delà d'un seuil fixé de façon empirique (de 4 à 20 ng/ml selon les études et la situation clinique) [377,403,404]. Le suivi doit être régulier, trimestriel ou semestriel. Le traitement peut être conduit de la sorte jusqu'à identification d'une résistance à la castration où aucune donnée sur le THI n'est disponible.

### CaP hormonosensible : traitements associés à la SAd

La SAd en monothérapie est restée le traitement de référence de ces patients jusqu'à ce qu'une combinaison thérapeutique avec les HTNG ou la chimiothérapie apparaisse maintenant indiquée dans la plupart des cas. Le maintien de la SAd tout au long de la maladie métastatique reste indispensable.

Tableau 43. Essais de THI.

Essai	Population	Type d'essai	Objectif primaire	Suivi (années)	THI vs THc (intervalle de confiance)
SEUG 9401 [407]	Localement avancé Métastatique	Supériorité	Survie sans progression	4,25	0,93 (0,78-1,55)
Finn Prostate VII [408]	Localement avancé Métastatique	Supériorité	Survie sans progression	5,4	0,93 (0,78-1,11)
SEUG 9901 [409]	Localement avancé Métastatique	Non-infériorité	Survie globale	5,5	0,9 (0,76-1,07)
TULP [410]	Métastatique		Survie sans progression	2,6	-
TAP 22 [411]	Métastatique	Supériorité	Survie globale	3,7	-
SWOG 9346 [403]	Métastatique	Non-infériorité	Survie globale	9,8	0,91 (0,8-1,03)

### Chimiothérapie

Trois études (Tableau 44) ont évalué l'association d'une SAd à une chimiothérapie par docétaxel [391,412-415]. Ces trois essais avaient le même objectif primaire : la survie globale. Seul le GETUG-AFU 15, premier de ces essais, composé exclusivement de patients M1, n'a pas mis en évidence de bénéfice significatif en survie globale [413]. En revanche, les deux autres études et la méta-analyse des trois essais concluent au bénéfice de l'association d'une SAd avec le docétaxel [414-416]. La combinaison SAd plus docétaxel améliore la survie globale en première ligne du cancer de la prostate métastatique. Il est cependant essentiel de prendre en considération certaines caractéristiques des essais. Les patients avec un faible volume tumoral ne bénéficiaient pas, dans l'analyse en sous-groupes de l'étude CHARTED, de l'ajout du docétaxel [415]. La méta-analyse de CHARTED et du GETUG-AFU 15 conclut à un résultat identique [417]. À l'inverse, l'analyse rétrospective de l'étude STAMPEDE retrouve un bénéfice comparable chez tous les groupes de patients, à haut et bas volumes [412]. Les patients secondairement métastatiques après un traitement local étant sous-représentés dans les trois études, il n'est pas possible de tirer de conclusion dans cette population.

### Acétate d'abiratéronne

Deux études ont évalué l'association d'une SAd à l'acétate d'abiratéronne pour le cancer de la prostate métastatique hormonosensible (Tableau 45).

L'étude de phase III LATITUDE a inclus 1 199 patients présentant un cancer de la prostate à haut risque, d'emblée métastatique (sur scintigraphie osseuse au technetium, scanner ou IRM), hormonosensible, et les a randomisés entre une SAd associée à un placebo ( $n = 602$ ) et une SAd associée à de l'acétate d'abiratéronne (1 000 mg/jour) et de la prednisone (5 mg/jour) ( $n = 597$ ) [390].

Les patients à haut risque étaient définis par au moins deux des trois critères suivants : score ISUP  $\geq 4$ , présence de plus de deux lésions sur la scintigraphie osseuse, présence d'au moins une lésion viscérale mesurable. Les patients étaient stratifiés en fonction de la présence ou non de métastase viscérale et de l'état général (PS = 0,1 vs 2).

**Tableau 45.** Essais randomisés évaluant l'acétate d'abiratéronne + SAd dans les CaP métastatiques hormonosensibles.

Résultats des deux essais randomisés évaluant l'acétate d'abiratéronne associée à la suppression androgénique dans les cancers de la prostate métastatiques hormonosensibles		
Essai	LATITUDE [390]	STAMPEDE [329]
Effectif total (n)	1 199	1 917
Patients M+ inclus (%)	100	52
Population M+ : % synchrones/métachrones	100/0	95/5
Population M+ : % haut/bas volume	100/0	56/44
Suivi médian (mois)	51,8	40
SAd. + ABI vs SAd. Survie globale. HR (IC 95 %)	0,66 (0,56-0,78) $p < 0,0001$	0,63 (0,52-0,76) $p < 0,001$

SAd : Suppression androgénique

L'essentiel des patients des deux bras présentait un score de ISUP  $\geq 4$  (respectivement 97 et 98 %). Avec un suivi médian de 51,8 mois, les patients traités par la combinaison SAd plus acétate d'abiratéronne avaient un bénéfice en survie globale de 16,8 mois par rapport au groupe placebo (51,3 mois vs 36,5 mois ; HR = 0,66 ;  $p < 0,0001$ ). Tous les critères secondaires étaient améliorés de façon significative par l'association à l'acétate d'abiratéronne : temps jusqu'à progression du PSA, progression des symptômes douloureux, temps jusqu'à un nouvel événement osseux, instauration d'une chimiothérapie ou d'un autre traitement spécifique.

**Tableau 44.** Essais randomisés évaluant le docétaxel + SAd dans les CaP métastatiques hormonosensibles.

Résultats des trois essais randomisés évaluant la chimiothérapie (docétaxel) associée à la suppression androgénique dans les cancers de prostate métastatiques hormonosensibles			
Essai	GETUG-AFU 15 [413]	CHARTED [415]	STAMPEDE [289]
Effectif total (n)	385	790	1776
Patients M+ inclus (%)	100	100	61
Population M+ : % synchrones/métachrones	71/29	73/27	95/5
Population M+ : % haut/bas volume	48/52	65/35	NC
Suivi médian (mois)	84	53.7	78
SAd + docétaxel vs SAd Survie globale. HR (IC 95 %)	HR = 1,01 (0,75-1,36) $p = 0,955$	0,72 (0,59-0,89) $p = 0,0018$	0,81 (0,69-0,95) $p = 0,009$

SAd : suppression androgénique

NC : non connu

STAMPEDE est un essai multistade, multi-étape. La comparaison des bras SAd plus acétate d'abiratéron avec le bras SAd seule renforce les résultats de LATITUDE [329]. La population incluse (1 917 patients) était très hétérogène comprenant des patients M+, N+ et avec des tumeurs localement avancées (avec au moins deux des trois critères de gravité : stade T3/T4, score ISUP  $\geq 4$ , taux de PSA  $\geq 40$  ng/ml). Des patients en récurrence après chirurgie radicale ou radiothérapie avec des facteurs de risque élevés (PSA  $> 4$  ng/ml avec un temps de doublement inférieur à 6 mois, taux de PSA  $> 20$  ng/ml, récurrence ganglionnaire ou métastatique, ou suppression androgénique inférieure à 1 an avec un intervalle libre de plus de 1 an) étaient également inclus. Au total, 52 % étaient métastatiques. Une radiothérapie prostatique était souhaitée pour les patients M0. Trois quarts des patients présentaient un score ISUP  $\geq 4$ . Au total, 96 et 93 % des patients étaient hormonosensibles. Le critère de jugement principal était la survie globale. Avec une médiane de suivi de 40 mois, il y a eu significativement moins de décès dans le bras SAd plus abiratéron : 184 décès vs 262 décès (HR = 0,63 ; IC 95 % : 0,52-0,76 ;  $p < 0,001$ ). Le HR était de 0,61 chez les patients métastatiques.

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

Dans les bras avec et sans acétate d'abiratéron ont été respectivement observés des taux de HTA de grade 3-5 de 5 et 1 %, des taux d'hypokaliémie de 1 et 0,003 %, des taux d'œdèmes des membres inférieurs de 1 et 0 %, et des taux d'élévation des transaminases de 7 et 1 %.

### Antiandrogènes de nouvelle génération

L'enzalutamide et l'apalutamide ont été également évalués dans cette situation (Tableau 46).

ENZAMET est une étude de phase III randomisée comparant une SAd associée soit à l'enzalutamide, soit à un antiandrogène de première génération (bicalutamide) [418]. Le critère d'évaluation principal était la survie globale. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement local préalable et donc avoir des métastases métachrones. Une chimiothérapie par docétaxel était également autorisée. L'enzalutamide était prescrit de manière concomitante à la chimiothérapie. Un total de 1 125 hommes a été randomisé avec un âge médian de 69 ans. Après un suivi médian de 34 mois, on a observé une amélioration significative de la survie globale dans le bras enzalutamide (à 3 ans, 80 % vs 72 %, HR = 0,67 ;  $p = 0,002$ ). Ce bénéfice était retrouvé chez les patients à faible ou à fort volume tumoral et chez les patients secondairement ou d'emblée métastatiques. Il est important de noter que chez les 178 patients (16 % de la population) ayant reçu préalablement du docétaxel, aucune amélioration de survie n'a été observée, et plus de toxicité a été rapportée. L'arrêt thérapeutique en raison d'effets indésirables était plus fréquent dans le groupe enzalutamide.

ARCHES est une étude de phase III randomisée comparant, chez 1 150 patients d'âge médian 70 ans, une SAd associée soit à l'enzalutamide, soit à un placebo [419]. Les patients étaient stratifiés sur le volume tumoral et l'administration préalable de docétaxel. L'étude était positive sur le critère principal de survie sans progression radiologique (HR = 0,39 ;  $p = 0,001$ ), quel que soit le volume tumoral ou l'exposition au docétaxel.

TITAN est une étude de phase III en double aveugle, randomisée comparant une SAd associée soit à l'apalutamide,

**Tableau 46.** Essais randomisés évaluant les nouveaux antiandrogènes + SAd dans les CaP métastatiques hormonosensibles.

Résultats des trois essais randomisés évaluant les nouveaux antiandrogènes (enzalutamide, apalutamide) associés à la suppression androgénique dans les cancers de la prostate métastatiques hormonosensibles.			
Essai	ARCHES [419]	ENZAMET [418]	TITAN [420]
Médicament	Enzalutamide	Enzalutamide	Apalutamide
Effectif total (n)	1 150	1 125	1 052
Patients M+ inclus (%)	100	100	100
Population M+ : % synchrones/métachrones	70/30	58/42	83/17
Population M+ : % Haut/bas volume	62/38	52/48	63/37
Suivi médian (mois)	14,4	33,9	22
Docétaxel associé : Moment % pts	Avant 18	Pendant 45	Avant 11
SAd + HTNG vs SAd HR (IC 95%)	Survie sans progression radiographique 0,39 (0,30-0,50) $p < 0,001$	Survie globale 0,67 (0,52-0,86) $p = 0,002$	Survie globale 0,67 (0,51-0,89) $p = 0,005$

SAd : suppression androgénique ; HTNG : hormonothérapie de nouvelle génération

soit à un placebo [420]. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement local ou du docétaxel. Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression radiologique et la survie globale. Après un suivi médian de 22,7 mois, la première analyse intermédiaire a révélé un bénéfice significatif en progression radiologique pour le groupe apalutamide (HR = 0,48 ;  $p < 0,001$ ) et une survie globale à 24 mois pour l'apalutamide de 82,4 % contre 73,5 % pour le placebo (HR = 0,67 ;  $p = 0,005$ ). Il n'existait pas d'avantage en survie chez les patients préalablement traités par docétaxel. Les effets secondaires de grade 3 ont été retrouvés chez 42,2 % des patients sous SAd plus apalutamide. Un rash cutané a été observé chez 27,1 % de ces patients. L'apalutamide n'a pas détérioré la qualité de vie (en particulier sur les scores de fatigue) [421].

