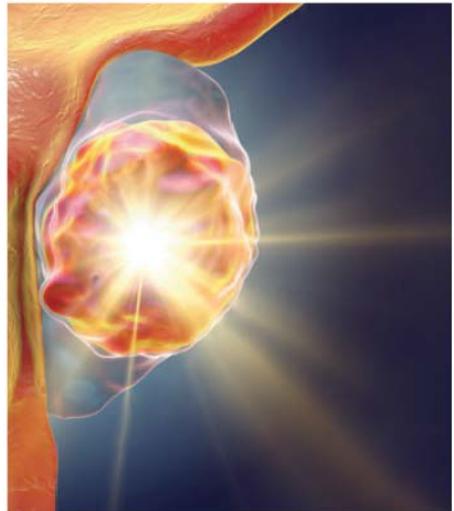
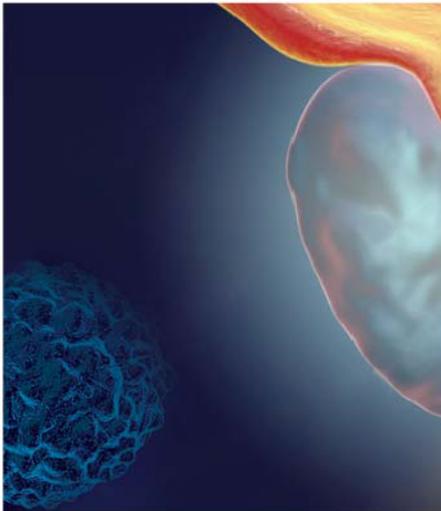
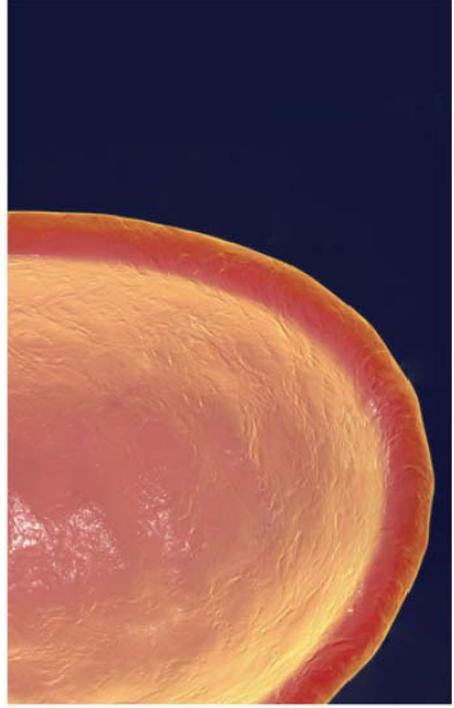




PROTOCOLE
THÉRAPEUTIQUE

CANCER
DE LA PROSTATE

TUMEURS MALIGNES
DE LA PROSTATE



Edition 2023



PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE
CANCER DE LA PROSTATE



PRÉFACE

La généralisation de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO), composante essentielle du Chantier Royal de généralisation de la protection sociale lancé par Sa Majesté le Roi Mohammed VI Que Dieu L'assiste, est une avancée sociale majeure sur la voie de la consécration du droit constitutionnel d'accès aux soins dans notre pays. Ce chantier d'envergure inédite ambitionne de faire bénéficier tous les marocains d'un accès équitable au juste soin, au juste coût, au moment le plus opportun et au niveau de la structure soignante la plus appropriée.

Dans cette conjoncture fortement marquée par la priorité gouvernementale accordée à la refonte du système de santé national conformément aux Hautes Orientations Royales afin d'accompagner les chantiers de la protection sociale et de la généralisation de l'AMO, et par les conclusions et recommandations du rapport sur le nouveau modèle de développement du Royaume qui promeut particulièrement l'amélioration de la gouvernance et la mise en place d'une politique de prévention et de promotion de la santé, une amélioration notable a été soulignée aussi bien au niveau des paramètres de gestion des différents régimes d'AMO, qu'au niveau de la qualité de prise en charge des assurés AMO et de leurs ayants droits.

Dans ce sens, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM), sous l'égide du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, et conformément à ses missions de régulation et d'encadrement technique fixées au niveau de l'article 59 de la loi n°65-00, et afin d'accompagner cette dynamique, a procédé, à l'élaboration d'une série de protocoles thérapeutiques, diffusés auprès de la communauté médicale, des institutions concernées et des intervenants dans le domaine de la santé, et ce, dans un souci d'amélioration des conditions d'accès aux soins aux assurés AMO et de maîtrise médicalisée des dépenses du système.

Cette action s'inscrit également dans le cadre la convention de partenariat signée entre le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM) et le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) relative à l'élaboration et la diffusion des protocoles thérapeutiques. Elle ambitionne, entre autres, à harmoniser les pratiques médicales, à organiser l'arsenal diagnostic et thérapeutique nécessaire à la prise en charge adéquate des malades, et à encadrer l'exercice du contrôle médical assigné légalement aux Organismes Gestionnaires de la couverture médicale.

Ces protocoles contribuent, entre autres, à la réussite de l'instauration de parcours coordonnés de soins spécifiques à la prise en charge des pathologies en vue de renforcer la synergie d'action entre les équipes soignantes à différents niveaux, ce qui permettra d'améliorer l'accès aux soins et prestations requises.

Elaborés par un groupe d'experts pluridisciplinaires et multiprofessionnels, ces référentiels ne sont pas figés; ils sont actualisés périodiquement. Il s'agit en effet, d'un processus dynamique et évolutif qui vise essentiellement de faire bénéficier les assurés de l'AMO d'un accès aux soins équitable, de qualité, et dans les meilleures conditions.

Un objectif qui se profile de plus en plus grâce à la mobilisation de l'ensemble des parties prenantes dans une approche institutionnelle et consensuelle privilégiant une Couverture-Santé Universelle (CSU) pérenne et effective comme garante du développement humain de la Nation.

PLAN

I. Introduction	6
II. Epidémiologie, facteurs de risque, prévention	6
1. Epidémiologie	8
2. Facteurs de risque	10
III. Dépistage et détection précoce	11
1. Dépistage	12
2. Détection précoce	12
IV. Diagnostic	12
1. Toucher Rectal	14
2. Antigène Spécifique de la Prostate	14
3. Biomarqueurs	14
4. Biopsies	14
5. Imagerie	19
6. Exploration isotopiques	50
V. Anatomopathologie	52
1. Types de prélèvements	54
2. Facteurs histo-pronostiques	56
3. Eléments du compte-rendu	57
4. Stadification	58
5. Génétique et pathologie moléculaire dans le cancer de la prostate	59
VI. Moyens thérapeutiques	61
1. Abstention surveillance (watchful waiting)	61
2. Surveillance active	61
3. Prostatectomie totale	63
4. Ultra sons Focalisés de Haute Intensité	66
5. Cryothérapie	67
6. Radio fréquence	68
7. Hormonothérapie	68



8. Radio thérapie	82
9. Chimiothérapie	95
10. Médicament sciblant l'os	99
11. Immunothérapie	101
12. Inhibiteurs de PARP	101
13. Radio thérapie métabolique	102
VII. Indications thérapeutiques	103
1. CaPlocalisée faible risque	014
2. CaPlocalisé de risque intermédiaire	103
3. CaPlocalisé à haut risque	104
4. Suivi, traitement sadjuvants et de rattrapage après traitement local	104
5. CaPhormono sensible	106
6. Résistance à la castration	108
7. Cancer: spécificités du sujet âgé	111
VIII. Références bibliographiques	114

GROUPE DE TRAVAIL

Le pilotage du processus d'élaboration du projet des Référentiels de Bonnes Pratiques Médicales (RBPM) a été réalisé sous l'égide du Ministre de la Santé et de la Protection Sociale, **Pr. Khalid AIT TALEB**.

Le comité de pilotage comprend :

- Le Directeur Général de l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM), **Dr. Khalid LAHLOU : Président**
- Le président du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM), Dr. Mohammadin **BOUBEKRI : Coprésident**
- Le président de la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM), **Dr. My Saïd AFIF : Coprésident**

Coordinateur : Pr Soufiane MELLAS

Coordinateur adjoint : Pr Ali TAHRI JOUTEI HASSANI

Rapporteur : Pr Abdenbi JOUAL

Urologie	Hamid FEKAK	Privé Casablanca
	Abdenbi JOUAL	Privé Casablanca
	Tarik KARMOUNI	CHU Ibn Sina Rabat
	Soufiane MELLAS	CHU Hassan II Fès
	Mohamed Fadi TAZI	CHU Hassan II Fès
Radiothérapie	Touria BOUHAFI	CHU Hassan II Fès
	Khalid HADADI	Hôpital militaire Rabat
	Ali TAHRI JOUTEI HASSANI	Privé Marrakech
Oncologie médicale	Fatima Zahra M'RABET	CHU Mohamed IV Tanger
	Karima OUALLA	CHU Hassan II Fès
Imagerie	Youssef ELFAKIR	Privé Rabat
Anatomopathologie	Hicham ELATTAR	Privé El Jadida
	Taoufik HARMOUCH	CHU Hassan II Fès
Médecin enucléaire	Yacir OUFROUKHI	Privé Rabat
Epidémiologie	Mohamed Amine BERRAHO	CHU Hassan II Fès
Médecine Générale	Sanaa JAMAL ELIDRISSI	Public Fès



DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊT :

Les experts associés à ce travail déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Comité de lecture :

Urologues :

- Pr MELLOUKI Adil, CHU Laayoune
- Pr AMMANI Abdelghani, Hôpital Militaire Meknès Oncologie médicale:
- Pr MELLAS Nawfel: CHU Frès
- Pr SBITI Yassir: Hôpital militaire Rabat

Radiothérapie :

- Pr ACHARKI Abdelkader : Privé Casablanca
- Pr LALYA Issam : Hôpital militaire Rabat

I. INTRODUCTION

• Contexte

Le cancer de la prostate est un cancer très fréquent à travers le monde et dans notre pays. En l'absence de registre national du cancer et selon l'OMS, c'est le deuxième cancer le plus diagnostiqué chez l'homme après celui du poumon et le troisième cancer causant des décès. Ces chiffres sont susceptibles de doubler durant les cinq prochaines années.

La prise en charge de ce cancer, connaissant actuellement d'énormes progrès en matière de diagnostic et de prise en charge thérapeutique, est de plus en plus standardisée en fonction des caractéristiques de la maladie et du patient.

Ce référentiel se veut un outil de travail acceptable par tous les praticiens qui participent à la prise en charge des patients atteints du cancer de la prostate ; un outil qui permet un traitement optimal et uniforme de ces patients selon les standards internationaux.

• Objectif

L'objectif de ce travail est de mettre en place, à travers une large analyse de la littérature, un référentiel national de prise en charge de ce cancer qui servira de base de bonnes pratiques médicales.

Déclaration de conflits d'intérêt :

Les experts associés à ce travail déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

• Méthodologie

Une équipe multidisciplinaire a été formée, et chaque expert ou groupe d'experts de la même spécialité se sont penchés sur l'analyse de la bibliographie et des recommandations des grandes sociétés savantes. Seuls les articles référencés sur pubmed1 ont été retenus ; les termes les plus recherchés (MeSH) étant : Cancer de la prostate, Diagnostic, Recommandations, Traitement.

Tous les aspects de la prise en charge du cancer de la prostate ont été décrits de façon détaillée avec leurs références respectives.

Sur le volet indications, un grand effort a été fait pour ne retenir que les indications qui ont le niveau de preuve le plus fort selon les études les plus solides et en faisant les croisements nécessaires entre les recommandations des sociétés savantes internationales les plus utilisées. Le contexte marocain a également été pris en compte.



Les recommandations adoptées sont les plus récentes des sociétés savantes suivantes :

- Association américaine d'urologie
- National Comprehensive Cancer Network
- Société Européenne d'Oncologie Médicale
- European Association of Nuclear Medicine
- European Society Radiation Oncology
- European Society of Urogenital Radiology
- European Association of Urology
- Association Française d'Urologie

Vu le vieillissement de la population à l'échelle internationale et nationale, un dernier chapitre a été consacré aux spécificités de la prise en charge du sujet âgé.

II. EPIDÉMIOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE, PRÉVENTION

1. Epidémiologie du cancer de la prostate

a. Incidence

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique. C'est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes en 2020. Selon les estimations de GLOBOCAN 2020, son incidence est de 1,4 millions de nouveaux cas ce qui représente 7,3% du nombre total des nouveaux cas de cancer dans le monde entier[1]. Les taux d'incidence varient en fonction des pays : ils sont trois fois plus élevés dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (respectivement 37,5 et 11,3 pour 100 000)[1].

Au Maroc, c'est le deuxième cancer chez l'homme après le cancer de poumon : 4 429 nouveaux cas ont été enregistrés en 2020 selon les estimations du GLOBOCAN 2020[2]. Le cancer de la prostate représentait 7,5% de l'ensemble des cas de cancers enregistrés tous sexe confondus et 15,2% de l'ensemble des cas enregistrés chez l'homme[2].

2. Epidémiologie cancer de la prostate

a. Incidence

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique. C'est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes en 2020. Selon les estimations de GLOBOCAN 2020, son incidence est de 1,4 millions de nouveaux cas ce qui représente 7,3% du nombre total des nouveaux cas de cancer dans le monde entier[1]. Les taux d'incidence varient en fonction des pays : ils sont trois fois plus élevés dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (respectivement 37,5 et 11,3 pour 100 000)[1].

Au Maroc, c'est le deuxième cancer chez l'homme après le cancer de poumon : 4 429 nouveaux cas ont été enregistrés en 2020 selon les estimations du GLOBOCAN 2020[2]. Le cancer de la prostate représentait 7,5% de l'ensemble des cas de cancers enregistrés tous sexe confondus et 15,2% de l'ensemble des cas enregistrés chez l'homme[2].

b. Mortalité

Le cancer de la prostate est la cinquième cause de décès par cancer chez les hommes : en 2020, 375 000 décès par cancer de prostate ont été enregistrés dans le monde, ce qui constitue 3,8% de l'ensemble de décès par cancer[1].



Les taux de mortalité sont variables entre les pays développés et en voie de développement (respectivement 8,1 et 5,9 pour 100 000)[1].

Au Maroc, 1 875 cas de décès ont été enregistrés en 2020 ce qui constitue 5,3% de l'ensemble des décès liés au cancer (GLOBOCAN 2020)[2].

c. Tendances

Les tendances temporelles de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate ont varié de manière significative au niveau international au cours des dernières années, elles semblent étroitement liées à l'adoption du test PSA pour la détection précoce de la maladie, en particulier dans les pays occidentaux.

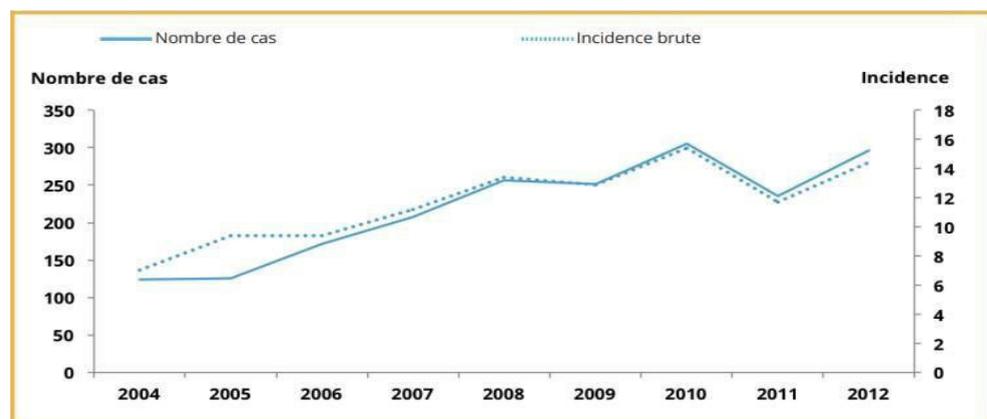
• Incidence

Une tendance à l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate dans le monde avec 1 017 712 nouveaux cas (+79,7% de variation globale) jusqu'en 2040[3].

Table 1. Estimated Number of Incident Cases From 2018 to 2040, Prostate Cancer, Males, All Ages

		2018			2040		
		Number	Number	Demographic change	Change in risk	Overall change	
Africa	Males (APC 0%)	80,971	178,634	97,663 (+120.6%)	97,663 (+120.6%)	97,663 (+120.6%)	
Latin America and the Caribbean	Males (APC 0%)	190,385	382,808	192,423 (+101.1%)	192,423 (+101.1%)	192,423 (+101.1%)	
North America	Males (APC 0%)	234,278	312,901	78,623 (+33.6%)	78,623 (+33.6%)	78,623 (+33.6%)	
Europe	Males (APC 0%)	449,761	585,134	135,373 (+30.1%)	135,373 (+30.1%)	135,373 (+30.1%)	
Asia	Males (APC 0%)	297,215	597,180	299,965 (+100.9%)	299,965 (+100.9%)	299,965 (+100.9%)	

Au Maroc, le cancer de la prostate a connu une augmentation entre 2004 et 2012. Le nombre de nouveaux cas est passé de 124 à 296. L'incidence brute est passée de 7 pour 100 000 en 2004 à 14,4 pour 100 000 en 2012[4].



• Mortalité

De 2018 à 2040, il a été estimé que la mortalité doublera avec 379 005 décès dans le monde[4]. Le taux de mortalité le plus élevé est estimé en Afrique (+124,4%), suivi de l'Asie (116,7%). L'incidence la plus faible sera enregistrée en Europe (+58,3%)[3].

Table 2. Estimated Number of Deaths From 2018 to 2040, Prostate Cancer, Males, All Ages

		2018			2040		
		Number	Number	Demographic change	Change in risk	Overall change	
Africa	Males (APC 0%)	42,298	94,909	52,611 (+124.4%)	52,611 (+124.4%)	52,611 (+124.4%)	
Latin America and the Caribbean	Males (APC 0%)	53,798	124,990	71,192 (+132.3%)	71,192 (+132.3%)	71,192 (+132.3%)	
North America	Males (APC 0%)	32,686	65,766	33,080 (+101.2%)	33,080 (+101.2%)	33,080 (+101.2%)	
Europe	Males (APC 0%)	107,315	169,865	62,550 (+58.3%)	62,550 (+58.3%)	62,550 (+58.3%)	
Asia	Males (APC 0%)	4,465	9,179	4,714 (+105.6%)	4,714 (+105.6%)	4,714 (+105.6%)	

d. Survie

Aux Etats-Unis, les taux de survie à 5 ans et à 10 ans chez les hommes diagnostiqués d'un cancer de la prostate entre 2001 et 2016 étaient respectivement d'environ 97,6% et 97,2%[5]. Dans les pays d'Europe centrale et du Sud, la survie était de 76% et de 88% dans les pays de l'Est [3].

e. Farde au économique

Les patients atteints du cancer de la prostate supportent des coûts élevés aux stades avancés de la maladie, alors qu'aux stades précoces, les coûts médicaux sont relativement faibles. Le système de soins de santé doit s'efforcer d'empêcher les patients d'atteindre les stades métastatiques de la maladie en mettant en place des systèmes de dépistage appropriés pour un diagnostic précoce de la maladie et son traitement efficace.

Le coût direct moyen pour chaque patient a été estimé à 3 420 USD en Iran[6]. Durant la 1ère année diagnostique, le coût du traitement du cancer de la prostate a été estimé à 3 698 \$ US en Allemagne, à 3256 \$ US en Espagne, à 3682 \$ US en Angleterre, à 5226 \$ US en Italie et à 5851 \$ US en France[7].

3. Facteurs de risque

• Facteurs de risque endogènes

a. L'âge

Le cancer de la prostate a une faible incidence globale chez les hommes de moins de 50 ans qui représentent moins de 0,1% de tous les patients atteints. A l'âge de 85 ans, le risque cumulé de développer un cancer de la prostate varie de 0,5% à 20%, dans le monde entier[8,9]. L'étude des courbes d'incidence par âge révèle que le risque de cancer de la prostate commence à augmenter fortement après 55 ans et atteint le maximum entre 70 et 74 ans, diminuant légèrement par la suite[10,11]. Au Maroc, le taux d'incidence spécifique le plus élevé du cancer de la prostate était noté chez les sujets âgés de plus de 75 ans suivi de celui de la classe d'âge comprise entre 70 et 74 ans[4].

b. L'origine ethnique

De grandes variations dans l'incidence déclarée du cancer de la prostate clinique ont été signalées entre différents groupes ethniques[12]. Le risque de cancer de la prostate aux Etats-Unis est environ 60% plus élevé chez les Afro-Américains que chez les Blancs et la mortalité chez les Afro-Américains est environ le double de celle des Blancs[13] ; mais les hommes Afro-Américains ont une incidence plus



élevée de cancer de la prostate que les hommes noirs d'Afrique ou d'Asie[14,15]. Les données sur l'incidence et la mortalité montrent clairement que l'incidence du cancer de la prostate clinique est faible chez les hommes asiatiques et plus élevée chez les hommes scandinaves[16]. Les taux d'incidence varient de 120 fois entre les hommes chinois et les hommes Afro-américains vivant à San Francisco[12].

Les différences de risque de cancer de la prostate selon l'origine ethnique peuvent refléter trois facteurs : les différences d'exposition telles que les différences alimentaires (facteurs exogènes), les différences de détection (facteurs exogènes), et les différences génétiques (facteurs endogènes)[17].

c. Le risque familial et génétique

Dès 1960, les antécédents familiaux sont significativement associés au risque de cancer de la prostate dans les études épidémiologiques, suggérant que le risque de cancer de la prostate était accru chez les hommes ayant un parent du premier degré atteint[18]. Des études cas-témoins et de cohorte ultérieures ont confirmé cette association, et les antécédents familiaux sont désormais un facteur de risque établi pour le cancer de la prostate[19]. Le risque relatif de cancer de la prostate augmente en fonction du nombre de membres de la famille touchés et du degré de parenté, et est inversement proportionnel à l'âge auquel les membres de la famille ont été touchés [20].

d. Les hormones

De nombreuses études prospectives ont examiné le rôle des androgènes sériques dans le cancer de la prostate, mais une seule de ces études a démontré que les hommes présentant des taux sériques élevés de testostérone avaient un risque accru de développer un cancer de la prostate [17].

• Facteurs de risque exogènes

a. L'alimentation

Des études épidémiologiques ont noté que les facteurs alimentaires pouvaient contribuer au risque de cancer de la prostate[21].