### Médicaments ciblant l'os

L'intérêt de la prévention des complications des métastases osseuses par les inhibiteurs de résorption osseuse a été démontré en phase de résistance à la castration, mais jamais en phase de sensibilité à la castration [289]. Ils ne sont recommandés au stade hormonosensible que dans la prise en charge de l'ostéoporose après avis rhumatologique.

### Traitement local

#### Chirurgie

Très peu de données prospectives sont actuellement disponibles. La chirurgie ne peut donc pas être recommandée dans cette situation, hors essai clinique.

#### Radiothérapie prostatique

Deux essais randomisés ont évalué l'impact d'une RT prostatique sur la SG chez des patients présentant une maladie métastatique d'emblée.

L'essai HORRAD incluait tous les patients métastatiques d'emblée, quelles que soient leurs caractéristiques cliniques [422]. Tous recevaient une SAd, et la moitié d'entre eux une irradiation prostatique (70 Gy en 35 fractions). En 10 ans, 446 patients ont été inclus ; la plupart présentaient plus de 5 métastases (65 %) et 75 % avaient un score ISUP  $\geq 4$ . Avec un suivi médian de 47 mois, il n'a pas été observé de différence significative de survie médiane entre les deux bras (45 mois dans le groupe RT et 43 mois dans le groupe contrôle). Dans l'analyse en sous-groupe, le HR est de 0,68 en faveur du bras RT pour les patients ayant moins de 5 métastases, mais il reste non significatif.

L'essai STAMPEDE a randomisé, chez des patients d'emblée métastatiques, une SAd associée ou non à une irradiation prostatique [423]. Il y avait deux critères de jugement : un critère d'efficacité, représenté par la SG, et un critère d'activité, représenté par la survie sans rechute, incluant la progression du PSA. Il faut insister sur le fait que le bilan d'extension consistait en une scintigraphie osseuse et un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Les critères de stratification étaient le site de prise en charge, l'âge, l'atteinte ganglionnaire, l'état général et l'utilisation d'AINS. La RT pouvait être délivrée selon deux schémas, 36 Gy en 6 fractions ou 55 Gy en 20 fractions de 2,75 Gy, soit un niveau de dose un peu plus faible que celui qui est actuellement recommandé. Seule la prostate était irradiée. La charge métastatique, selon la définition de CHARTED, a été évaluée

sur une revue centralisée de l'imagerie. Une analyse selon les modalités d'irradiation et surtout selon la charge tumorale était préspecifiée dans le protocole. Entre 2013 et 2016, 2 061 patients ont été inclus, dont 819 (40 %) avec un faible volume tumoral. Avec un suivi médian de 37 mois, il n'a pas été identifié de différence significative en SG entre les deux bras (à 3 ans ; 65 % vs 62 %, HR = 0,92 ;  $p = 0,266$ ), mais une amélioration significative de la survie sans progression (32 % vs 23 % ; HR = 0,76 ;  $p < 0,0001$ ). En revanche, les patients à faible charge tumorale, et eux seuls, ont eu un bénéfice significatif en SG à 3 ans (81 % vs 73 % ; HR = 0,68 ;  $p = 0,007$ ). Cet essai, comportant un nombre important de patients, permet de préconiser l'irradiation prostatique en cas de maladie métastatique d'emblée de faible volume tumoral, définie sur la scintigraphie osseuse et le scanner.

### Traitement local des métastases

En cas de maladie oligométastatique, un traitement de chacune des métastases peut être réalisé par chirurgie, radiologie interventionnelle ou RT stéréotaxique. Il n'existe que peu de données prospectives évaluant cette stratégie.

L'étude STOMP a inclus 62 patients présentant une récurrence biologique (PSA > 50 ng/mL) après un traitement local sous forme d'une maladie oligométastatique (moins de 3 métastases détectées sur un TEP-choline) [424]. Les patients étaient randomisés entre surveillance simple et un traitement local de toutes les métastases. Ce dernier a permis de retarder l'instauration d'un traitement hormonal de 8 mois en moyenne, différence non significative. Pour tous les autres paramètres, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes.

L'essai *Stereotactic Ablative Radiotherapy For The Comprehensive Treatment Of 4-10 Oligometastatic Tumors* (SABR-COMET) est une phase II qui a randomisé entre traitement systémique seul ou combiné à une irradiation stéréotaxique 99 patients porteurs d'une maladie oligométastatique (1 à 5 métastases) de différentes origines, essentiellement sein, poumon, colorectal et 16 patients avec un cancer de prostate [425]. Un bénéfice en survie sans progression et en SG a été observé pour les patients irradiés, mais la prépondérance des cancers de prostate dans le groupe irradiation (14 vs 2) peut expliquer les différences observées.

L'étude ORIOLE a randomisé 54 patients présentant moins de 3 métastases asymptomatiques sur une imagerie conventionnelle (scanner, IRM, scintigraphie osseuse) entre RT stéréotaxique des métastases ou observation (randomisation 2:1) [426]. Tous étaient en rechute après traitement local. La progression était définie comme un critère composite : biologique (nadir du PSA + 2 ng/mL), radiologique, clinique, instauration d'un SAd ou décès. La RT stéréotaxique diminue significativement la proportion de patients progressifs à 6 mois (19 % vs 61 % ;  $p = 0,005$ ). La survie sans progression était de 5,6 mois dans le bras observation et n'était pas atteinte avec un suivi médian de 18 mois ( $p = 0,002$ ). L'étude s'est également efforcée de mettre en évidence des facteurs d'efficacité de la RT stéréotaxique. Ainsi, tous les patients irradiés ont eu parallèlement à leur traitement un TEP-PSMA : celui-ci a révélé des métastases additionnelles chez 16 des 36 patients du groupe RT. La proportion de patients progressifs à 6 mois était de 1/19 : 5 % quand il n'y avait pas de lésions additionnelles retrouvées

au TEP-PSMA vs 6/16 : 38 % quand il y en avait ( $p = 0,03$ ). L'imagerie nucléaire permettrait de mieux sélectionner les patients pour une RT stéréotaxique.

Au total, ces essais de phase II ne permettent pas de conclure clairement à l'efficacité du traitement local des métastases, même dans le cadre des métastases métachrones. Aucune recommandation ne peut être formulée.

### Indications thérapeutiques (Tableau 47)

La SAd reste le traitement de base du cancer de la prostate métastatique. L'utilisation d'un blocage androgénique complet n'apporte aucun bénéfice. Un traitement continu est préconisé à cette phase de la maladie.

Le traitement des patients d'emblée métastatiques au diagnostic (synchrones) hormonosensibles a considérablement évolué ces dernières années. Une intensification thérapeutique, par combinaison d'une SAd soit avec le docétaxel en cas de haut volume tumoral, soit avec les HTNG quel que soit le volume tumoral, améliore la SG.

Dans la population à haut volume tumoral/haut risque, il reste à mieux définir les indications du docétaxel vs HTNG.

Le bénéfice en SG apporté par l'acétate d'abiratéronne dans les essais LATITUDE [427] et STAMPEDE [329] est strictement comparable à celui apporté par le docétaxel dans les études CHARTED et STAMPEDE [412,415]. Plus récemment, l'enzalutamide et l'apalutamide ont montré des résultats similaires dans cette population. Ces résultats carcinologiques sont à mettre en balance avec les modalités d'administration et les profils de toxicité du docétaxel et des HTNG. Au vu des résultats de l'essai ENZAMET, une association docétaxel + enzalutamide ne semble pas apporter de bénéfice, alors qu'elle majore la toxicité. L'essai GETUG 21 (PEACE 1) apportera des informations sur l'association de docétaxel et d'acétate d'abiratéronne. Le bénéfice majeur en SG associé à une bonne tolérance positionne la combinaison d'une castration et d'une HTNG comme un nouveau standard dans les cancers de la prostate d'emblée métastatiques.

Dans la population à faible volume tumoral, les HTNG ont montré un bénéfice en SG, le bénéfice du docétaxel est plus discutable (selon les données de CHARTED et du GETUG 15) [413,415]. L'association d'une SAd et d'une HTNG doit donc être considérée comme un nouveau standard de traitement dans cette population.

**Tableau 47.** Indications thérapeutiques dans le cancer de prostate hormonosensible.

Stade	Charge tumorale	Options thérapeutiques	Description	Grade de recommandation
M1 synchrones	Haut volume/ Haut risque	SAd* +Acétate d'abiratéronne ou Enzalutamide ou Apalutamide	Amélioration de la SG	<b>Fort</b>
		SAd* + <b>Docétaxel</b>	Amélioration de la SG	<b>Fort</b>
		Traitement local	Non recommandé	<b>Fort</b>
		Médicaments ciblant l'os	Non recommandés	<b>Fort</b>
	Bas volume/ Bas risque	SAd* +Acétate d'abiratéronne ou Enzalutamide ou Apalutamide	Amélioration de la SG	<b>Fort</b>
		Radiothérapie prostatique	Amélioration de la SG	<b>Fort</b>
Traitement local des métastases (oligométastases)		Pas de données suffisantes pour formuler des recommandations		

\* SAd : suppression androgénique (immédiate et continue).

<b>M1 métachrones</b>	Hormonothérapie <b>immédiate et continue</b>	- symptomatique : pour éviter les complications graves - asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications	<b>Fort</b>
	Sad*+ Enzalutamide ou Apalutamide	Améliorent la survie sans progression radiologique	<b>Fort</b>
	Hormonothérapie <b>intermittente</b>	Pauci-métastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA < 4 ng/mL après 6-9 mois de HT	<b>Faible</b>
	Traitement local des métastases (oligométastases)	Pas de données suffisantes pour formuler des recommandations	



Dans le cadre des évolutions métastatiques métachrones (secondaires à un traitement de la prostate à visée curative), le niveau de preuve est actuellement insuffisant pour formuler des recommandations fortes. Cependant, les associations d'une SAD à l'enzalutamide ou à l'apalutamide ont montré une amélioration de la survie sans progression radiologique et peuvent être proposées dans cette indication.

Dans le cadre des cancers de la prostate métastatiques synchrones à faible volume tumoral, une irradiation prostatique est recommandée. En revanche, en cas de présentation oligométastatique, il n'y a pas de données suffisamment robustes pour recommander un traitement ciblé des métastases.

## Résistance à la castration (CPRC)

### Définition (Tableau 48)

**Tableau 48.** Recommandations sur la définition du CPRC.

Taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L
<b>Progression biochimique</b> : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir avec un PSA > 2 ng/mL ou <b>Progression radiographique</b> définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> ) [428]

### Patients non métastatiques résistants à la castration (CPRC M0)

Les essais SPARTAN, PROSPER et ARAMIS ont montré le bénéfice d'associer un traitement par HTNG au blocage androgénique simple en matière de survie sans métastase et de SG, pour les patients en situation de résistance à la castration non métastatique (scintigraphie et TDM) à haut risque (définie par un temps de doublement du PSA  $\leq$  10 mois).

L'étude SPARTAN, étude de phase III randomisée, avec 1 207 patients, a montré un bénéfice pour l'association de traitement par SAD + apalutamide par rapport au blocage androgénique simple [429]. Le gain de survie sans métastase et de SG a été respectivement de 24 et 14 mois dans le bras apalutamide (HR pour la SG = 0,78 ; IC 95% : 0,64-0,96 ;  $p = 0,0161$ ).

L'étude PROSPER, étude de phase III randomisée, avec 1 401 patients inclus, a montré un bénéfice pour l'association de traitement par SAD + enzalutamide par rapport au blocage androgénique simple [430,431]. Le gain de survie sans métastase et de SG a été respectivement de 22 et 11 mois dans le bras enzalutamide (HR pour la SG = 0,73 ; IC 95% : 0,61-0,89 ;  $p = 0,001$ ).

L'étude ARAMIS, étude de phase III randomisée, avec 1 509 patients inclus, a montré un bénéfice pour l'association de traitement par SAD + darolutamide par rapport au blocage androgénique simple [432]. Le gain de survie sans métastase

était de 18,4 mois en faveur du bras darolutamide. La SG à 36 mois était de 83 % vs 77 % en faveur du bras darolutamide (HR pour la SG = 0,69 ; 95% HR = 0,78 ; IC 95% : 0,53-0,88 ;  $p = 0,003$ ).

### Recommandations pour les CPRC M0

Chez un patient en récurrence biologique à haut risque (définie par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois), après traitement local et sans métastases apparentes (scintigraphie et TDM), traité par suppression androgénique et chez qui survient une résistance à la castration (CPRC M0), il est recommandé de compléter la SAD par l'apalutamide, l'enzalutamide, ou le darolutamide (grade fort).

### CPRC patients métastatiques résistants à la castration (CPRCm)

#### Faut-il rebiopsier ?

En cas d'échec de l'utilisation du matériel histologique de la tumeur primitive, la réalisation de biopsies sur la prostate (non irradiée) ou sur les métastases permet de rechercher des altérations génomiques. D'autres modalités pour rechercher les altérations génomiques sont à l'étude, notamment les biopsies liquides qui permettent de rechercher les altérations de l'ADN et de l'ARN à partir d'un prélèvement sanguin [433].

#### 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*.

Le PSA est un marqueur de réponse : il a été montré qu'une baisse du PSA > 30 % dans l'étude TAX 327 (docétaxel) [434] et également dans l'étude AFFIRM [435] (enzalutamide) était un facteur prédictif (*surrogate marker*) de survie. Il n'existe aucun consensus sur l'importance et la durée de la baisse du PSA. Mais la corrélation entre la baisse du PSA et la survie sans progression n'est pas retrouvée dans toutes les études (sipuleucel T).

Dans les essais concernant le CPRCm, l'évolution radiologique est évaluée par la réalisation régulière d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et d'une scintigraphie osseuse. L'intérêt d'un suivi en imagerie TEP n'a pas été démontré.

### 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 (scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse) dépend du contexte clinique (surveillance personnalisée), mais il est conseillé, en résistance à la castration, de réaliser au moins un bilan radiologique annuel (grade fort).

### Première ligne de traitement (Tableau 50)

La situation actuelle s'est modifiée, du fait de l'introduction du docétaxel ou des HTNG, dès la phase d'hormonosensibilité ou de la phase CRPC M0.

- Si le traitement initial n'était qu'une SAd au stade d'hormonosensibilité, plusieurs molécules ont montré une amélioration de la SG au stade de CPRCm (Tableau 49).

L'acétate d'abiraterone : après docétaxel [436] et en prédocétaxel [437].

L'enzalutamide : en postdocétaxel [435] et en prédocétaxel [438].

Au stade de la résistance à la castration, les modifications hormonales avec adjonction de bicalutamide ne doivent pas faire retarder la mise en route d'une HTNG. L'étude TERRAIN a comparé l'efficacité d'un blocage androgénique complet en ajoutant le bicalutamide vs la mise en route précoce de l'enzalutamide [439]. La survie sans progression était significativement améliorée dans le bras enzalutamide (médiane de 15,7 vs 5,8 mois, HR = 0,44) avec un bénéfice en qualité de vie [440]. L'étude STRIVE incluait également des patients ayant un CPRC mais non métastatiques (35 %) [441]. L'enzalutamide améliorait l'ensemble des critères de jugement, comparativement au bicalutamide : survie sans progression biologique, taux de réponses PSA complètes, survie sans progression ou décès, survie sans progression radiologique.

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/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines associé à 10 mg/j de prednisone représente le traitement standard des CPRCm. Il entraîne une amélioration de la survie [434]. 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 ou bimensuel 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 (EG) est recommandée chez les patients âgés, présentant des comorbidités.

Le cabazitaxel n'est pas actuellement recommandé en première ligne : dans les deux études de phase III FIRSTANA [442] et PROSELICA [443], le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> n'a pas montré de supériorité par rapport au docétaxel en SG.

Parmi les critères qui vont orienter les choix entre une HTNG et une chimiothérapie, 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 neuroendocrine de la tumeur, la durée de la réponse à l'hormonothérapie initiale.

Chez les patients présentant une différenciation neuroendocrine, ou en présence d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à 1 an), une chimiothérapie sera privilégiée chez les patients susceptibles de la recevoir.

- Si le traitement initial au stade d'hormonosensibilité associait une SAd à une HTNG

En raison des résistances croisées entre les HTNG, il est conseillé de réaliser une chimiothérapie par docétaxel (Tableau 51).

- Si le traitement initial au stade d'hormonosensibilité associait une SAd au docétaxel

En raison de la faible efficacité du traitement de rattrapage par docétaxel, il est conseillé d'utiliser une HTNG [449].

#### Deuxième ligne de traitement, et lignes ultérieures (Tableau 50)

Pour le traitement de deuxième ligne, il faut également tenir compte des résistances croisées entre HTNG.

Tableau 49. Résultats des traitements du CPRCm.

	Abi pré-doce. COU-AA-302 [437]	Enza. prédoce. PREVAIL [438]	Docétaxel TAX 327 [434]	Cabazitaxel TROPIC [450]	Abira postdoce. COU-AA-301 [436]	ENZA. postdoce. AFFIRM [435]
<b>Caractéristiques de la population</b>						
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 % <i>Tissus mous, gçons</i>	74,3 % <i>Tissus mous, GG M+ visc (11,2 %)</i>	22 % <i>M+ visc</i>	25 % <i>M+ visc</i>	56 % <i>GG, M+ visc (31,7 %)</i>	55,8 % <i>GG</i>
<b>Résultats</b>						
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	↘	↘	↘	<i>Idem bras comparateur</i>	↘	↘
Qualité de vie	↗	↗	↗	↗	↗	↗

**Tableau 50.** Recommandations dans le CPRCm.

CPRC		Grade
<b>CPRCm 1<sup>re</sup> ligne</b> - SAd seule à la phase d'hormonosensibilité	Poursuite de la SAd	<b>Fort</b>
	Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un antiandrogène de 1 <sup>re</sup> génération.	<b>Fort</b>
	Il n'existe pas de facteur prédictif clairement identifié pour choisir le traitement le plus adapté entre une HTNG et une chimiothérapie.	<b>Fort</b>
	En cas de tumeur à différenciation neuroendocrine, ou d'un échappement rapide après SAd initiale, une chimiothérapie est préconisée si l'âge et l'état général le permettent.	<b>Faible</b>
- SAd + HTNG à la phase d'hormonosensibilité	Docétaxel conseillé.	<b>Faible</b>
- SAd + docétaxel à la phase d'hormonosensibilité	HTNG conseillée.	<b>Faible</b>
	Il est recommandé d'initier un traitement par dénosumab pour 24 mois, au diagnostic de résistance à la castration en cas de métastases osseuses.	<b>Fort</b>
<b>CPRCm ≥ 2<sup>e</sup> ligne</b>	Poursuite de la suppression androgénique.	<b>Fort</b>
	La chimiothérapie de référence après échec du docétaxel est le cabazitaxel.	<b>Fort</b>
	Privilégier une chimiothérapie si la 1 <sup>re</sup> ligne de traitement était une HTNG.	<b>Fort</b>
	Après docétaxel, l'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide ont montré un bénéfice en SG.	<b>Fort</b>
	En cas de progression rapide sous HTNG avant ou après docétaxel, la chimiothérapie de 2 <sup>e</sup> ligne est le cabazitaxel.	<b>Fort</b>
	En cas d'altération des gènes de réparation de l'ADN, un essai thérapeutique avec les inhibiteurs de PARP peut être proposé.	<b>Fort</b>

**Tableau 51.** Efficacité du traitement de seconde intention du CPRCm dans les séquences abiratérone puis enzalutamide ou enzalutamide puis abiratérone.

	AA après ENZA	ENZA après AA	Critère de jugement
Terrada et al. [444]	55 jours	91 jours	Survie médiane sans progression PSA
Miyake et al. [445]	2,6 mois	5,9 mois	Survie médiane sans progression PSA
Matsubara et al. [446]	2,89 mois	3,39 mois	Survie médiane sans progression clinique, biologique ou radiologique
Khalaf et al. [447]	1,7 mois	2,7 mois	Survie médiane sans progression clinique, biologique ou radiologique
Komura et al. [448]	7 mois	15 mois	Survie médiane sans progression radiologique

Après échec du docétaxel, le cabazitaxel représente le traitement standard de chimiothérapie de deuxième ligne. Il a montré contre la mitoxantrone une amélioration de la SG dans l'étude de phase III TROPIC [450].

L'étude CARD a montré que le cabazitaxel était le traitement de référence après progression rapide (< 12 mois) sous HTNG avant ou après docétaxel [451]. La SG et la survie sans progression radiologique étaient supérieures dans le bras cabazitaxel par rapport au bras abiratérone ou enzalutamide.

Le risque de décès était également diminué de 36 % avec le cabazitaxel.

Chez les patients CPRCm, des anomalies génomiques de réparation de l'ADN (mutation *BRCA2*, *ATM*, etc.) sont retrouvées dans 25 % des cas. Ces anomalies sont accessibles à un traitement ciblé par inhibiteurs de PARP (olaparib) dans le cadre d'essais thérapeutiques [452,453]. L'étude PROFOUND est un essai de phase III comparant olaparib vs une HTNG chez les patients avec un CPRCm ayant progressé après HTNG et

présentant des altérations de gènes impliqués directement ou indirectement avec la recombinaison homologue.

Les résultats montrent dans la cohorte A (*BRCA1* et 2, *ATM*) avec l'olaparib une amélioration significative de la médiane de *Radiographic Progression-Free Survival* (rPFS) (7,39 mois vs 3,55 mois, HR = 0,34 ; IC 95% : 0,25-0,47). Les taux de rPFS à 12 mois sont respectivement de 28,1 et 9,4 %. Il existe aussi une augmentation significative du taux de réponse 33,3% vs 2,3% (OR = 20,86 ; IC 95% : 4,18-379,18 ;  $p < 0,0001$ ). Les données en SG sont non matures mais elles montrent une tendance à l'allongement sous olaparib dans la cohorte A (SG médiane de SG de 18,5 mois vs 15,1 mois, HR = 0,64) [14].

Après un traitement de 3<sup>e</sup> ligne par chimiothérapie ou HTNG, un traitement par lutétium PSMA entraîne une diminution du PSA de plus de 50 % avec une bonne tolérance [454].

### Médicament ciblant l'os

Dans les CPRC avec métastases osseuses, il est recommandé de prévenir l'apparition de complications osseuses liées aux métastases osseuses par la prescription d'un traitement anti-résorptif. Le dénosumab est supérieur à l'acide zolédronique dans cette indication. Le traitement sera initié au diagnostic de CPRCm pour une durée de 24 mois minimum.