La consommation élevée de viande rouge est considérée comme un facteur de risque de cancer de la prostate. La cuisson de la viande à haute température pourrait augmenter les niveaux de carcinogènes tels que les amines hétérocycliques. En outre, un régime riche en viande rouge peut être pauvre en fruits et légumes qui contiennent des nutriments susceptibles de protéger contre le cancer de la prostate[22].

Un nombre croissant d'études ont montré le rôle protecteur de la vitamine D contre le développement du cancer de la prostate. Des études expérimentales ont montré que la vitamine D inhibe la croissance des cellules cancéreuses de la prostate via une augmentation de l'apoptose, une inhibition de la progression du cycle cellulaire et une réduction du potentiel métastatique. Une étude a montré que le polymorphisme du récepteur de la vitamine D conférait un risque presque 2,5 fois plus élevé de développer un cancer de la prostate[23].

Les rétinoïdes, y compris la vitamine A, aident à réguler la différenciation et la prolifération des cellules épithéliales, avec une association positive avec le risque de cancer de la prostate. La vitamine E (α -tocophérol) est un antioxydant qui inhibe la croissance des cellules cancéreuses de la prostate par apoptose, et l'apport quotidien a réduit le risque de cancer de la prostate de 32% dans un vaste essai clinique contrôlé mené en Finlande[21].

b. Facteurs anthropométriques et activité physique

Les mesures de l'obésité et de la taille ont été largement étudiées en relation avec le risque de cancer de la prostate. L'obésité est considérée comme un facteur de risque de cancer de la prostate, 5% de risque supplémentaire de développer un cancer de la prostate pour chaque augmentation de 5 kg/m² d'augmentation de l'IMC[24]. D'autres études n'ont pas montré une association substantielle entre l'obésité et le cancer de la prostate. En outre, les chercheurs ont émis l'hypothèse que l'activité physique, outre son effet bénéfique sur la graisse corporelle, pourrait réduire le risque de cancer de la prostate[11].

c. Modedevie

Aucune relation dose-dépendante claire n'a été démontrée entre le tabagisme et le risque de cancer de la prostate. Cependant, le tabagisme, une source d'exposition au cadmium, accroît le stress oxydatif et augmente les taux d'androgènes circulants, autant de mécanismes potentiels de la carcinogenèse de la prostate.

La consommation d'alcool pourrait avoir une relation dose-dépendante avec le risque de cancer de la prostate. Une étude de cohorte prospective a démontré un risque accru de cancer de la prostate chez les hommes qui consomment plus de trois boissons alcoolisées par jour[25]. Cependant, d'autres études n'ont montré aucune augmentation du risque de cancer de la prostate avec une consommation élevée d'alcool, un effet protecteur est observé pour 1 à 3 verres de vin par semaine[26].

L'activité sexuelle peut exposer la prostate à des agents infectieux. Des études ont signalé une augmentation du risque de cancer de la prostate associée à des rapports sexuels à un âge précoce et à un nombre élevé de partenaires sexuels bien que les résultats ne soient pas cohérents d'une étude à l'autre[27,28]. On a signalé que l'éjaculation fréquente avait un effet protecteur contre le cancer de la prostate bien que la base biologique de cet effet soit inconnue.

De nombreuses expositions industrielles et professionnelles ont été étudiées en relation avec le risque de cancer de la prostate mais les résultats ne sont pas concluants : le plus préoccupant est l'agriculture et, dans une moindre mesure, le travail dans l'industrie du caoutchouc.



III. DÉPISTAGE ET DÉTECTION PRÉCOCE

1. Dépistage

Le dépistage organisé de masse du cancer de la prostate est défini par la recherche systématique de la maladie dans une population asymptomatique. Ce dépistage est conduit par les autorités sanitaires d'un pays. Son objectif est de réduire la mortalité liée au cancer de la prostate et de maintenir une qualité de vie. Dans la population générale, le bénéfice d'un dépistage n'a pas été prouvé. Le dépistage du cancer de prostate reste controversé. Il n'est pas recommandé [29, 30].

2. Détection précoce

Consiste à rechercher de manière individuelle le cancer de prostate chez un homme asymptomatique présentant des facteurs de risque. La détection précoce est indiquée chez les hommes dont l'incidence du cancer de prostate est significativement élevée[31].

Les hommes ayant un risque de développer un cancer de prostate sont :

- Les hommes âgés de plus de 50 ans
- Les hommes âgés de 45 ans ayant des antécédents de cancers de la prostate dans la famille, ou ceux de race noire
- Les mutations des gènes BRCA2 et HOXB13 développent des cancers agressifs [31,32]

Le bénéfice de la détection précoce du cancer de prostate est restreint aux hommes ayant une survie prolongée d'au moins dix ans [33].

- Quels moyens utiliser pour la détection précoce ?

La détection précoce s'effectue en deux étapes :

La première étape repose sur le Toucher Rectal (TR) et le PSA total, ainsi que la recherche des antécédents familiaux et les origines ethniques. En fonction du résultat de cette première étape, l'évaluation du risque individuel sera définie.

- En cas de risque jugé faible, un rythme de surveillance sera programmé
- En cas de risque jugé élevé, une évaluation complète du risque individuel est proposée

Cette évaluation comporte une mesure du PSA densité, du calcul du risque par un nomogramme et par une IRM multiparamétrique de la prostate [34,35].

Les nomogrammes sont des calculateurs de risque, ils déterminent le risque individuel de cancer de prostate et sont disponibles en ligne. Ils incluent des marqueurs cliniques et biologiques standards. Aucun des nomogrammes n'a fait preuve de sa supériorité.

- Quand et à quelle fréquence réaliser une détection précoce ?

L'initiation de la procédure de détection précoce s'effectue de façon consensuelle à partir de 50 ans dans la population générale. En cas d'antécédents familiaux ou de race noire, la procédure de détection précoce peut s'effectuer à 40 ou à 45ans. La procédure peut être interrompue si l'estimation de l'espérance de vie est inférieure à 10 ans [36].

Cette procédure de détection précoce nécessite d'être répétée de façon périodique. Le rythme de suivi dépend des résultats du bilan initial. Le suivi doit se faire tous les deux ans chez les personnes à risque, en revanche le suivi peut se faire tous les huit ans chez les personnes à faible risque : PSA < 1 ng/ml à 40 ans et PSA < 2 ng /ml à 60 ans [37,38]. L'établissement de la fréquence de détection dans la population générale repose sur les données de l'étude ERSPC [39].

Cette étude démontre que le risque de développer un cancer de prostate sur un délai de huit ans est de l'ordre de 1% chez les hommes à faible risque ayant un PSA inférieur à 1 ng/ml, d'où la recommandation de suivi tous les huit ans lorsque le PSA est inférieur à 1 ng/ml. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'une surveillance annuelle. L'intervalle de suivi validé est de deux ans chez les personnes à risque, si l'IRM est normale [40].

Recommandations

Recommandations	Grade de recommandations
Informer les hommes sur les bénéfices et les inconvénients du dépistage individuel par le PSA	Fort
La détection précoce basée sur un dépistage individuel chez les hommes ayant une espérance de vie > 10ans	Fort
Réaliser un dosage du PSA chez les hommes bien informés qui sont à risque de développer un cancer de prostate : - Hommes âgés à partir de 50 ans - Hommes âgés à partir de 45 ans et ayant de santé cédents familiaux de cancer de prostate ou de race noire - Hommes âgés de 40 ans ayant des mutations BRCA 2	Fort
Réaliser un dépistage régulier tous les deux ans pour les cas à risque suivants: - Hommes avec un PSA initial > 1ng/ ml à 40 ans - Hommes avec PSA > 2ng/ ml à 60 ans. Le rythme du dépistage est de 8 ans pour les autres cas (hommes sans risque)	Faible
Les hommes ayant une espérance de vie < 15 ans ne doivent pas bénéficier d'un dépistage du Cancer de prostate	Fort



IV. DIAGNOSTIC

1. Toucher Rectal

Le Toucher Rectal (TR) est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total. Un TR suspect est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA car associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée.

2. Antigène Spécifique de la Prostate

L'Antigène Spécifique de la Prostate (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 est d'un apport faible, et son utilisation doit se faire avec précaution (instabilité du PSA libre à température ambiante). La densité du PSA peut aider à poser l'indication d'une première série de biopsies de la prostate, le cut off de 0,015 ng/ml est généralement admis. Le risque de cancer de prostate est inférieur à 4% si le PSAD est inférieur à 0,09 ng/ml. Le PSA densité associé à l'IRM (multi ou bi-paramétrique) permet de mieux assoir les indications de biopsie prostatique. La cinétique du PSA est utile au suivi des patients après traitement.

3. Biomarqueurs

De nombreux biomarqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires ont été développés afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer, au sein d'une population atteinte de cancer de la prostate, les formes agressives des formes non agressives. De nouveaux marqueurs (phi test, 4K, score test, forme ico PSA) sont régulièrement proposés et ne doivent pas être d'usage courant. Les marqueurs urinaires (PCA3, SelectMDX, Mi prostate score, ExoDX) ne sont pas actuellement d'usage courant. Ils peuvent tout au plus être utilisés chez un patient ayant déjà eu une série de biopsies négatives mais leur apport est sujet à caution et leur rentabilité est faible.

4. Biopsies

a. Bilan prébiopsies

Cette étape a un double objectif : informer le patient et diminuer le risque de complications. L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies et doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation et les complications éventuelles des biopsies.

La recherche de facteurs de risque de complications allergiques (latex, Lidocaïne®, antiseptiques, antibiotiques), hémorragiques (troubles innés ou acquis de la coagulation par prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires) ou infectieuses (antécédents de prostatites, infection symptomatique de l'appareil urinaire ou génital, facteurs de risque de résistance aux quinolones) repose sur l'interrogatoire.