### CaP du sujet âgé

La prise en charge d'un patient âgé atteint d'un CaP doit être menée de façon conjointe avec des gériatres, tout au long des soins.

**Évaluation** : la détection de fragilité des patients doit être réalisée au moyen du score G8 et un dépistage

Tableau 52. Spécificités de la prise en charge du CaP du sujet âgé.

Présentation du CaP	Traitements	Spécificités	Références
Localisé	<i>Surveillance</i>	Risque spécifique de reclassification des patients en surveillance active	[465]
	<i>Prostatectomie</i>	Biais de sélection majeur de la littérature Étude PIVOT à interpréter avec prudence	[466,467]
	<i>Radiothérapie externe</i>	Pas de radiotoxicité spécifique Attention aux troubles cognitifs, positions vicieuses et conséquences des déplacements itératifs	[212,220,468]
	<i>Hormonothérapie</i>	Pas d'indication en monothérapie quel que soit l'âge	[469-471]
Sensible à la castration métastatique	<i>Hormonothérapie</i>	Attention, spécifique à la prévention de la sarcopénie	[287]
	<i>Docétaxel</i>	Bénéfice en survie quel que soit l'âge (associé à l'hormonothérapie) Évaluation gériatrique préalable systématique (quel que soit le G8) Recours très prudent (et facteurs de croissance quasi systématiques)	[287,289,391]
	<i>HTNG</i>	Bénéfice de l'acétate d'abiratérone et de l'enzalutamide quel que soit l'âge Pas de donnée pour l'apalutamide	[329,418,420,427]
	<i>Radiothérapie</i>	Pas de preuve d'efficacité chez les patient oligométastatiques âgés	[423]
Résistant à la castration non métastatique	<i>HTNG</i>	Bénéfice quel que soit l'âge pour l'apalutamide, l'enzalutamide et le darolutamide	[429,432]
Résistant à la castration métastatique	<i>Chimiothérapie</i>	Docétaxel : 50 mg/m <sup>2</sup> toutes les 2 semaines Cabazitaxel : 20 mg/m <sup>2</sup> Évaluation gériatrique préalable systématique (quel que soit le G8) Recours très prudent (et facteurs de croissance systématiques)	[443,472]
	<i>HTNG</i>	Bénéfice quel que soit l'âge Acétate d'abiratérone : évaluation cardiovasculaire systématique (échographie cardiaque) Enzalutamide : risque spécifique de fatigue, diarrhées et anémie	[435,473-475]

concomitant d'un trouble cognitif doit être réalisé à l'aide du mini-Cog, mais le dépistage systématique d'un trouble cognitif ne semble pas pertinent [455]. Les patients dont le score G8 est inférieur à 14 ou qui paraissent vulnérables au clinicien justifient d'une EG [456].

**Diagnostic** : les modalités diagnostiques n'ont pas de spécificité chez le sujet âgé. La probabilité que le diagnostic d'un CaP se fasse sous une forme agressive augmente avec l'âge [457]. Or, quel que soit l'âge du patient, pour un grade ISUP 4-5, le risque de décès spécifique est très élevé dans les 10 ans et même les 5 ans suivant le diagnostic [458,459].

**Traitement** : la mortalité spécifique du CaP, comme des cancers en général, augmente avec l'âge au diagnostic [460,461]. Pour les cancers à haut risque, le risque de décès reste porté essentiellement par les décès spécifiques pendant environ 5 à 10 ans en cas de faible comorbidité, pendant plus de 5 ans en cas de comorbidité intermédiaire et encore pendant 3 à 5 ans en cas de comorbidité élevée [462]. Cette « surmortalité » spécifique chez les patients âgés trouve son explication par la combinaison d'un diagnostic sous forme de moins bon pronostic et par un « sous-traitement » [457,463,464].

Il n'existe que des études rétrospectives et observationnelles concernant le CaP du patient âgé, tant localisé que métastatique, sensible à la castration et résistant à la castration ; aucune étude prospective randomisée n'a été publiée. Si l'efficacité des traitements semble constante avec l'augmentation de l'âge des patients, les complications de tous les traitements augmentent avec l'âge des patients (Tableau 52).

## Déclaration de liens d'intérêts

François Rozet : consultant Bouchara-Recordati ; investigateur principal Unicancer AFU Getug 20 ; interventions Astellas, Ipsen, Janssen, Takeda, Bayer, Leo Pharma ; invitations congrès ASCO GU, EAU, AUA, CFU, ASCO.

Pierre Mongiat-Artus : Astellas, Janssen Cilag, Ferring, Bouchara Recordati, Ipsen, AMGEN, Takeda, Sanofi, Pierre Fabre.

Christophe Hennequin : consultant Amgen, Astellas, Bayer, Bouchara, Ferring, Ipsen, Janssen, Roche, Sanofi ; investigateur principal Unicancer (Roche) ; rédaction médicale Astellas, Ferring, Roche, MSD, Janssen ; invitations congrès Janssen, Astellas.

Jean-Baptiste Beauval : consultant Janssen, Astellas, Sanofi, Ipsen, MSD, BMS.

Philippe Beuzebec : Janssen, Astellas, Sanofi, Ipsen, Bayer, AstraZeneca, MSD, BMS, Roche, Novartis.

Luc Cormier : Janssen, Astellas, Sanofi, Ipsen, Bayer, Recordati, Ferring.

Gaëlle Fromont-Hankard : Ipsen Pharma, Janssen, Sanofi, AstraZeneca.

Guillaume Ploussard : invitation congrès Astellas, Janssen, Sanofi, Ferring, Ipsen, AstraZeneca, Takeda ; advisory board Astellas, Janssen, Sanofi, Ferring, AstraZeneca ; contrat orateur Astellas, Janssen, Sanofi, Ferring, Ipsen, AstraZeneca, Takeda.

Romain Mathieu : consultant Astellas, AstraZeneca, Ferring, Ipsen, Janssen, MSD, Takeda ; orateur Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen, MSD, Sanofi, Takeda.

Raphaële Renard-Penna : Astellas, Takeda.

Laurent Brureau : Ipsen, Janssen, Astellas, AMGEN.

Arnaud Méjean : interventions Pfizer, Ferring, Ipsen, BMS.

Olivier Cussenot : Astellas, Astra, Janssen, Ipsen, Mylan.

Franck Bruyere : Janssen, Ipsen, GSK.

Xavier Rebillard : Janssen, Sanofi, Astellas, Ipsen, Ferring, VitaDX, Beckmann, Cepheid, Mylan.

Gilles Crehange : Ipsen, Astellas, Janssen, Sanofi, Bard.

Michel Soulié : AMGEN, Astellas, AstraZeneca, Ferring, GSK, Ipsen, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Sanofi.

Thierry Leuret : Janssen, Bayer, Ipsen, Astellas, AstraZeneca.

Alexandre Cochet : aucun.

Isabelle Brenot Rossi : 3A, Ipsen, Cyclopharma, Astellas, Sanofi, Janssen.

Autres : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/avancee> et [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd\\_700659/fr/declaration-publique-d-interets?portlet=sd\\_700659&text](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd_700659/fr/declaration-publique-d-interets?portlet=sd_700659&text).

## Références

- [1] Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer* 2014;110(6):1663-72.
- [2] Xu J, Lange EM, Lu L, Zheng SL, Wang Z, Thibodeau SN, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2013;132(1):5-14.
- [3] Nyberg T, Govindasami K, Leslie G, Dadaev T, Bancroft E, Ni Raghallaigh H, et al. Homeobox B13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk. *Eur Urol*. 2019;75(5):834-45.
- [4] Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljaded R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate* 2019;79(8):880-95.
- [5] Patel VL, Busch EL, Friebel TM, Cronin A, Leslie G, McGuffog L, et al. Association of Genomic Domains in BRCA1 and BRCA2 with Prostate Cancer Risk and Aggressiveness. *Cancer Res* 2020;80(3):624-38.
- [6] Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014;46(10):1103-9.
- [7] Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, Benlloch S, Ahmed M, Saunders EJ, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2018;50(7):928-36.
- [8] Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol* 2019;5(4):523-8.
- [9] Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443-53.
- [10] Carter HB, Helfand B, Mamawala M, Wu Y, Landis P, Yu H, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;75(5):743-9.
- [11] Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol* 2019;76(6):831-42.
- [12] Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical

- Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(5):479-505.
- [13] Tonon L, Fromont G, Boyault S, Thomas E, Ferrari A, Sertier AS, et al. Mutational Profile of Aggressive, Localised Prostate Cancer from African Caribbean Men Versus European Ancestry Men. *Eur Urol* 2019;75(1):11-5.
- [14] de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091-102.
- [15] Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol* 2019;5(4):471-8.
- [16] Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol* 2020;77(4):508-47.
- [17] Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E, et al. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31(5):650-8.
- [18] Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. *Prog Urol* 2015;25(9):536-42.
- [19] 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.
- [20] Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3457-62.
- [21] Brureau L, Emeville E, Helissey C, Thome JP, Multigner L, Blanchet P. Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Int J Cancer* 2020;146(3):657-63.
- [22] Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* 2015;15:913.
- [23] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013;36(2):132-9.
- [24] Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control* 2015;26(11):1603-16.
- [25] Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL Jr., Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(12):2936-42.
- [26] Lenfant L, Leon P, Cancel-Tassin G, Audouin M, Staerman F, Rouprêt M, et al. Testosterone replacement therapy (TRT) and prostate cancer: An updated systematic review with a focus on previous or active localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2020;38(8):661-70.
- [27] Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301(1):39-51.
- [28] Unger JM, Hershman DL, Till C, Tangen CM, Barlow WE, Ramsey SD, et al. Using Medicare Claims to Examine Long-term Prostate Cancer Risk of Finasteride in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(11):1208-15.
- [29] Wallerstedt A, Carlsson S, Steineck G, Thorsteinsdottir T, Hugosson J, Stranne J, et al. Patient and tumour-related factors for prediction of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Scand J Urol* 2013;47(4):272-81.
- [30] 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(13):1192-202.
- [31] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215-24.
- [32] Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD004720.
- [33] Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA* 2014;311(11):1143-9.
- [34] Ito K, Oki R, Sekine Y, Arai S, Miyazawa Y, Shibata Y, et al. Screening for prostate cancer: History, evidence, controversies and future perspectives toward individualized screening. *Int J Urol* 2019;26(10):956-70.
- [35] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384(9959):2027-35.
- [36] Booth N, Rissanen P, Tammela TLJ, Määttänen L, Taari K, Auvinen A. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(1):39-47.
- [37] Vasarainen H, Malmi H, Määttänen L, Ruutu M, Tammela TLJ, Taari K, et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol* 2013;52(8):1615-21.
- [38] Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367(7):595-605.
- [39] Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, Briganti A, Catto JWF, Chapple CR, et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol* 2019;76(2):142-50.
- [40] Mongiat-Artus P, Paillaud E, Albrand G, Caillet P, Neuzillet Y. [Evaluation of the elderly patient with cancer]. *Prog Urol* 2019;29(14):807-27.
- [41] Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75(4):390-8.
- [42] Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate* 2011;71(9):985-97.
- [43] Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76(1):43-51.
- [44] Lilja H, Ulmert D, Björk T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol* 2007;25(4):431-6.
- [45] Vickers AJ, Ulmert D, Sjöberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 2013;346:f2023.
- [46] Preston MA, Batista JL, Wilson KM, Carlsson SV, Gerke T, Sjöberg DD, et al. Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2705-11.
- [47] Kovac E, Carlsson SV, Lilja H, Hugosson J, Kattan MW, Holmberg E, et al. Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level With Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer

- Among Patients Aged 55 to 60 Years: A Secondary Analysis of a Cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(1):e1919284.
- [48] Heijnsdijk EAM, Gulati R, Tsoodikov A, Lange JM, Mariotto AB, Vickers AJ, et al. Lifetime benefits and harms of PSA-based risk screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(10):1013-20.
- [49] Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008;54(3):581-8.
- [50] Osses DF, Roobol MJ, Schoots IG. Prediction Medicine: Biomarkers, Risk Calculators and Magnetic Resonance Imaging as Risk Stratification Tools in Prostate Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci* 2019;20(7):1637.
- [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(1):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(1):159-66.
- [53] Schifffmann J, Grindei M, Tian Z, Yassin DJ, Steinwender T, Leyh-Bannurah SR, et al. Limitations of Elastography Based Prostate Biopsy. *J Urol* 2016;195(6):1731-6.
- [54] Lughezzani G, Saita A, Lazzeri M, Paciotti M, Maffei D, Lista G, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2019;2(3):329-32.
- [55] Klotz L. Can high resolution micro-ultrasound replace MRI in the diagnosis of prostate cancer? *Eur Urol Focus* 2020;6(2):419-23.
- [56] Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019;76(3):340-51.
- [57] Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4(4):CD012663.
- [58] Mazaheri Y, Hricak H, Fine SW, Akin O, Shukla-Dave A, Ishill NM, et al. Prostate tumor volume measurement with combined T2-weighted imaging and diffusion-weighted MR: correlation with pathologic tumor volume. *Radiology* 2009;252(2):449-57.
- [59] Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Yamashita T, Egashira N, et al. Prostate cancer: relationships between postbiopsy hemorrhage and tumor detectability at MR diagnosis. *Radiology* 2008;248(2):531-9.
- [60] Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 2011;258(2):488-95.
- [61] Kasivisvanathan V, Emberton M, Moore CM. MRI-Targeted Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;379(6):589-90.
- [62] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767-77.
- [63] Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):100-9.
- [64] van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 2019;75(4):570-8.
- [65] Bruyère F, d'Arcier BF, Boutin JM, Haillot O. Is urine culture routinely necessary before prostate biopsy? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(3):260-2.
- [66] Godier A, Garrigue D, Lasne D, Fontana P, Bonhomme F, Collet JP, et al. Management of antiplatelet therapy for non-elective invasive procedures or bleeding complications: Proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112(3):199-216.
- [67] Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85(6):682-5.
- [68] Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology* 2017;104:11-21.
- [69] Johansen TEB, Zahl PH, Baco E, Bartoletti R, Bonkat G, Bruyère F, et al. Antibiotic resistance, hospitalizations, and mortality related to prostate biopsy: first report from the Norwegian Patient Registry. *World J Urol* 2020;38(1):17-26.
- [70] Elshal AM, Atwa AM, El-Nahas AR, El-Ghar MA, Gaber A, Elsayy E, et al. Chemoprophylaxis during transrectal prostate needle biopsy: critical analysis through randomized clinical trial. *World J Urol* 2018;36(11):1845-52.
- [71] Kasivisvanathan V, Dufour R, Moore CM, Ahmed HU, Abd-Alazeez M, Charman SC, et al. Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol* 2013;189(3):860-6.
- [72] Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, Jameson C, Punwani S, Moore C, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):311-7.
- [73] Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):31.
- [74] Ploussard G, Beauval JB, Renard-Penna R, Lesourd M, Manceau C, Almeras C, et al. Assessment of the Minimal Targeted Biopsy Core Number per MRI Lesion for Improving Prostate Cancer Grading Prediction. *J Clin Med* 2020;9(1):225.
- [75] Lu AJ, Syed JS, Ghabili K, Hsiang WR, Nguyen KA, Leapman MS, et al. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. *Eur Urol* 2019;76(1):14-7.
- [76] Leyh-Bannurah SR, Kachanov M, Beyersdorff D, Tian Z, Karakiewicz PI, Tilki D, et al. Minimum Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy Cores Needed for Prostate Cancer Detection: Multivariable Retrospective, Lesion Based Analyses of Patients Treated with Radical Prostatectomy. *J Urol* 2020;203(2):299-303.
- [77] Lee DJ, Recabal P, Sjöberg DD, Thong A, Lee JK, Eastham JA, et al. Comparative Effectiveness of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Software and Visual Targeting: a Prospective Study. *J Urol* 2016;196(3):697-702.
- [78] Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268(2):461-9.
- [79] Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic

- resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014;66(2):343-51.
- [80] Fütterer JJ, Moche M, Busse H, Yakar D. In-Bore MR-Guided Biopsy Systems and Utility of PI-RADS. *Top Magn Reson Imaging* 2016;25(3):119-23.
- [81] Schimmöller L, Blondin D, Arsov C, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, et al. MRI-Guided In-Bore Biopsy: Differences Between Prostate Cancer Detection and Localization in Primary and Secondary Biopsy Settings. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206(1):92-9.
- [82] Ong WL, Weerakoon M, Huang S, Paul E, Lawrentschuk N, Frydenberg M, et al. Transperineal biopsy prostate cancer detection in first biopsy and repeat biopsy after negative transrectal ultrasound-guided biopsy: the Victorian Transperineal Biopsy Collaboration experience. *BJU Int* 2015;116(4):568-76.
- [83] Bruyère F, Malavaud S, Bertrand P, Decock A, Cariou G, Doublet JD, et al. Probiotate: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *J Urol* 2015;193(1):145-50.
- [84] Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64(6):876-92.
- [85] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244-52.
- [86] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016;69(3):428-35.
- [87] Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol* 2018;31(S1):S47-63.
- [88] van Leenders G, Kweldam CF, Hollemans E, Kummerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, et al. Improved Prostate Cancer Biopsy Grading by Incorporation of Invasive Cribriform and Intraductal Carcinoma in the 2014 Grade Groups. *Eur Urol* 2020;77(2):191-8.
- [89] Karram S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI. Should intervening benign tissue be included in the measurement of discontinuous foci of cancer on prostate needle biopsy? Correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Surg Pathol* 2011;35(9):1351-5.
- [90] Montironi R, Zhou M, Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Features and Prognostic Significance of Intraductal Carcinoma of the Prostate. *Eur Urol Oncol* 2018;1(1):21-8.
- [91] Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2018;31(S1):S71-9.
- [92] Gordetsky JB, Schultz L, Porter KK, Nix JW, Thomas JV, Del Carmen Rodriguez Pena M, et al. Defining the optimal method for reporting prostate cancer grade and tumor extent on magnetic resonance/ultrasound fusion-targeted biopsies. *Hum Pathol* 2018;76:68-75.
- [93] Samarasinghe H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 2011;24(1):6-15.
- [94] van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2011;24(1):16-25.
- [95] Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 2011;24(1):26-38.
- [96] Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol* 2011;24(1):48-57.
- [97] Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol* 2011;24(1):39-47.
- [98] Evans AJ, Ryan P, Van derKwast T. Treatment effects in the prostate including those associated with traditional and emerging therapies. *Adv Anat Pathol* 2011;18(4):281-93.
- [99] Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(18):1375-83.
- [100] Bostwick DG, Meiers I. Diagnosis of prostatic carcinoma after therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(3):360-71.
- [101] Mahal BA, Yang DD, Wang NQ, Alshalfalfa M, Davicioni E, Choerung V, et al. Clinical and Genomic Characterization of Low-Prostate-specific Antigen, High-grade Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018;74(2):146-54.
- [102] Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol* 2020;77(2):180-8.
- [103] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer]. *Prog Urol*. 2018;28:R81-132.
- [104] 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 Int* 2013;111(1):22-9.
- [105] Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kolmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64(6):895-902.
- [106] Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Roumiguié M, et al. The Key Combined Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging, and Magnetic Resonance Imaging-targeted and Concomitant Systematic Biopsies for the Prediction of Adverse Pathological Features in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2020;77(6):733-41.
- [107] de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(2):233-45.
- [108] Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845-52.
- [109] Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005;237(2):541-9.
- [110] Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol* 2012;22(10):2201-10.
- [111] Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232(1):133-9.



- [112] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61(3):480-7.
- [113] Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol* 2019;75(3):506-14.
- [114] Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63(4):387-95.
- [115] Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;63(6):1040-8.
- [116] Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kübler H, Maurer T, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(4):694-701.
- [117] Pinaquy JB, De Clermont-Galleran H, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E, et al. Comparative effectiveness of [(18)F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate* 2015;75(3):323-31.
- [118] Vag T, Heck MM, Beer AJ, Souvatzoglou M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and 11C-choline PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24(8):1821-6.
- [119] Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. <sup>68</sup>Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol* 2018;36(4):519-27.
- [120] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2016;195(5):1436-43.
- [121] Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(6):926-37.
- [122] Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, et al. New Clinical Indications for (18)F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2016;70(1):161-75.
- [123] Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, Beck TI, Reichel K, Krönig M, et al. Detection Rate of (18)F-Choline PET/CT and (68)Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT for Prostate Cancer Lymph Node Metastases with Direct Link from PET to Histopathology: Dependence on the Size of Tumor Deposits in Lymph Nodes. *J Nucl Med* 2019;60(7):971-7.
- [124] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395(10231):1208-16.
- [125] Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(2):212-9.
- [126] Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63(3):450-8.
- [127] 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 pre-operative tumor characteristics. *Int J Urol* 2014;21(1):58-63.
- [128] Lecouvet FE, Simon M, Tombal B, Jamart J, Vande Berg BC, Simoni P. Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). *Eur Radiol* 2010;20(12):2973-82.
- [129] Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol* 2010;39(4):333-43.
- [130] Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43(11):1503-13.
- [131] Poulsen MH, Petersen H, Hoiland-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18)F] choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18)F]NaF PET/CT. *BJU Int* 2014;114(6):818-23.
- [132] Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(12):2114-21.
- [133] Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer-A Comparison between (99m)Tc-Bone-Scintigraphy and [(68)Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017;10(3):68.
- [134] Sachpekidis C, Baumer P, Kopka K, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Kopp-Schneider A, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(6):904-12.
- [135] Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA-11 and (11)C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(1):92-101.
- [136] Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1335-41.
- [137] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018;379(24):2319-29.
- [138] Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol* 2020;77(6):713-24.
- [139] Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1425-37.
- [140] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415-24.
- [141] Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol* 2020;77(3):320-30.

- [142] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124-37.
- [143] Luzzago S, de Cobelli O, Cozzi G, Peveri G, Bagnardi V, Catellani M, et al. A novel nomogram to identify candidates for active surveillance amongst patients with International Society of Urological Pathology (ISUP) Grade Group (GG) 1 or ISUP GG2 prostate cancer, according to multiparametric magnetic resonance imaging findings. *BJU Int* 2020;126(1):104-13.
- [144] Ploussard G, Beauval JB, Lesourd M, Almeras C, Assoun J, Aziza R, et al. Impact of MRI and Targeted Biopsies on Eligibility and Disease Reclassification in MRI-positive Candidates for Active Surveillance on Systematic Biopsies. *Urology* 2020;137:126-32.
- [145] Amin A, Scheltema MJ, Shnier R, Blazevski A, Moses D, Cusick T, et al. The Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance (MRIAS) Trial: Use of Baseline Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Saturation Biopsy to Reduce the Frequency of Surveillance Prostate Biopsies. *J Urol* 2020;203(5):910-7.
- [146] Osses DF, Drost FH, Verbeek JFM, Luiting HB, van Leenders G, Bangma CH, et al. Prostate cancer upgrading with serial prostate MRI scans and repeat biopsy in men on active surveillance: are confirmatory biopsies still necessary? *BJU Int* 2020;126(1):124-32.
- [147] Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol* 2017;71(4):648-55.
- [148] Klotz L, Pond G, Loblaw A, Sugar L, Moussa M, Berman D, et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up. *Eur Urol* 2020;77(3):311-7.
- [149] Bratt O, Holmberg E, Andren O, Carlsson S, Drevin L, Johansson E, et al. The Value of an Extensive Transrectal Repeat Biopsy with Anterior Sampling in Men on Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: A Comparison from the Randomised Study of Active Monitoring in Sweden (SAMS). *Eur Urol* 2019;76(4):461-6.
- [150] Lam TBL, MacLennan S, Willemsse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 2019;76(6):790-813.
- [151] 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(16):2185-90.
- [152] Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. *Eur Urol* 2020;77(6):675-82.
- [153] 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. *Ir J Med Sci* 2014;183(3):377-82.
- [154] Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisshah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64(6):981-7.
- [155] Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J* 2015;9(5-6):171-8.
- [156] Jain S, Loblaw A, Vesprini D, Zhang L, Kattan MW, Mamedov A, et al. Gleason Upgrading with Time in a Large Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *J Urol* 2015;194(1):79-84.
- [157] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(3):272-7.
- [158] 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 Uro*. 2013;63(4):597-603.
- [159] Preston MA, Feldman AS, Coen JJ, McDougal WS, Smith MR, Paly JJ, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: Need for intervention and survival at 10 years. *Urol Oncol* 2015;33(9):383.e9-16.
- [160] 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 S25.
- [161] 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 randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63(1):101-7.
- [162] 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(2):233-8.
- [163] Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, Perez N, Shinohara K, Carroll PR. Immediate Versus Delayed Radical Prostatectomy: Updated Outcomes Following Active Surveillance of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68(3):458-63.
- [164] van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, Aus G, Pihl CG, Wolters T, et al. Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer* 2010;116(5):1281-90.
- [165] Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(5):355-7.
- [166] Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1112-20.
- [167] Parsons JK, Pierce JP, Mohler J, Paskett E, Jung SH, Humphrey P, et al. A randomized trial of diet in men with early stage prostate cancer on active surveillance: rationale and design of the Men's Eating and Living (MEAL) Study (CALGB 70807 [Alliance]). *Contemp Clin Trials* 2014;38(2):198-203.
- [168] Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, Aaron L, Eure G, Nandy I, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9821):1103-11.
- [169] 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.
- [170] 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(1):68-91.
- [171] Beauval JB, Mazerolles M, Salomon L, Soulie M. [Preoperative assessment of patient candidate to prostate cancer surgery]. *Prog Urol* 2015;25(15):947-65.
- [172] 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(10):932-42.
- [173] 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(6):920-8.
- [174] Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the

- relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012;16(41):1-313.
- [175] Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388(10049):1057-66.
- [176] Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1419-26.
- [177] Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(2):133-9.
- [178] Cheng L, Slezak J, Bergstrahl EJ, Myers RP, Zincke H, Bostwick DG. Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2000;18(15):2862-8.
- [179] Park BH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Lee HM, Choi HY, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2014;192(1):82-8.
- [180] Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, Robinson BD, Shevchuk MM, Durand M, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int* 2011;108(6 Pt 2):984-92.
- [181] Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, Nogueira L, Vora KC, Eastham JA, et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57(3):371-86.
- [182] Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55(5):1037-63.
- [183] Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(5):436-45.
- [184] Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdóttir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* 2015;68(2):216-25.
- [185] Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19(8):1051-60.
- [186] Salomon L, Rozet F, Soulié M. [Surgery of prostate cancer: Technical principles and perioperative complications]. *Prog Urol* 2015;25(15):966-98.
- [187] Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(1):29-37.
- [188] Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol* 2007;178(1):120-4.
- [189] Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014;92(3):300-5.
- [190] Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007;69(1):147-51.
- [191] 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(26):4300-5.
- [192] Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(5):1006-13.
- [193] Soulie M, Salomon L. [Oncological outcomes of prostate cancer surgery]. *Prog Urol* 2015;25(15):1010-27.
- [194] Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(1):1-15.
- [195] Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzebec P, Fromont G, et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. *Prog Urol* 2013;23(6):378-85.
- [196] Goy BW, Burchette R, Soper MS, Chang T, Cosmatos HA. Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients With Intermediate-risk Prostate Cancer. *Urology* 2020;136:180-9.
- [197] Merrick GS, Tennant A, Wallner KE, Galbreath R, Butler WM, Fiano R, et al. Does supplemental external beam radiation therapy impact urinary, bowel, and erectile function following permanent prostate brachytherapy?: results of two prospective randomized trials. *J Contemp Brachytherapy* 2017;9(5):403-9.
- [198] Tom MC, Reddy CA, Smile TD, Zhang RX, Ciezki JP, Stephans KL, et al. Validation of the NCCN prostate cancer favorable- and unfavorable-intermediate risk groups among men treated with I-125 low dose rate brachytherapy monotherapy. *Brachytherapy* 2020;19(1):43-50.
- [199] Frank SJ, Pugh TJ, Blanchard P, Mahmood U, Graber WJ, Kudchadker RJ, et al. Prospective Phase 2 Trial of Permanent Seed Implantation Prostate Brachytherapy for Intermediate-Risk Localized Prostate Cancer: Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(2):374-82.
- [200] Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, Huang LC, Conwill R, Laviana AA, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA* 2020;323(2):149-63.
- [201] Mendez LC, Ravi A, Chung H, Tseng CL, Wronski M, Paudel M, et al. Pattern of relapse and dose received by the recurrent intraprostatic nodule in low- to intermediate-risk prostate cancer treated with single fraction 19 Gy high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2018;17(2):291-7.
- [202] Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, Lin J, Mazumdar M. Brachytherapy-Based Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated With Similar Survival in High-Risk Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(12):1192-8.
- [203] Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, et al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *JAMA* 2018;319(9):896-905.
- [204] Kee DLC, Gal J, Falk AT, Schiappa R, Chand ME, Gautier M, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2018;70:265-71.
- [205] Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing

- a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):275-85.
- [206] Rodda S, Morris WJ, Hamm J, Duncan G. ASCENDE-RT: An Analysis of Health-Related Quality of Life for a Randomized Trial Comparing Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost With Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(3):581-9.
- [207] King MT, Yang DD, Muralidhar V, Mahal B, Butler S, Devlin PM, et al. A comparative analysis of overall survival between high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy boosts for unfavourable-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2019;18(2):186-91.
- [208] Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol* 2016;34(15):1748-56.
- [209] Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):320-7.
- [210] Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3860-8.
- [211] Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1061-9.
- [212] Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1884-90.
- [213] 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(8):1047-60.
- [214] Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1061-9.
- [215] Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2325-32.
- [216] Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):464-74.
- [217] Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1605-16.
- [218] Langrand-Escure J, de Crevoisier R, Llagostera C, Créhange G, Delaroche G, Lafond C, et al. Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: The French genito-urinary group (GETUG) recommendations. *Cancer Radiother* 2018;22(2):193-8.
- [219] Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10196):385-95.
- [220] 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(8):1047-60.
- [221] Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1425-37.
- [222] Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2014;65(5):907-14.
- [223] Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, Bründl J, Koch D, Wieland WF, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(3):322-9.
- [224] Thüroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol* 2013;190(2):702-10.
- [225] Boutier R, Girouin N, Cheikh AB, Belot A, Rabilloud M, Gelet A, et al. Location of residual cancer after transrectal high-intensity focused ultrasound ablation for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2011;108(11):1776-81.
- [226] Uchida T, Tomonaga T, Kim H, Nakano M, Shoji S, Nagata Y, et al. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2015;193(1):103-10.
- [227] Rouget B, Capon G, Bernhard JC, Robert G, Ballanger P, Pierquet G, et al. Huit ans d'expérience dans le traitement du cancer de prostate par HIFU, résultats oncologiques et fonctionnels [Eight years of experience with HIFU for prostate cancer: Oncological and functional results]. *Prog Urol* 2016;26(1):50-7.
- [228] Aoun F, Limani K, Peltier A, Marcellis 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.
- [229] Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(49):1-490.
- [230] Dosanjh A, Harvey P, Baldwin S, Mintz H, Evison F, Gallier S, et al. High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A National Cohort Study Focusing on the Development of Stricture and Fistulae. *Eur Urol Focus* 2020;S2405-4569(19)30355-4.
- [231] Mohammed A, Miller S, Douglas-Moore J, Miller M. Cryotherapy and its applications in the management of urologic malignancies: a review of its use in prostate and renal cancers. *Urol Oncol* 2014;32(1):39.e19-27.
- [232] 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(3):515-8.
- [233] Elshafei A, Kovac E, Dhar N, Levy D, Polascik T, Mouraviev V, et al. A pretreatment nomogram for prediction of biochemical failure after primary cryoablation of the prostate. *Prostate* 2015;75(13):1447-53.
- [234] Levy DA, Pisters LL, Jones JS. Primary cryoablation nadir prostate specific antigen and biochemical failure. *J Urol* 2009;182(3):931-7.
- [235] Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, Reddy B, Coles B, Dahm P. Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5(5):CD005010.
- [236] 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(1):328-34.