Le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant par antivitamine K peut être considéré comme élevé. L'aspirine à faible dose au long cours n'est pas une contre-indication à la réalisation des biopsies (niveau de preuve 2). Les risques sous clopidogrel, ticagrélor, dabigatran et rivaroxaban n'ont pas été étudiés et il est recommandé de les arrêter ou les substituer en vue des biopsies (accord professionnel). Il est recommandé d'éliminer, par un interrogatoire ciblé, une possible infection urinaire. L'utilité d'un ECBU systématique n'est pas scientifiquement prouvée. Son seul intérêt reste médicolegal.

b. Antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques. Les fluoroquinolones systémiques (ofloxacine 400mg ou ciprofloxacine 500mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte. En cas d'allergie, d'intolérance ou de résistance aux quinolones, l'option alternative est la ceftriaxone. Dans notre contexte marocain, (facteur de risque de résistance aux quinolones) la ceftriaxone est recommandée, l'antibioprophylaxie adaptée au prélèvement rectal semble diminuer le risque d'infection. Mais la pratique de l'écouvillonnage n'est pas recommandée en routine. L'antibioprophylaxie de l'endocardite n'est plus systématique en cas d'interventions urologiques. Il n'y a pas d'indication à prolonger l'antibiothérapie après la biopsie.

c. Anesthésie

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

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

d. Biopsies initiales

En l'absence d'anomalie clinique et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma standard de 12 prélèvements est recommandé. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas de prostate de volume inférieur à 40 à 50cm³, les deux biopsies médiolobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à dix biopsies) (niveau de preuve 3). En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, des biopsies ciblées complémentaires doivent être réalisées. En cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et étendu à l'ensemble de la glande, deux prélèvements dans chaque lobe suffisent (accord professionnel). Même en cas d'IRM normal s'il existe une forte présomption (PSAD élevé, cinétique rapide du PSA....) de cancer, la biopsie s'impose.



e. Deuxième série de biopsies

En cas de suspicion persistante (facteur de risque familial, PSAD > 0,15ng/ml, vélocité élevée, nomogramme) de cancer de prostate après une première série de biopsies négative, une deuxième série de biopsies prostatiques peut être indiquée. Une IRM avant cette deuxième série de biopsie est fortement recommandée si elle n'a pas été déjà faite. Il n'y a pas de consensus quant au délai idéal entre les séries de biopsies.

f. Biopsies de saturation

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

g. Biopsies ciblées

L'échographie est l'examen de référence pour la réalisation des biopsies ciblées sur les lésions suspectes détectées à l'IRM, soit par un guidage visuel (repérage cognitif), soit par des techniques de fusion d'images IRM-échographie. La population qui a une faible prévalence de cancer (PSA <10ng/ml, et TR sans anomalie) bénéficie le plus d'IRM pré-biopsie. Les biopsies ciblées sous IRM sont techniquement plus difficiles et nécessitent une IRM interventionnelle dédiée, un matériel spécifique, et ne sauraient pour le moment être proposées en routine pour des raisons de coût et de disponibilité. Aujourd'hui il est conseillé de biopsier la cible et la zone entourant la cible (notion d'ombre et de pénombre). En cas d'IRM normale avec une forte présomption de cancer, la biopsie standard est recommandée.

h. Sélection des patients qui vont bénéficier d'une IRM avant biopsie

- Homme à risque intermédiaire / risque élevé de cancer, patient biopsie naïve avec PSA élevé et Toucher Rectal avec anomalie (PSA <20 ng/ml, TR anormal)
- Persistance du risque élevé de cancer significatif malgré une première série de biopsie
- Cinétique du PSA en croissance ou anomalie clinique après IRM négative ou IRM positive et biopsie négative.

i. Evaluation du risque pour mieux déterminer qui a besoin d'une biopsie

De multiples outils sont disponibles :

- Les calculateurs de risque, les nomogrammes vont permettre en se basant sur des données individuelle (Age, TR, PSA, PSA densité, PSA vélocité...) d'estimer le risque et de déterminer le risque potentiel de cancer et de diminuer le nombre de biopsie inutiles².

² <https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>

- L'IRM multi-paramétrique ou bi-paramétrique permet également d'évaluer le risque de cancer significatif en se basant sur le score de PIRADS. Chez un homme avec une IRM révélant un PIRADS à 3-5, la biopsie est fortement recommandée.

Lorsque le PIRAD est de 1-2 le calcul du PSAD permet de mieux poser les indications de biopsie. En effet pour un PSAD inférieur à 0,15, la prévalence d'un cancer ISUP 2 ou plus est inférieure à 7%, on peut dans ce cas, après avoir expliqué au patient les risques bénéfiques de la biopsie, sursoir à cette dernière si tel est le désir du patient.

Les tests génétiques ne sont pas encore à recommander dans l'évaluation du risque de cancer et pourront éventuellement être utiles dans le suivi ou le traitement ; leur place reste à déterminer.

j. 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.

k. RTUP à visée diagnostique

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

l. 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. La prise en charge repose sur une bi-antibiothérapie par voie parentérale associant une céphalosporine de troisième génération et un aminoside. Une hospitalisation doit être envisagée.

m. Biopsies trans-périnéales

Pour éviter les complications infectieuses de biopsies trans-rectales qui peuvent être responsables d'hospitalisation en réanimation voire du décès du patient, les biopsies trans-périnéales ont trouvé leur place dans le diagnostic du cancer.

Au décours de cette démarche, les groupes de risques sont classés selon la classification de D'AMICO :

CLASSIFICATION DE D'AMICO			
	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque (b)
Stade clinique	≤ T2a	T2b	T2c
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou ≥ 8
PSA sérique (ng/ml)	et ≤ 10	ou > 10 et ≤ 20	ou > 20



5. Imagerie

a. Échographie endorectale

L'échographie endorectale possède une faible sensibilité et spécificité dans la détection du cancer de la prostate [41]. Elle demeure néanmoins de pratique courante pour la mesure du volume prostatique et pour guider les biopsies. L'élastographie augmenterait ses performances avec une sensibilité plus élevée. L'échographie endorectale n'a pas de place dans le bilan d'extension du cancer [41, 42,43].

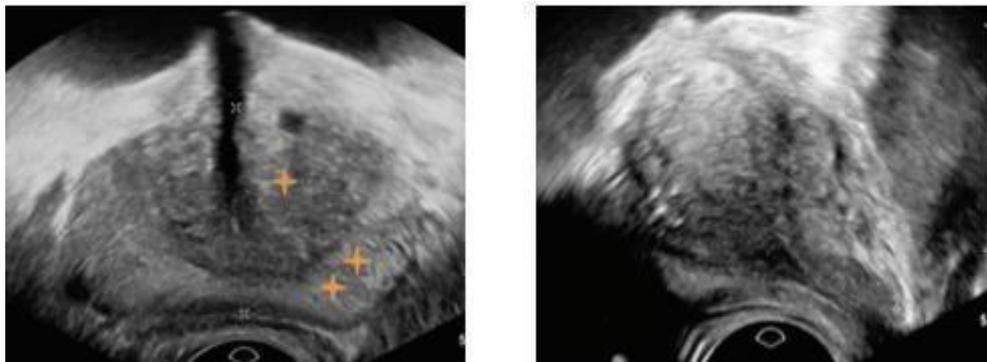


Figure 1: Échographie endorectale normale montrant une hypertrophie de la ZT (lobe médian) avec un aspect hyperéchogène de la ZP [43].

b. IRM Multiparamétrique

Principe

L'IRM est une technique d'imagerie qui repose sur la résonance des noyaux d'hydrogène placés dans un champ magnétique puissant et soumis à des ondes radio de haute fréquence. La restitution d'énergie des protons revenant à leur état d'équilibre produit un signal magnétique qui est à l'origine d'images tomographiques à haute résolution. La comparaison des tissus observés à l'IRM est faite à travers l'étude du signal obtenu. On parle d'hypersignal ou de signal hyperintense lorsque celui-ci est de forte intensité en comparaison avec le tissu environnant, et il apparaît comme une plage blanche ou gris pâle. L'hyposignal ou le signal hypointense est un signal de faible intensité qui apparaît comme une plage noire ou gris foncé. Le signal d'un tissu égal au signal des tissus environnants est qualifié d'isosignal [44].

De l'IRM pelvienne à l'IRM Multiparamétrique de la prostate

Historiquement, l'utilisation de l'IRM dans le cadre de l'évaluation du cancer de la prostate remonte aux années 1980 [45]. Cependant, son apport était très limité dans le diagnostic et dans l'évaluation du grade ou du pronostic. En effet, l'IRM de la prostate était principalement utilisée pour l'évaluation de l'extension extra prostatique du cancer [46] et pour la planification chirurgicale du cancer confirmé [47] sans pour autant apporter des informations anatomiques ou fonctionnelles de la lésion. Ceci s'explique en partie par la variabilité des performances de l'IRM du moment, et par la dépendance à l'imagerie anatomique pondérée en T2.

Au cours de la dernière décennie, le recours à l'IRM prostatique pour le diagnostic, le bilan pré-biopsie [48], la surveillance active [49,50], ou le traitement par thérapie focale [49], a connu une croissance fulgurante.

Outre les progrès technologiques qui ont contribué au développement de l'IRM, c'est le recours à d'autres séquences qui a favorisé son utilisation plus répandue à travers le monde.

On parle d'IRM Multiparamétrique, qui marque un changement substantiel par rapport à l'IRM classique de la prostate, intégrant ainsi :

- L'imagerie anatomique fournie par la séquence T2, permettant d'étudier l'anatomie zonale prostatique, d'analyser les anomalies suspectes, et d'évaluer l'effraction extra capsulaire ainsi que l'atteinte ganglionnaire et l'invasion des structures voisines (vésicules séminales, vessie...)
- Une séquence dynamique avec injection de produit de contraste « DCE- MRI » pour l'étude de la cinétique du rehaussement tumoral
- Une séquence de diffusion « DWI » qui utilise les mouvements des molécules d'eau dans les tissus, et qui produit 3 images : une image en pondération T2 sans gradient de diffusion (b0), une image pondérée en diffusion avec des gradients de diffusion (b500 ou b1000 par exemple), et une carte paramétrique calculée : le coefficient apparent de diffusion (carte ADC)

C'est l'étude combinée de ces différentes séquences qui a permis d'améliorer la sensibilité et la spécificité de l'IRM pour le diagnostic du cancer de la prostate, hissant l'IRM Mp au cœur des recommandations Européennes et Américaines actuelles [51]. La démocratisation de l'IRM Mp s'explique aussi par les différentes études et essais cliniques réalisés durant cette dernière décennie, qui ont démontré que l'IRM Mp avait une valeur supérieure dans la détection des cancers cliniquement significatifs et dans leur stadification, en corrélation avec le PSA, le toucher rectal (TR) et les biopsies systématiques guidées par échographie transrectale [52,53].

Considérations cliniques avant l'IRM Mp

Intervalle de temps entre les biopsies échoguidées et l'IRM Mp :

L'ACR indique qu'après une biopsie échoguidée, une hémorragie, qui se manifeste par un signal hyperintense en T1, peut être présente au niveau de la ZP et des vésicules séminales, et peut fausser l'interprétation de l'IRM Mp. Dans le cas échéant, un report de l'examen IRM à une date ultérieure est envisageable, jusqu'à disparition de l'hémorragie (en général entre 4 et 6 semaines). Cependant, cette conduite à tenir peut être modifiée en fonction des circonstances individuelles et des ressources disponibles.

Ainsi, la présence d'une hémorragie post-biopsie ne compromettrait pas la détection d'un cancer cliniquement significatif et ne nécessiterait pas un report de l'IRM, à moins que la première série de biopsies ait pour but premier de détecter et de caractériser un CCS. Néanmoins, les remaniements post-biopsiques comprenant les phénomènes inflammatoires et hémorragiques pourraient affecter l'interprétation

de l'IRM dans la stadification des lésions. Ces changements persistent pendant des mois, même s'ils ont tendance à régresser. De ce fait, il conviendrait de reporter l'IRM de 6 semaines après les biopsies échoguidées pour atténuer le risque de stadification incorrecte [54].

La préparation du patient :

Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant la préparation des patients. Pour la réduction de l'artefact de mouvements dus au péristaltisme intestinal, l'utilisation d'agents antispasmodiques (comme par exemple le glucagon, le butylbromure de scopolamine ou le sulfate d'hyoscyamine sublingual) peut s'avérer bénéfique chez certains patients. Cependant, leur utilisation n'est pas nécessaire chez beaucoup d'autres patients. Leur utilisation doit être discutée selon le contexte clinique, mais aussi selon leur coût et leurs effets indésirables.

La présence de selles dans le rectum peut interférer avec l'utilisation d'une antenne endorectale. Dans le cas où elle n'est pas utilisée, la présence d'air ou de selles dans le rectum peut entraîner une distorsion artéfactuelle pouvant compromettre la qualité de la séquence diffusion. Pour y remédier, un lavement de préparation minimale administré au patient dans les heures précédant la réalisation de l'IRM peut être utile. Néanmoins, le lavement peut provoquer l'effet inverse, en favorisant encore plus le péristaltisme, et en augmentant le risque d'artefacts de distorsion.

Concernant le moment du lavement rectal, il est souhaitable de le faire juste avant l'examen si possible. Dans le cas contraire, si le lavement n'est pas fait et que les premières images acquises à l'IRM indiquent de l'air dans le rectum, il serait bénéfique de réaliser la suite de l'examen avec le patient en position allongée ou de faire une aspiration rectale à l'aide d'un cathéter.

Finalement, il est discuté de l'abstention d'éjaculer pendant les trois jours précédant l'IRM afin de maintenir une distension maximale des vésicules séminales. Aucune étude n'a démontré un avantage dans le cadre de l'évaluation de la prostate et des VS pour le CCS [54].

Renseignements cliniques à soumettre au radiologue :

Il est souhaitable de soumettre au radiologue des informations cliniques au moment de l'examen pour une meilleure orientation diagnostique :

- Taux du PSA et historique : anciennes valeurs, évolution...
- Date et résultats des biopsies, avec indication du nombre de carottes prélevées, emplacements et scores de Gleason
- ATCD cliniques du patient : ATCD familiaux, TR, prise médicamenteuse, ATCD de prostatite, de chirurgie pelvienne, de radiothérapie...

Paramètres techniques de l'IRM Mp

Bien que les protocoles d'acquisition d'images IRM doivent être ajustés au contexte clinique du patient, des performances techniques, de l'équipement, et des ressources disponibles, il est essentiel d'intégrer les séquences T2, diffusion et dynamique à

l'examen. De plus, il est recommandé d'intégrer une séquence utilisant un point de vue large permettant d'évaluer les ganglions pelviens jusqu'à la bifurcation aortique. Tout autre ajout superflu ou inapproprié de séquences augmenterait le temps de l'examen et l'inconfort du patient, et par extension, diminuerait sa compliance pendant l'examen. Une supervision par un technicien ou radiologue pendant l'examen est recommandée afin d'assurer un contrôle de qualité et une bonne prise des différentes séquences.

Force du champ magnétique : 1,5 T ou 3T ?

L'avantage d'une IRM 3T comparé à celui du 1,5T réside dans l'augmentation du rapport signal sur bruit, augmentant théoriquement et de façon linéaire le champ magnétique. De ce fait, cet avantage peut être exploité pour augmenter la résolution spatiale et/ou temporelle. Cependant, selon la séquence, les modalités d'acquisition et la puissance de dépôt, l'hétérogénéité du signal et les artefacts peuvent augmenter avec l'IRM 3T.

Outre l'intensité du champ magnétique, d'autres facteurs influent sur la qualité de l'image, et l'IRM 1,5T et 3T sont toutes deux capables de fournir un diagnostic adéquat et fiable lorsque les différents paramètres techniques d'acquisition sont optimaux. Bien que les deux IRM soient validées par le comité PI-RADS, la plupart des membres utilisent et recommandent l'IRM 3T pour l'imagerie de la prostate. L'IRM 1,5T devrait être considérée lorsqu'un patient a un dispositif implanté incompatible avec l'IRM 3T. Elle devrait aussi être envisagée dans le cas où un dispositif implanté a un emplacement qui entraînerait des artefacts et donc susceptible de réduire la qualité de l'image acquise, comme une prothèse métallique de hanche. Finalement, l'IRM à des champs magnétiques plus faibles (<1,5T) n'est pas recommandée [54].

Antennes endorectales

Les antennes endorectales augmentent le rapport signal/bruit, quel que soit l'intensité du champ magnétique, lorsqu'elles sont intégrées à des antennes externes ou de surface. Elles permettent d'obtenir des images à haute résolution utiles pour la stadification, et elles sont utiles pour les séquences à faible rapport signal/bruit, comme la séquence diffusion et dynamique à haute résolution temporelle. A noter qu'il existe d'autres facteurs qui influencent le rapport signal sur bruit, comme par exemple la largeur de bande du récepteur, le design de l'antenne, ou l'efficacité de la chaîne RF.

Cependant, le recours à l'antenne endorectale peut augmenter le coût et le temps d'examen, déformer la glande prostatique, et créer des artefacts. Elle peut aussi être inconfortable pour le patient et augmenter sa réticence à faire une IRM.

De plus, si certaines IRM 1,5T anciennes nécessitent l'utilisation d'une antenne endorectale pour obtenir un type d'imagerie haute résolution de qualité diagnostique nécessaire à la stadification, les IRM 3T parviennent à obtenir des images comparables sans utiliser d'antenne endorectale. La comparaison directe entre les deux systèmes n'est pas formellement étudiée.



Aussi, certaines IRM 1,5 T contemporaines qui emploient un nombre élevé d'éléments d'antennes en réseau phasé externe et de chaîne RF (16 voire plus) peuvent être capables d'obtenir un rapport S/B adéquat sans utiliser d'antenne endorectale.

Pour conclure, l'acquisition avec les IRM 1,5T ou 3T donnent des images satisfaisantes sans utiliser l'antenne endorectale. Le comité PI-RADS recommande vivement d'optimiser les paramètres techniques et les protocoles d'imagerie afin d'obtenir la meilleure qualité possible, tout en prenant en compte le coût de l'antenne endorectale, sa disponibilité, et la préférence du patient [54].

Techniques d'acquisition des séquences IRM

Séquence T2

Tableau 1 : Paramètres d'acquisition de la séquence T2 [54].

Paramètres	Description
Séquences	Les images T2 multiplanaires (axiale, coronale et sagittale) sont obtenues avec des séquences 2 DRARE (rapid acquisition with relaxation enhancement), plus connu sous le nom de Fast-spin - echo (FSE) ou encore Turbo - spin - echo (TSE).
Épaisseur de coupe	3 mm, sans espace. Utiliser les mêmes positions pour les séquences diffusion et dynamique.
Champ de vision	12-20 cm pour couvrir l'ensemble de la prostate et les vésicules séminales.
Dimension dans le plan	≤ 0,7 mm (phase) x ≤ 0,4 mm (fréquence).
Acquisitions	Les acquisitions 3D peuvent être utilisées en complément des acquisitions 2D.

Séquence T1

- Les images axiales en T1 peuvent être obtenues avec ou sans suppression de graisse en utilisant des séquences de spin ou de gradient.
- Les mêmes positions doivent être utilisées pour les autres séquences (T2, diffusion, dynamique).
- Il est possible d'utiliser une résolution spatiale inférieure à celle de la séquence T2 pour réduire le temps d'acquisition ou augmenter la couverture anatomique.

Séquence Diffusion

Tableau 2 : Paramètres d'acquisition de la séquence diffusion [54].

Paramètres	Description
Séquences	Une séquence EPI en écho despin à respiration libre combinée à un e saturation spectrale de la graisse est recommandée.
Temps d'écho (TE)	≤ 90 m sec.
Temps de répétition (TR)	≥ 3000 m sec.
Épaisseur de coupe	: ≤ 4mm, sans espace. Utiliser les mêmes positions pour les séquences T2 et dynamique.
Champ de vision	: 16-22 cm.
Dimension dans le plan	≤ 2,5 mm pour la phase et la fréquence.
Carte ADC	Si seulement 2 valeurs de b peuvent être obtenues par contraintes techniques ou de temps, il est souhaitable que la valeur de b la plus basse soit comprise entre 50 et 100 sec/mm ² et la plus élevée entre 800 et 1000 sec/mm ² . Des valeurs de b additionnelles entre 100 et 1000 peuvent fournir des calculs et des estimations d'images extrapolées à haute valeur de b (b>1400) plus précises. Des valeurs de b additionnelles comprise entre 0 et 500 permettent d'obtenir plus d'informations sur les caractéristiques de perfusion des tissus.

Séquence Dynamique

La séquence dynamique est généralement réalisée pendant plusieurs minutes pour évaluer les caractéristiques de la prise de contraste.

Tableau 3 : Paramètres d'acquisition de la séquence dynamique [54].

Paramètres	Description
Séquences	La suppression et/ou la soustraction de la graisse sont recommandées. La séquence d'écho de gradient T1 en 3D est préférée à celle en 2D.
Résolution temporelle	Doit être de moins de 10 sec, préférentiellement <7 sec par acquisition pour représenter le rehaussement focal précoce par rapport au tissu prostatique.
Temps d'écho (TE)	<5msec.
Temps de répétition (TR)	<100msec.
Épaisseur de coupe	3 mm, sans espace. Utiliser les mêmes positions pour les séquences T2 et diffusion.
Champ de vision	Englobe l'ensemble de la prostate et des VS.
Dimension dans le plan	≤ 2mm x ≤ 2mm.
Taux d'observation total	>2min.
Dose de GBCA standard ou GBCA équivalent à haute relativité	0,1 mmol/kg.
Débit d'injection	2-3 cc/sec en commençant par l'acquisition continue des images.



L'intérêt d'utiliser le même emplacement et la même épaisseur de coupe pour les différentes séquences est de faciliter la corrélation et le défilement synchronisé pendant la visualisation des images [54].

Score PI-RADS

Historique et création

La variabilité inter-lecteurs dans l'interprétation des images, la rédaction des comptes rendus avec des méthodes et approches différentes, les paramètres d'acquisition variant entre différents centres de radiologie, et plus encore entre les pays se fiant aux recommandations nationales, rendent difficiles l'exploitation des données et constituent un défi majeur pour la bonne prise en charge globale du cancer de la Dose de GBCA standard ou GBCA équivalent à haute relativité 0,1 mmol/kg.

Débit d'injection

2-3 cc/sec en commençant par l'acquisition continue des images.

prostate. Un besoin de standardisation est alors motivé par le radiologue et les autres professionnels de santé dans l'objectif de faciliter la collaboration multidisciplinaire et d'optimiser la prise en charge du patient.

Les nouvelles technologies de l'IRM s'accompagnent de grands volumes d'informations à traiter, analyser, interpréter, et surtout, à communiquer. L'idée d'un rapport structuré peut ainsi permettre au radiologue de transmettre des informations complexes avec simplicité, de manière à ce que l'uniformité du vocabulaire utilisé soit accessible autant à d'autres confrères nationaux qu'internationaux. Le rapport structuré réduit aussi l'ambiguïté des données, les rendant plus faciles à exploiter dans le cadre de la prise en charge et à collecter à des fins de recherches scientifiques.

Pour d'autres organes, des schémas d'interprétation standardisés qui incorporent des critères fixes pour stratifier le risque de malignité ont été développés dans le but d'améliorer la cohérence des interprétations entre les radiologues.

L'un des premiers modèles de rapports structurés en radiologie remonte à 1993, où le système BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) a été créé pour répondre au besoin de standardisation des informations sur le cancer du sein. Le Thyroid Imaging Reporting and Data System, ou TI-RADS, suit le même raisonnement pour la thyroïde, de même pour le Liver Imaging Reporting and Data System, ou LI-RADS pour le foie.

Ainsi, avec la hausse de popularité de l'IRM dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate, la Société Européenne de Radiologie Urogénitale (ESUR) a fourni pour la première fois en 2012 des recommandations pour l'acquisition, l'évaluation et l'établissement du compte rendu de l'IRM Mp de la prostate. Elles portent le nom de PI-RADS v1 : Prostate Imaging Reporting And Data System version 1 [55].