- [237] Langenhuijsen JF, Broers EM, Vergunst H. Cryosurgery for prostate cancer: an update on clinical results of modern cryotechnology. *Eur Urol* 2009;55(1):76-86.
- [238] Kleinclaus F, Frontczak A, Balssa L, Lebdaï S, Azzouzi R. [Vascular targeted photodynamic therapy in low-risk prostate cancer. A literature review]. *Prog Urol* 2019;29(8-9):393-401.
- [239] van Luijckelaar A, Greenwood BM, Ahmed HU, Barqawi AB, Barret E, Bomers JGR, et al. Focal laser ablation as clinical treatment of prostate cancer: report from a Delphi consensus project. *World J Urol* 2019;37(10):2147-53.
- [240] Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urol Oncol* 2013;31(2):155-67.
- [241] Blazevski A, Scheltema MJ, Amin A, Thompson JE, Lawrentschuk N, Stricker PD. Irreversible electroporation (IRE): a narrative review of the development of IRE from the laboratory to a prostate cancer treatment. *BJU Int* 2020;125(3):369-78.
- [242] Liu W, Laitinen S, Khan S, Vihinen M, Kowalski J, Yu G, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2009;15(5):559-65.
- [243] 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(11):4918-22.
- [244] Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdäie B, Hadaschik BA, Marks LS, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015;68(1):8-19.
- [245] van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol* 2018;74(1):84-91.
- [246] Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, Barret E, Coleman JA, Dominguez-Escrig J, et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):294-9.
- [247] Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, Barret E, Berge V, Bott S, et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes--a report from a consensus meeting. *Eur Urol* 2015;67(4):771-7.
- [248] van den Bos W, Muller BG, Ahmed H, Bangma CH, Barret E, Crouzet S, et al. Focal therapy in prostate cancer: international multidisciplinary consensus on trial design. *Eur Urol* 2014;65(6):1078-83.
- [249] Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, Sanchez-Salas R, Galiano M, Rozet F, et al. Focal High-intensity Focused Ultrasound Targeted Hemiblation for Unilateral Prostate Cancer: A Prospective Evaluation of Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol* 2016;69(2):214-20.
- [250] Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, et al. Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiblation Study of 111 Patients. *Eur Urol* 2017;71(2):267-73.
- [251] Guillaumier S, Peters M, Arya M, Afzal N, Charman S, Dudderidge T, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018;74(4):422-29.
- [252] Lovegrove CE, Peters M, Guillaumier S, Arya M, Afzal N, Dudderidge T, et al. Evaluation of functional outcomes after a second focal high-intensity focused ultrasonography (HIFU) procedure in men with primary localized, non-metastatic prostate cancer: results from the HIFU Evaluation and Assessment of Treatment (HEAT) registry. *BJU Int* 2020.
- [253] Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int* 2012;109(11):1648-54.
- [254] Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclaus F, van der Poel HG, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):181-91.
- [255] Marconi L, Stonier T, Tourinho-Barbosa R, Moore C, Ahmed HU, Cathelineau X, et al. Robot-assisted Radical Prostatectomy After Focal Therapy: Oncological, Functional Outcomes and Predictors of Recurrence. *Eur Urol* 2019;76(1):27-30.
- [256] Gaur S, Turkbey B. Prostate MR Imaging for Posttreatment Evaluation and Recurrence. *Urol Clin North Am* 2018;45(3):467-79.
- [257] Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, Weir S, McCartan N, Hindley RG, et al. Focal Ablation Targeted to the Index Lesion in Multifocal Localised Prostate Cancer: a Prospective Development Study. *Eur Urol* 2015;68(6):927-36.
- [258] Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S, Koch D, Baumunk D, Kuru T, et al. Prospective Multicenter Phase II Study on Focal Therapy (Hemiblation) of the Prostate with High Intensity Focused Ultrasound. *J Urol* 2018;199(4):983-89.
- [259] Johnston MJ, Emara A, Noureldin M, Bott S, Hindley RG. Focal High-intensity Focussed Ultrasound Partial Gland Ablation for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Report of Medium-term Outcomes From a Single-center in the United Kingdom. *Urology* 2019;133:175-81.
- [260] Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, Giganti F, Arya M, Hindley RG, et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int* 2019;124(3):431-40.
- [261] Shah TT, Peters M, Eldred-Evans D, Miah S, Yap T, Faure-Walker NA, et al. Early-Medium-Term Outcomes of Primary Focal Cryotherapy to Treat Nonmetastatic Clinically Significant Prostate Cancer from a Prospective Multicentre Registry. *Eur Urol* 2019;76(1):98-105.
- [262] Maenhout M, Peters M, Moerland MA, Meijer RP, van den Bosch M, Frank SJ, et al. MRI guided focal HDR brachytherapy for localized prostate cancer: Toxicity, biochemical outcome and quality of life. *Radiother Oncol* 2018;129(3):554-60.
- [263] Peters M, van Son MJ, Moerland MA, Kerkmeijer LGW, Eppinga WSC, Meijer RP, et al. MRI-Guided Ultrafocal HDR Brachytherapy for Localized Prostate Cancer: Median 4-Year Results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(5):1045-53.
- [264] King MT, Nguyen PL, Boldbaatar N, Tempany CM, Cormack RA, Beard CJ, et al. Long-term outcomes of partial prostate treatment with magnetic resonance imaging-guided brachytherapy for patients with favorable-risk prostate cancer. *Cancer* 2018;124(17):3528-35.
- [265] Eggener SE, Yousuf A, Watson S, Wang S, Oto A. Phase II Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Guided Focal Laser Ablation of Prostate Cancer. *J Urol* 2016;196(6):1670-5.
- [266] van den Bos W, Scheltema MJ, Siriwardana AR, Kalsbeek AMF, Thompson JE, Ting F, et al. Focal irreversible electroporation as primary treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2018;121(5):716-24.
- [267] Blazevski A, Scheltema MJ, Yuen B, Masand N, Nguyen TV, Delprado W, et al. Oncological and Quality-of-life Outcomes Following Focal Irreversible Electroporation as Primary Treatment for Localised Prostate Cancer: A Biopsy-monitored Prospective Cohort. *Eur Urol Oncol* 2020 Jun;3(3):283-290.
- [268] Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56(6):2021-4.
- [269] Morote J, Planas J, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2009;103(3):332-5.
- [270] Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988;61(2):143-5.

- [271] Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566-77.
- [272] Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58:5-9.
- [273] Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, et al. 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(3):889-97.
- [274] Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(23):2187-96.
- [275] Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD009266.
- [276] Bourke L, Boorjian SA, Briganti A, Klotz L, Mucci L, Resnick MJ, et al. Survivorship and improving quality of life in men with prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(3):374-83.
- [277] Bourke L, Smith D, Steed L, Hooper R, Carter A, Catto J, et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(4):693-703.
- [278] Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, Hauke RJ, Hoffman KE, Kungel TM, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2015;33(9):1078-85.
- [279] 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(2):147-54.
- [280] Mottet N, Prayer-Galetti T, Hammerer P, Kattan MW, Tunn U. Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(1):20-7.
- [281] Galvão DA, Taaffe DR, 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(2):340-7.
- [282] Clément JP, Marchan F, Boyon D, Monti P, Léger JM, Derouesné C. Utilization of the Draw a Person Test in the elderly. *Int Psychogeriatr* 1996;8(3):349-64.
- [283] Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(10):1451-4.
- [284] Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006;106(3):581-8.
- [285] Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3313-8.
- [286] Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation* 2016;133(5):537-41.
- [287] Briot K, Paccou J, Beuzebec P, Bonneterre J, Bouvard B, Confavreux CB, et al. French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation. *Joint Bone Spine* 2019;86(1):21-8.
- [288] Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-68.
- [289] James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77.
- [290] Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
- [291] Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397-406.
- [292] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-23.
- [293] Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738-46.
- [294] Benesova M, Schafer M, Bauder-Wust U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2015;56(6):914-20.
- [295] Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Essler M, Biersack HJ. PSMA-Based Theranostics: A Step-by-Step Practical Approach to Diagnosis and Therapy for mCRPC Patients. *Semin Nucl Med* 2020;50(1):98-109.
- [296] Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA-ligands (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(12):2536-44.
- [297] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(6):825-33.
- [298] Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schafers M, Essler M, et al. German Multicenter Study Investigating <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017;58(1):85-90.
- [299] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, et al. Targeted alpha-Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control. *J Nucl Med* 2018;59(5):795-802.
- [300] Barber TW, Singh A, Kulkarni HR, Niepsch K, Billah B, Baum RP. Clinical Outcomes of <sup>177</sup>Lu-PSMA Radioligand Therapy in Earlier and Later Phases of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Grouped by Previous Taxane Chemotherapy. *J Nucl Med* 2019;60(7):955-62.
- [301] 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(5):411-22.
- [302] 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(7):700-12.

- [303] Keane FK, Chen M-H, Zhang D, Loffredo MJ, Kantoff PW, Renshaw AA, et al. The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer* 2014;120(12):1787-93.
- [304] Dall'Era MA, Klotz L. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(1):1-6.
- [305] Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol* 2016;196(6):1651-58.
- [306] Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173(6):1938-42.
- [307] Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(4):788-93.
- [308] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff PW. Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA* 2015;314(12):1291-3.
- [309] Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365(2):107-18.
- [310] Dubray B, Salleron J, Guerif S, Le Prise E, Reynaud-Bougnoix A, Hannoun-Levi J, et al. Does short-term androgen depletion add to high dose radiotherapy (80 Gy) in localized intermediate risk prostate cancer? Final analysis of GETUG 14 randomized trial. *J Clin Oncol* 2016;34:5021.
- [311] Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2015;67(1):157-64.
- [312] Stenmark MH, Blas K, Halverson S, Sandler HM, Feng FY, Hamstra DA. Continued benefit to androgen deprivation therapy for prostate cancer patients treated with dose-escalated radiation therapy across multiple definitions of high-risk disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e335-44.
- [313] Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066-73.
- [314] Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2137-43.
- [315] Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2143-50.
- [316] 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;70(4):684-91.
- [317] Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):267-81.
- [318] Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vass S, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol* 2018;74(4):432-41.
- [319] 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(13):2883-91.
- [320] Petrelli F, Vavassori I, Coiu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(4):215-24.
- [321] Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):787-94.
- [322] Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1159-68.
- [323] 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;70(4):684-91.
- [324] Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinier V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62(2):213-9.
- [325] Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2019;2(3):294-301.
- [326] Seisen T, Vetterlein MW, Karabon P, Jindal T, Sood A, Nocera L, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol* 2018;73(3):452-61.
- [327] James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol* 2016;2(3):348-57.
- [328] Sarkar RR, Bryant AK, Parsons JK, Ryan ST, Karim Kader A, Kane CJ, et al. Association between Radical Prostatectomy and Survival in Men with Clinically Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2019;2(5):584-8.
- [329] James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338-51.
- [330] Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110(9):1262-9.
- [331] Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51(5):1175-84.
- [332] Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009;104(8):1058-62.
- [333] Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen

- velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43(5):649-59.
- [334] Renard-Penna R, Michaud L, Cormier L, Bastide C, Beuzebec P, Fromont G, et al. [Imagery of treated prostate cancer]. *Prog Urol* 2015;25(3):128-37.
- [335] Emmett L, Metser U, Bauman G, Hicks RJ, Weickhardt A, Davis ID, et al. Prospective, Multisite, International Comparison of <sup>18</sup>F-Fluoromethylcholine PET/CT, Multiparametric MRI, and <sup>68</sup>Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Men with High-Risk Features and Biochemical Failure After Radical Prostatectomy: Clinical Performance and Patient Outcomes. *J Nucl Med* 2019;60(6):794-800.
- [336] Metser U, Chua S, Ho B, Punwani S, Johnston E, Pouliot F, et al. The Contribution of Multiparametric Pelvic and Whole-Body MRI to Interpretation of <sup>18</sup>F-Fluoromethylcholine or <sup>68</sup>Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Patients with Biochemical Failure After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2019;60(9):1253-8.
- [337] Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013;38(5):305-14.
- [338] Tan N, Bavadian N, Calais J, Oyoyo U, Kim J, Turkbey IB, et al. Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2019;202(2):231-40.
- [339] Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. <sup>18</sup>F-fluciclovine PET-CT and <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1286-94.
- [340] Rousseau E, Wilson D, Lacroix-Poisson F, Krauze A, Chi K, Gleave M, et al. A Prospective Study on <sup>18</sup>F-DCFPyL PSMA PET/CT Imaging in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2019;60(11):1587-93.
- [341] 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(3):956-62.
- [342] Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380(9858):2018-27.
- [343] Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66(2):243-50.
- [344] Vale CL, Brihoum M, Chabaud S, Cook A, Fisher D, Forcat S, et al. Adjuvant or salvage radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer? A prospectively planned aggregate data meta-analysis. *Ann Oncol* 2019;30(5):883.
- [345] Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):9-17.
- [346] Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472-9.
- [347] Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009;55(2):261-70.
- [348] Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57(5):754-61.
- [349] Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3939-47.
- [350] Guo L, Zhu Z, Zhang X. Adding radiotherapy to androgen deprivation therapy in men with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(10):e19153.
- [351] Ploussard G, de la Taille A, Terry S, Allory Y, Ouzaid I, Vacherot F, et al. Detailed biopsy pathologic features as predictive factors for initial reclassification in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Urol Oncol* 2013;31(7):1060-6.
- [352] Rogers CG, Khan MA, Craig Miller M, Veltri RW, Partin AW. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2004;101(11):2549-56.
- [353] 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(2):559-63.
- [354] Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Does benign prostatic tissue contribute to measurable PSA levels after radical prostatectomy? *Urology* 2009;74(1):167-70.
- [355] Ploussard G, Staerman F, Pierrelveclin J, Larue S, Villers A, Ouzzane A, et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. *World J Urol* 2014;32(5):1331-8.
- [356] Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2019;75(6):967-87.
- [357] Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65(6):1034-43.
- [358] Yokomizo A, Wakabayashi M, Satoh T, Hashine K, Inoue T, Fujimoto K, et al. Salvage Radiotherapy Versus Hormone Therapy for Prostate-specific Antigen Failure After Radical Prostatectomy: A Randomised, Multicentre, Open-label, Phase 3 Trial (JCOG0401). *Eur Urol* 2020;77(6):689-98.
- [359] Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Holscher T, Gut P, et al. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4158-66.
- [360] Ramey SJ, Agrawal S, Abramowitz MC, Moghanaki D, Pisansky TM, Efstathiou JA, et al. Multi-institutional Evaluation of Elective Nodal Irradiation and/or Androgen Deprivation Therapy with Postprostatectomy Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018;74(1):99-106.
- [361] Carrie C, Hasbani A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):747-56.
- [362] Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange JL, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16):