Comparaison entre le score de Likert et le score PI-RADS v1

Bien que la version 1 du PI-RADS ait de bonnes performances diagnostiques avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 79 % (55), l'évaluation lésionnelle repose essentiellement à ce moment-là sur un score antérieur au PI-RADS v1, appelé score de Likert. Basé sur une échelle de 1 à 5, il repose principalement sur l'appréciation subjective du radiologue et de son expérience personnelle, sans s'appuyer sur des critères codifiés.

Une étude menée en 2013 a comparé les performances du système Likert et du système PI-RADS v1 dans la caractérisation lésionnelle du cancer de la prostate : les radiologues qui ont utilisé les deux systèmes ont obtenu dans l'ensemble une performance diagnostique similaire, et de bons résultats quant à la précision de la localisation de la tumeur. De plus, chacun des deux systèmes a eu des performances supérieures dans certaines comparaisons. A titre d'exemple, les deux systèmes ont obtenu de meilleurs résultats dans l'évaluation de la ZP comparé à la ZT. Ceci s'explique par la difficulté d'interprétation lésionnelle au niveau de la ZT, compte tenu de l'hypertrophie bénigne de la prostate qui prend un volume relativement grand et qui peut masquer des lésions malignes. A contrario, l'évaluation subjective par le score Likert des lésions de la ZT est plus performante que celle utilisée avec le système PI-RADS, ceci s'expliquant par le fait que les radiologues identifient mieux les lésions malignes sur les bases de critères morphologiques et tissulaires en les comparant avec les nodules d'HBP, permettant ainsi de donner une impression globale fondée sur ces différents critères.

D'un autre côté, l'évaluation de la ZT basée sur le système PI-RADS v1 prête à confusion, dans la mesure où les nodules d'HBP peuvent s'inscrire dans les critères de malignité établis pour la séquence de diffusion et perfusion, c'est à dire une restriction de diffusion et une cinétique de rehaussement anormale, pouvant simuler une tumeur maligne de la ZT. L'étude conclut finalement que le système PI-RADS v1 n'a pas amélioré la variabilité inter-lecteurs du fait du manque de clarté et de précisions sur la caractérisation des lésions prostatiques, en particulier pour les lésions de la ZT. L'échelle de Likert, malgré de meilleures performances dans la caractérisation des lésions de la ZT, peut fournir des résultats plus variables et poser un problème de reproductibilité entre des lecteurs d'expérience différente [56].

Ainsi, le score PI-RADS v1 se trouve limité sur plusieurs points. L'une des principales limites était la notation complexe de la lésion sur les différentes séquences, dans la mesure où le score global, calculé en additionnant les scores individuels de chaque séquence, était incohérent, avec des scores allant de 3 à 15 ou de 4 à 20 en fonction de l'intégration du score de la spectroscopie.

De plus, la méthode de calcul du score moyen pour obtenir un score global de la lésion n'était pas fiable et ne permettait pas de pondérer de manière différentielle la valeur de chaque séquence en fonction de la localisation de la lésion, alors que des études ont démontré que la valeur diagnostique et pronostique était variable en fonction de la séquence et de la localisation lésionnelle [57].



De plus, il a été démontré que la séquence diffusion était plus performante que les autres séquences de l'IRM Mp pour les lésions situées dans la zone périphérique, tandis que la séquence T2 a démontré une performance supérieure dans la détection et la caractérisation des lésions de la zone de transition. Cette notion de séquence dominante, afin d'optimiser le diagnostic du cancer de la prostate, a été l'un des fils conducteurs au développement de la version 2 du PI-RADS [45].

Score PI-RADS 2.0

Le score PI-RADS a connu une première modification en 2015, avec la collaboration entre l'American College of Radiology (ACR), l'ESUR, et la Fondation AdMeTech, avec l'objectif de réduire la variabilité inter-lecteurs en améliorant la détection, la localisation, la caractérisation et surtout la stratification du risque de cancers cliniquement significatifs chez des patients naïfs de biopsies [45].

Devant les limites de la version 1 du système PI-RADS qui ne définissait pas de score global des lésions et qui donnait des scores variables selon les scores individuels de chaque séquence, avec la variabilité d'inclusion du score de la spectroscopie au score global, le comité PI-RADS apporta un changement radical en simplifiant le calcul de la probabilité qu'une lésion observée sur les différentes séquences de l'IRM Mp soit corrélée à la présence d'un cancer cliniquement significatif (CCS).

Dans cette version 2, le CCS est défini sur la base de critères histopathologiques :

- Score de Gleason ≥ 7 (y compris 3+4 avec une composante de Gleason 4 prédominante mais non prédominante)
- Et/ou un volume $\geq 0,5\text{cc}$
- Et/ou une EEP

Pour faciliter le calcul de la probabilité qu'une lésion observée soit un CSS, le comité PI-RADS utilise une échelle de 1 à 5 points s'inspirant des autres systèmes de comptes rendus radiologiques tels que le BIRADS pour le sein ou le LIRADS pour le foie. Ce calcul est aussi simplifié par le fait que le rôle de la spectroscopie ait été réduit dans la version 2 car elle ne fait désormais pas partie des standards minimaux requis pour la réalisation de l'IRM Mp en routine.

Les catégories d'évaluation PI-RADS V2 sont :

- PI-RADS 1 - Très faible (la présence d'un cancer cliniquement significatif est très improbable)
- PI-RADS 2 - Faible (la présence d'un cancer cliniquement significatif est peu probable)
- PI-RADS 3 - Intermédiaire (la présence d'un cancer cliniquement significatif est équivoque)
- PI-RADS 4 - Élevé (la présence d'un cancer cliniquement significatif est probable)
- PI-RADS 5 - Très élevé (la présence d'un cancer cliniquement significatif est très probable).

L'attribution de l'un des 5 scores n'est basée que sur l'interprétation IRM et ne comprend pas d'autres critères (tels que le PSA, le TR, les ATCD familiaux...).

De manière générale, une biopsie échoguidée serait envisagée pour les lésions PI-RADS 4 et 5, à l'inverse des lésions PI-RADS 1 et 2, où la présence d'un CCS est très improbable ou improbable. Pour les lésions PI-RADS 3, qui présentent dans cette version plus de critères descriptifs pour être intégrés cette catégorie, la biopsie doit être discutée selon des facteurs externes à l'IRM Mp, à savoir les ATCS familiaux, les FR, les anomalies biologiques... Ces facteurs dépendent des pratiques locales, des préférences du patient et des professionnels de santé, de leur expertise...

Cette version 2.0 introduit la notion de séquence dominante dans l'évaluation du score PI-RADS. Il est établi que la séquence T2 est dominante pour les lésions de la ZT, et la séquence diffusion dominante pour les lésions de la ZP. Pour la description des lésions, le comité PI-RADS fournit une terminologie descriptive spécifique comprenant la forme lésionnelle, les marges et les nuances de l'intensité du signal.

En 2019, le score PI-RADS a subi quelques modifications par l'ACR et l'ESUR, avec de nouvelles recommandations sur les paramètres d'acquisitions des séquences et les critères d'interprétation des lésions prostatiques, une nouvelle carte sectorielle de la prostate, et l'introduction d'une discussion entre les performances de l'IRM Mp et l'IRM biparamétrique. La version PI-RADS 2.1 est aujourd'hui la feuille de route du radiologue dans la prise en charge du cancer de la prostate [58].

Rapport structuré de l'IRM Mp selon la version 2.1 du PI-RADS

La version 2.1 du score PI-RADS définit les modalités de rédaction du compte rendu de l'IRM Mp sous la forme d'un rapport structuré incluant le calcul du volume prostatique, l'utilisation de la carte sectorielle de la prostate, la mesure des lésions et leur interprétation.

Calcul du volume prostatique

Le rapport structuré inclut en premier le calcul des mensurations prostatiques, permettant d'obtenir une estimation du volume prostatique. Ce calcul peut se faire de façon manuelle ou automatisée à l'aide de la formule :

Volume = (diamètre Antéro-Postérieur maximal) x (diamètre transversal maximal) x (diamètre longitudinal maximal) x 0,52.

La mesure du plus grand diamètre antéro-postérieur et longitudinal se fait de préférence sur une image T2 médio-sagittale, et celle du plus grand diamètre transverse sur une image T2 axiale.

Le volume calculé de la prostate, exprimé en cc, permet aussi de calculer la densité du PSA (= Valeur du PSA / Volume prostatique).

La densité du PSA permet d'améliorer les performances du dépistage ciblé du cancer de la prostate, en combinaison avec les données du TR et du PSA total, et aidant à poser l'indication de biopsies (59,60). C'est aussi un facteur prédictif de l'agressivité du cancer et un facteur pronostic des résultats post chirurgicaux [61].



Report des lésions sur la carte sectorielle de la prostate

La segmentation de la prostate et des structures voisines en secteurs ou régions est intéressante sur plusieurs points :

- Elle permet aux radiologues, urologues, anatomopathologistes et autres professionnels de santé de localiser les lésions décrites à l'IRM Mp en offrant une aide visuelle précieuse dans le cadre des concertations multidisciplinaires et des consultations avec le patient pour discuter des différentes options thérapeutiques
- Elle permet de normaliser le compte rendu et de faciliter la localisation des lésions pour les thérapies ciblées par IRM, la corrélation anatomo-pathologique et la recherche
- Elle permet de guider le chirurgien pour une dissection chirurgicale au cours d'une prostatectomie, avec des informations sur les contours de la tumeur, la surface glandulaire générale de la prostate et l'état des structures adjacentes

Le modèle de segmentation de la prostate a connu des modifications par le comité directeur du PI-RADS. Alors que le schéma de la version 1 comprenait 27 secteurs, et celui de la version 2.0 39 secteurs, la nouvelle segmentation prostatique de la version 2.1 emploie 41 secteurs : 31 pour la prostate, 2 pour les vésicules séminales et 1 pour le sphincter urétral externe.

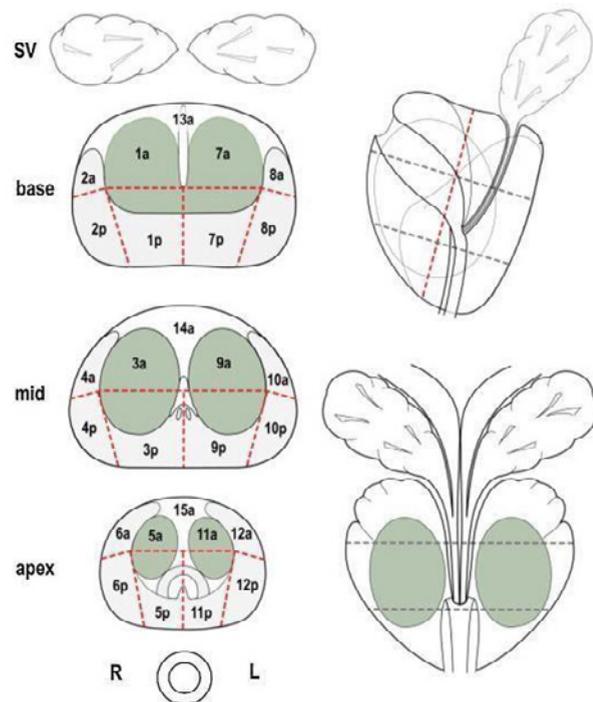


Figure 2: Carte sectorielle de la prostate dans la version 1 du PI-RADS [62].