- a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1740-49.
- [363] Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;376(5):417-28.
- [364] Dess RT, Sun Y, Jackson WC, Jairath NK, Kishan AU, Wallington DG, et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(5):735-43.
- [365] Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, Efstathiou JA, Pisansky TM, Michalski JM, et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016;34(30):3648-54.
- [366] Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61(5):961-71.
- [367] Hennequin C, Hannoun-Levi JM, Rozet F. Management of local relapse after prostate cancer radiotherapy: Surgery or radiotherapy? *Cancer Radiother* 2017;21(6-7):433-6.
- [368] Peters M, Maenhout M, van der Voort van Zyp JRN, Moerland MA, Moman MR, Steuten LM, et al. Focal salvage iodine-125 brachytherapy for prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a retrospective study regarding toxicity, biochemical outcome and quality of life. *Radiother Oncol* 2014;112(1):77-82.
- [369] Pasquier D, Le Deley MC, Tresch E, Cormier L, Duterque M, Nenau S, et al. GETUG-AFU 31: a phase I/II multicentre study evaluating the safety and efficacy of salvage stereotactic radiation in patients with intraprostatic tumour recurrence after external radiation therapy-study protocol. *BMJ Open* 2019;9(8):e026666.
- [370] Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, Poissonnier L, Pasticier G, Rouviere O, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. *Radiother Oncol* 2012;105(2):198-202.
- [371] Siddiqui KM, Billia M, Williams A, Alzahrani A, Chin JL. Comparative morbidity of ablative energy-based salvage treatments for radio-recurrent prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2015;9(9-10):325-9.
- [372] Bahn DK, Lee F, Silverman P, Bahn E, Badalament R, Kumar A, et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. *Clin Prostate Cancer* 2003;2(2):111-4.
- [373] Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol* 2012;61(6):1204-11.
- [374] Williams AK, Martinez CH, Lu C, Ng CK, Pautler SE, Chin JL. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60(3):405-10.
- [375] Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):727-37.
- [376] van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WK, Stewart F, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol* 2016;69(5):802-20.
- [377] Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(10):895-903.
- [378] Kim CK, Park BK, Lee HM, Kim SS, Kim E. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(5):1180-6.
- [379] Lotte R, Lafourcade A, Mozer P, Conort P, Barret E, Comperat E, et al. Multiparametric MRI for Suspected Recurrent Prostate Cancer after HIFU: Is DCE still needed? *Eur Radiol* 2018;28(9):3760-9.
- [380] Scheltema MJ, Tay KJ, Postema AW, de Bruin DM, Feller J, Futterer JJ, et al. Utilization of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in clinical practice and focal therapy: report from a Delphi consensus project. *World J Urol* 2017;35(5):695-701.
- [381] Muller BG, van den Bos W, Brausi M, Futterer JJ, Ghai S, Pinto PA, et al. Follow-up modalities in focal therapy for prostate cancer: results from a Delphi consensus project. *World J Urol* 2015;33(10):1503-9.
- [382] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand and <sup>18</sup>F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11-20.
- [383] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of <sup>18</sup>F-Fluoromethylcholine Versus <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med* 2015;56(8):1185-90.
- [384] Ploussard G, Almeras C, Briganti A, Giannarini G, Hennequin C, Ost P, et al. Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *J Urol* 2015;194(4):983-8.
- [385] Vaugier L, Palpacuer C, Rio E, Goineau A, Pasquier D, Buthaud X, et al. Early Toxicity of a Phase 2 Trial of Combined Salvage Radiation Therapy and Hormone Therapy in Oligometastatic Pelvic Node Relapses of Prostate Cancer (OLIGOPELVIS GETUG P07). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):1061-7.
- [386] Lepinoy A, Silva YE, Martin E, Bertaut A, Quivrin M, Aubignac L, et al. Salvage extended field or involved field nodal irradiation in <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT oligorecurrent nodal failures from prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(1):40-8.
- [387] Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015;67(2):299-309.
- [388] Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, Bravi CA, Soligo M, Karnes RJ, et al. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* 2019;75(1):176-83.
- [389] 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(4):310-20.
- [390] Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):686-700.
- [391] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46.
- [392] Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, et al. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol* 2018;36(4):158.e13-58.e20.
- [393] Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? *Cancer* 2019;125(3):340-52.

- [394] Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e18-e28.
- [395] Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015;6(11):8491-524.
- [396] Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valenca L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018;78(12):889-95.
- [397] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491-8.
- [398] Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506.
- [399] Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65(3):565-73.
- [400] Hupe MC, Hammerer P, Ketz M, Kossack N, Colling C, Merseburger AS. Retrospective Analysis of Patients With Prostate Cancer Initiating GnRH Agonists/Antagonists Therapy Using a German Claims Database: Epidemiological and Patient Outcomes. *Front Oncol* 2018;8:543.
- [401] Scailteux LM, Vincendeau S, Balusson F, Leclercq C, Happe A, Le Nautout B, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. *Eur J Cancer* 2017;77:99-108.
- [402] Margel D, Peer A, Ber Y, Shavit-Grievink L, Tabachnik T, Sela S, et al. Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol* 2019;202(6):1199-208.
- [403] Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314-25.
- [404] Hussain M, Tangen C, Higano C, Vogelzang N, Thompson I. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. *J Clin Oncol* 2016;34(3):280-5.
- [405] Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1261-9.
- [406] Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL, et al. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013;63(1):111-20.
- [407] Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55(6):1269-77.
- [408] Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL, et al. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012;187(6):2074-81.
- [409] Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Goncalves F, Santos A, Kliment J, Whelan P, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *Eur Urol* 2014;66(2):232-9.
- [410] Langenhuijzen JF, Badhauser D, Schaaf B, Kiemeny LA, Witjes JA, Mulders PF. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31(5):549-56.
- [411] Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110(9):1262-9.
- [412] Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019;30(12):1992-2003.
- [413] Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256-62.
- [414] 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* 2015.
- [415] Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080-7.
- [416] Vale CL, Burdett S, Ryzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243-56.
- [417] Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol* 2018;73(6):847-55.
- [418] Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121-31.
- [419] Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2974-86.
- [420] Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13-24.
- [421] Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1518-30.
- [422] Boeve LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 2019;75(3):410-8.
- [423] Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2353-66.

- [424] Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):446-53.
- [425] Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393(10185):2051-8.
- [426] Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):650-9.
- [427] Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352-60.
- [428] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
- [429] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408-18.
- [430] Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465-74.
- [431] Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(23):2197-206.
- [432] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1235-46.
- [433] Fettke H, Kwan EM, Docanto MM, Bukczynska P, Ng N, Graham LK, et al. Combined Cell-free DNA and RNA Profiling of the Androgen Receptor: Clinical Utility of a Novel Multianalyte Liquid Biopsy Assay for Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2020 aug 78(2):173-180.
- [434] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
- [435] Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
- [436] Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92.
- [437] Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152-60.
- [438] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424-33.
- [439] Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, De Phung, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(2):153-63.
- [440] Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, et al. Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. *Eur Urol* 2017;71(4):534-42.
- [441] Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2098-106.
- [442] Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3189-97.
- [443] Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the Currently Approved Dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3198-206.
- [444] Terada N, Maughan BL, Akamatsu S, Kobayashi T, Yamasaki T, Inoue T, et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol* 2017;24(6):441-8.
- [445] Miyake H, Hara T, Tamura K, Sugiyama T, Furuse H, Ozono S, et al. Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(4):e591-e7.
- [446] Matsubara N, Yamada Y, Tabata KI, Satoh T, Kamiya N, Suzuki H, et al. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naïve Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(2):142-8.
- [447] Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1730-9.
- [448] Komura K, Fujiwara Y, Uchimoto T, Saito K, Tanda N, Matsunaga T, et al. Comparison of Radiographic Progression-Free Survival and PSA Response on Sequential Treatment Using Abiraterone and Enzalutamide for Newly Diagnosed Castration-Resistant Prostate Cancer: A Propensity Score Matched Analysis from Multicenter Cohort. *J Clin Med* 2019;8(8):1251.
- [449] Lavaud P, Gravis G, Foulon S, Joly F, Oudard S, Priou F, et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. *Eur Urol* 2018;73(5):696-703.
- [450] de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
- [451] de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wulfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(26):2506-18.
- [452] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(18):1697-708.
- [453] Mateo J, Cheng HH, Beltran H, Dolling D, Xu W, Pritchard CC, et al. Clinical Outcome of Prostate Cancer Patients with Germline DNA Repair Mutations: Retrospective Analysis from an International Study. *Eur Urol* 2018;73(5):687-93.
- [454] von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, et al. Third-line treatment and <sup>177</sup>Lu-PSMA

- radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(3):496-508.
- [455] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousset H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014;9(12):e115060.
- [456] Droz JP, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2014;15(9):e404-e14.
- [457] Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011;29(2):235-41.
- [458] Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095-101.
- [459] Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):805-11.
- [460] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23-34.
- [461] Bellier A, Colonna M, Delafosse P, Seigneurin A. Incidence of prostate cancer and net survival by grade in a geriatric population: A population-based study in a French administrative entity from 1991 to 2013. *Cancer Epidemiol* 2018;56:60-6.
- [462] Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a U.S. population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med* 2013;158(10):709-17.
- [463] Vatandoust S, Kichenadasse G, O'Callaghan M, Vincent AD, Kopsaftis T, Walsh S, et al. Localised prostate cancer in elderly men aged 80-89 years, findings from a population-based registry. *BJU Int* 2018;121 :48-54.
- [464] Bratt O, Folkvaljon Y, Hjalmar Eriksson M, Akre O, Carlsson S, Drevin L, et al. Undertreatment of Men in Their Seventies with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68(1):53-8.
- [465] Busch J, Magheli A, Leva N, Ferrari M, Kramer J, Klopff C, et al. Higher rates of upgrading and upstaging in older patients undergoing radical prostatectomy and qualifying for active surveillance. *BJU Int* 2014;114(4):517-21.
- [466] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203-13.
- [467] Alibhai SMH, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E, et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(20):1525-32.
- [468] Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2325-32.
- [469] Sammon JD, Abdollah F, D'Amico A, Gettman M, Haese A, Suardi N, et al. Predicting Life Expectancy in Men Diagnosed with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):756-65.
- [470] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301-8.
- [471] Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9809):2104-11.
- [472] Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):117-24.
- [473] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
- [474] Mulders PF, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2014;65(5):875-83.
- [475] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017;71(2):151-4.