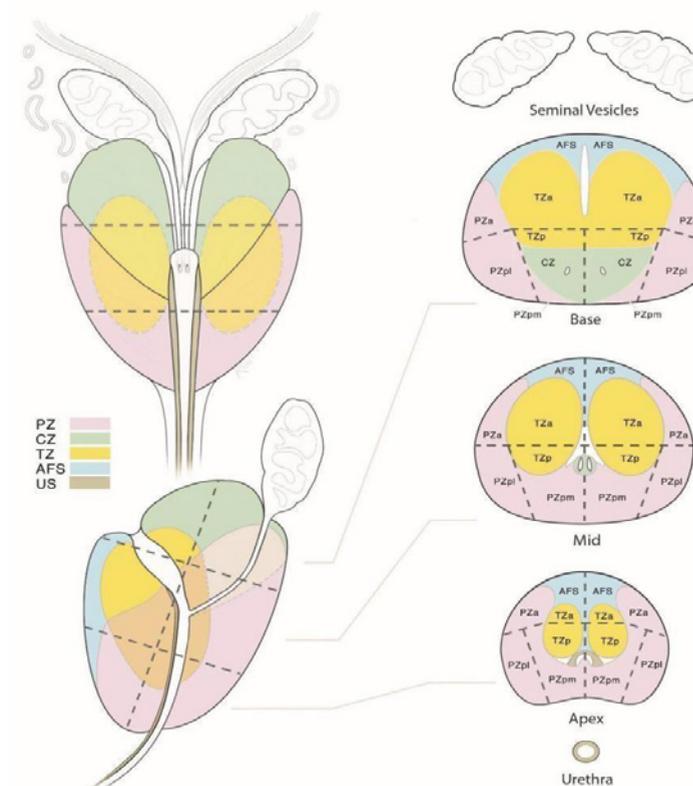


Figure 3: Carte sectorielle de la prostate dans la version 2.1 du PI-RADS [54].

Pour la méthode de report des lésions sur le schéma, le comité PI-RADS précise plusieurs points :

- Jusqu'à 4 lésions avec un score PI-RADS 3,4 ou 5 peuvent être renseignées sur le schéma, en indiquant la lésion intra prostatique dominante dite index, qui correspond à la lésion qui a le score PI-RADS le plus élevé
- Si 2 lésions ont le même score le plus élevé, la lésion index doit être celle qui présente une EEP. Ainsi, une lésion plus petite mais présentant une EEP est considérée comme index, même s'il existe une autre lésion de plus gros volume et de même score. Autrement, si aucune des 2 lésions ne présente une EEP, la plus grande tumeur est considérée comme la lésion index
- Si plus de 4 lésions suspectes sont découvertes, seules les 4 lésions présentant les scores les plus élevés (et donc les plus fortes probabilités de CCS) doivent être signalées

NB : Il peut y avoir cependant certains cas où l'indication de plus de 4 lésions est utile (présence de kystes, lésions PI-RADS 1 ou 2) pour guider une biopsie ultérieure ou pour le suivi des lésions lors d'examen futurs



- Si une lésion s'étend au-delà d'un secteur, tous les secteurs voisins atteints doivent être renseignés sur le schéma de la segmentation de la prostate comme une seule lésion

Cependant, l'identification de la localisation zonale d'une lésion peut être difficile, en particulier pour la zone centrale, parfois envahie entièrement par la ZT, mais aussi pour la ZP au niveau de la base, pour la corne antérieure de la ZP avec la ZT, et pour le stroma fibromusculaire antérieur.

Mesure des lésions prostatiques

Plusieurs études ont démontré les limites de l'IRM Mp dans l'estimation de la taille des tumeurs retrouvées. En effet, il a été observé que l'IRM Mp sous-estimait le volume et l'étendue des lésions comparés aux résultats anatomopathologiques, particulièrement pour les tumeurs de grade 3 de Gleason. De plus, les séquences d'acquisition et les plans des images les plus adéquats pour mesurer les lésions ne sont pas définis de façon absolue, en partie à cause des différences de tailles calculées sur les différentes séquences de l'IRM Mp (54).

Devant ces contraintes, le comité PI-RADS a suggéré une standardisation des mesures afin de faciliter la corrélation histologique et la recherche :

- Reporter la plus grande dimension d'une lésion suspecte sur une coupe axiale. Dans le cas où la lésion n'est pas nettement délimitée dans la coupe axiale, rapporter la mesure sur le plan de coupe qui décrit le mieux la lésion
- Si la plus grande dimension d'une lésion suspecte est sur une coupe sagittale et/ou coronale, la mesure et le plan correspondant doivent être rapportés
- Dans la ZP, la mesure des lésions doit se faire sur la carte ADC
- Dans la ZT, la mesure des lésions doit se faire sur la séquence T2
- Si les lésions ne sont pas claires sur la carte ADC (ZP) ou la séquence T2 (ZT), effectuer la mesure sur le plan de coupe qui représente le mieux la lésion.
- Pour l'estimation du volume de la lésion, il est possible d'avoir recours à un logiciel dédié, ou calculer manuellement avec les 3 dimensions de la lésion : (diamètre AP maximal) x (diamètre transversal maximal) x (diamètre longitudinal maximal) x 0,52.

Évaluation et calcul du score PI-RADS des lésions prostatiques

Évaluation des lésions de la ZT

Les lésions prostatiques de la ZT sont évaluées d'abord par la séquence T2 qui est la séquence dominante. Les caractéristiques lésionnelles sont classées de 1 à 5 par le score PI-RADS :

Tableau 4: Critères d'évaluation des lésions de la ZT par la séquence T2 [54].

Score T2	Description
1	ZT homogène (rare) ou nodule d'HBP : arrondi et complètement encapsulé.
2	Nodule presque entièrement encapsulé ou nodule homogène circonscrit sans capsule (nodule atypique) ou plage diffuse hypointense entre les nodules.
3	Lésion hétérogène aux contours flous OU toute lésion qui n'est pas 2, 4 ou 5.
4	Anomalie lenticulaire, mal limitée, homogène, modérément hypointense, sans capsule, $\leq 15\text{mm}$.
5	Anomalie lenticulaire, mal limitée, homogène, modérément hypointense, sans capsule, $\geq 15\text{mm}$ ou signes d'EEP ou comportement invasif.

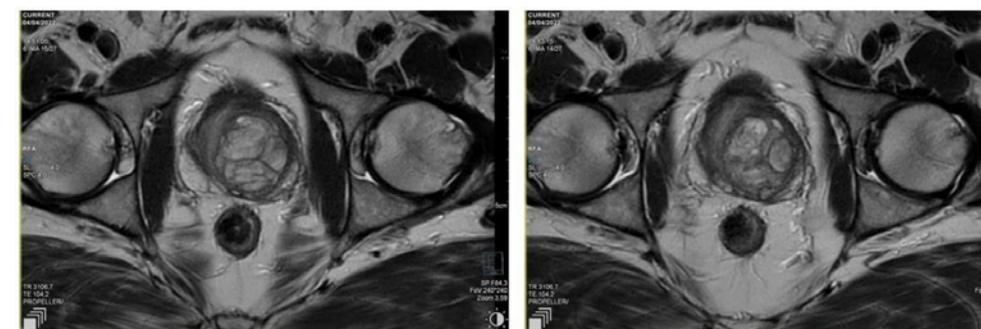


Figure 4: Coupes axiales en T2 montrant des nodules de la ZT classés PI-RADS 1 [63].

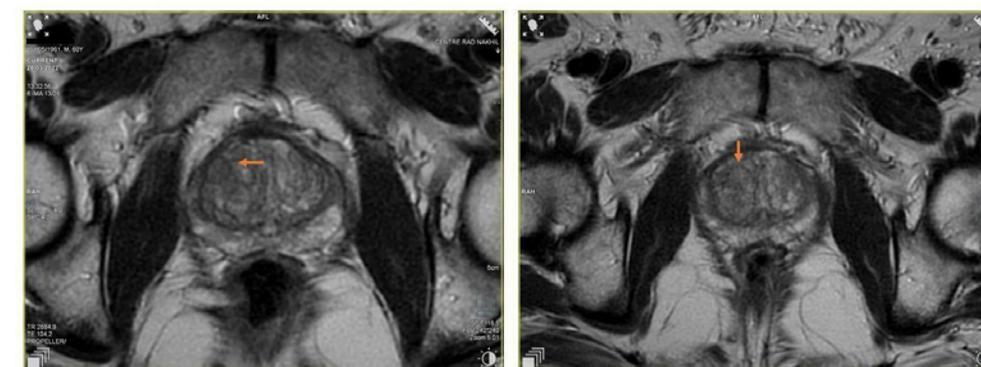


Figure 5: Coupes axiales en T2 montrant des nodules de la ZT classés PI-RADS 2

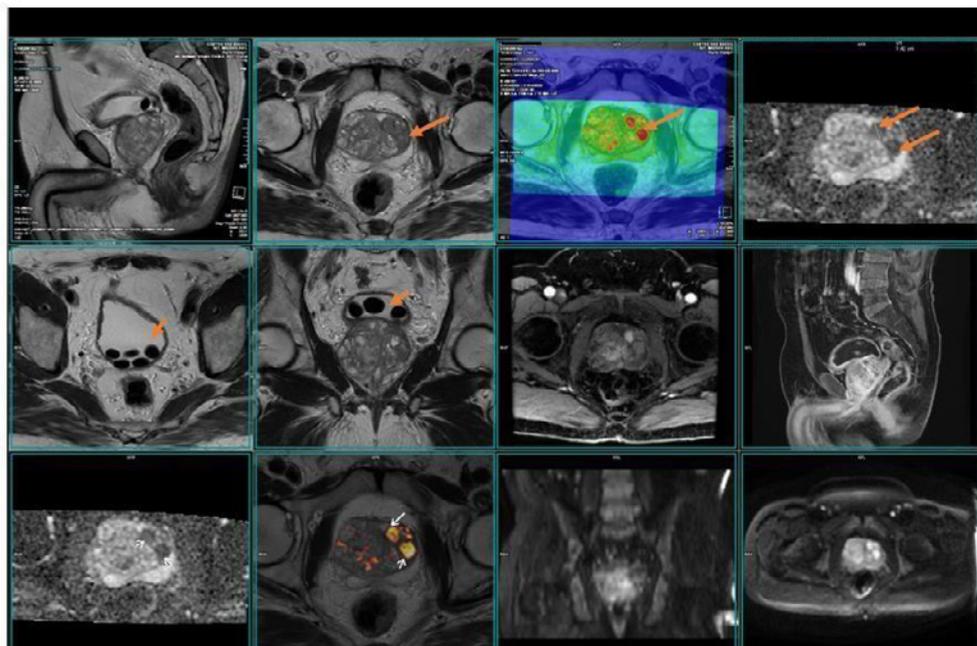


Figure 6 : Etude à l'IRM Mp mettant en évidence deux nodules de la portion moyenne de la ZT gauche classés PI-RADS 4, à noter l'existence de lithiasis vésicales [63].

Le score final PI-RADS des lésions de la ZT dépend du score attribué dans la séquence T2. Il est défini selon un algorithme :

Tableau 5: Algorithme de calcul du score PI-RADS des lésions de la ZT [54].

T2	Diffusion	Score final PI-RADS
1	1-5	1
2	≤3	2
	≥4	3
3	≤4	3
	≥5	4
4	1-5	4
5	1-5	5

Le score T2 d'une lésion de la ZT est identique au score final PI-RADS, sauf pour les lésions scorées 2 et 3. En effet, celles-ci peuvent être réévaluées avec la séquence secondaire, qui est la séquence diffusion.

Tableau 6: Critères d'évaluation des lésions de la ZT par la séquence diffusion [54].

Score	Description diffusion
1	Pas d'anomalie sur la carte ADC et les images à haute valeur de b
2	Anomalie linéaire ou cunéiforme hypointense sur la carte ADC et/ou anomalie linéaire cunéiforme hyperintense sur les images à haute valeur de b
3	Anomalie focale hypointense sur la carte ADC et/ou anomalie focale hyperintense sur les images à haute valeur de b. Peut-être franchement hypointense sur la carte ADC ou franchement hyperintense sur les images à haute valeur de b, mais uniquement sur l'une des deux
4	Anomalie focale franchement hypointense sur la carte ADC et franchement hyperintense sur les images à haute valeur de b, ≤15 mm
5	Même caractéristiques que 4, mais ≥15 mm ou EEP ou comportement invasif

Évaluation des lésions de la ZP

Généralement, un CCS de la ZP apparaît dans la séquence T2 comme une lésion ronde hypointense focale ou mal limitée. Cependant, ce même aspect peut être retrouvé dans des cas de prostatite, d'HBP, de remaniements post-biopsiques, d'hémorragie ou de cicatrices post-thérapeutiques (thérapie hormonale, ablation...). Cette absence de spécificité d'apparence et de difficulté d'identification explique l'évaluation des lésions de la ZP par la séquence diffusion, qui est la séquence dominante. Les caractéristiques des lésions de la ZP dans la séquence diffusion sont les mêmes décrites pour les lésions de la ZT.

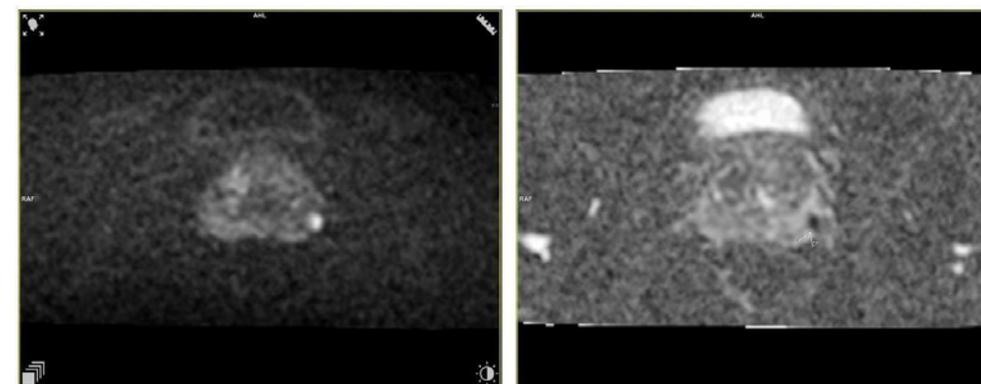


Figure 7 : Nodule en hypersignal diffusion et bas ADC au niveau de la portion moyenne et postérieure de la ZP gauche classé PI-RADS 4 [63].

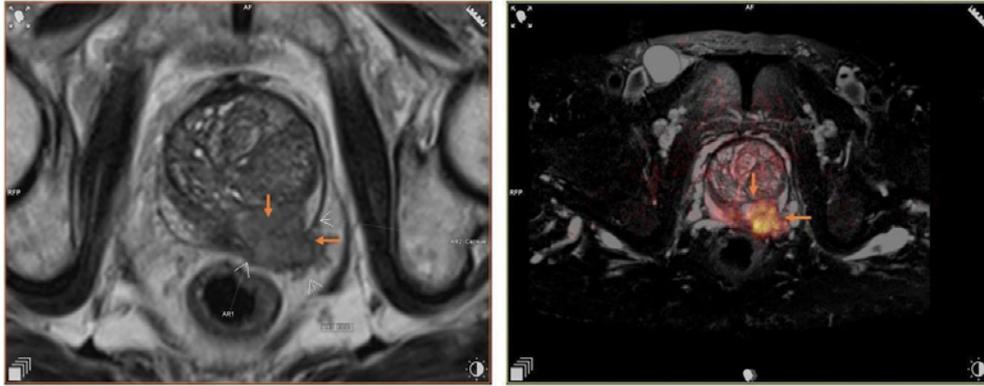


Figure 8 : Tumeur de la portion basale de la ZP gauche avec importante effraction capsulaire (PI-RADS 5) en coupe axiale T2 (à droite) et en coupe fusion diffusion b1200 et axiale T2 (à droite) [63].

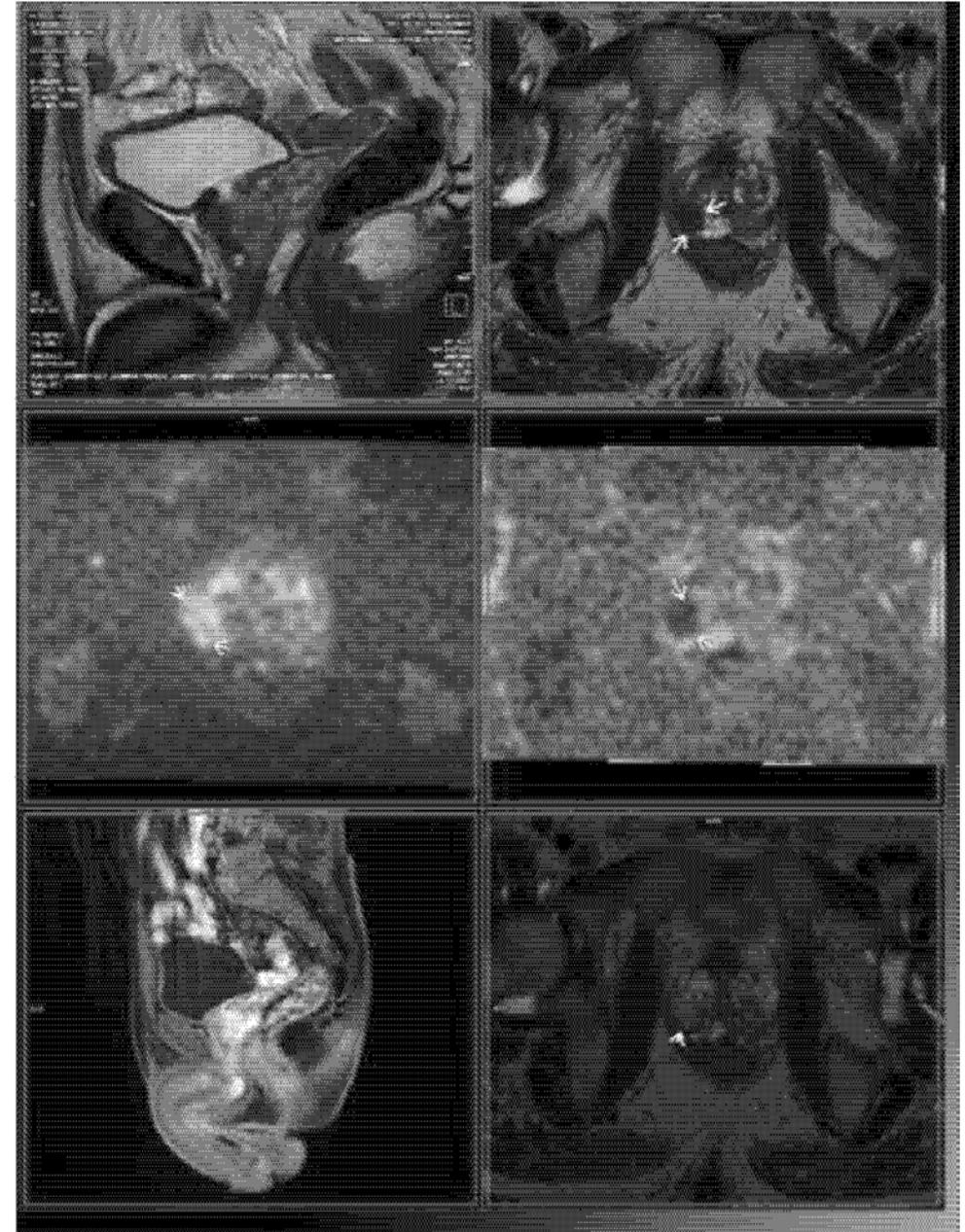


Figure 9 : Nodule de la portion moyenne de la ZP droite classé PI-RADS 4 [63].
Le score final PI-RADS des lésions de la ZP dépend du score attribué dans la séquence diffusion. Il est défini selon un algorithme :



Tableau 7 : Algorithme de calcul du score PI-RADS des lésions de la ZP [54].

Diffusion	Dynamique	Scorefinal PI-RADS
1	Quelquesoit	1
2	Quelquesoit	2
3	-	3
	+	4
4	Quelquesoit	4
5	Quelquesoit	5

Le score diffusion d'une lésion de la ZP est identique au score PI-RADS final, sauf pour les lésions scorées 3. En effet, celles-ci peuvent être réévaluées avec la séquence secondaire, qui est la séquence dynamique. De ce fait, une lésion notée 3 en diffusion peut être modifiée en PI-RADS 4 si la séquence dynamique est positive. Dans le cas où la séquence dynamique est négative, la lésion maintient un score PI-RADS de 3.

Les critères lésionnels de la séquence dynamique sont :

Tableau 8 : Critères d'évaluation des lésions de la ZP par la séquence dynamique [54].

Score	Descriptiondynamique
-	Pas de rehaussement précoce ou simultané OU rehaussement diffus multifocal ne correspondant pas à une lésion focale en T2 ou diffusion ET/OU rehaussement focal correspondant à une lésion présentant des caractéristiques d'HBP en T2
+	Rehaussement focal précoce ou simultané au rehaussement des tissus prostatiques normaux adjacents et correspondant à une lésion suspecte en T2 et/ou diffusion

Évaluation des lésions de la ZC

L'aspect de la ZC à l'IRM peut souvent prêter à confusion et simuler un score PI-RADS 4 en s'appuyant sur les critères PI-RADS. Elle apparaît comme une anomalie triangulaire symétrique située à la base et de façon médiane, en hyposignal modéré T2 avec une restriction de diffusion sur la carte ADC et sur les images à haute valeur de b et prise de contraste.

Mais il peut exister tout de même des lésions malignes au sein de la ZC avec un hyposignal en T2 et une restriction de diffusion plus marqués. Les critères de malignité d'une lésion de la ZC sont : la perte du caractère triangulaire et symétrique, le bombement d'un des 2 côtés ou des 2, l'irrégularité et l'aspect marqué de l'anomalie [64].

Évaluation des lésions du SFMA

Le cancer de la prostate ne se développe pas initialement dans le SFMA, mais il peut s'étendre dans cette région. Un signal hyperintense en T2, une hyperintensité de signal dans les images à haute valeur de b, un signal faible dans la carte ADC, un élargissement asymétrique, une lésion focale et un rehaussement précoce en séquence dynamique sont en faveur d'un cancer de la prostate étendu au SFMA [64].

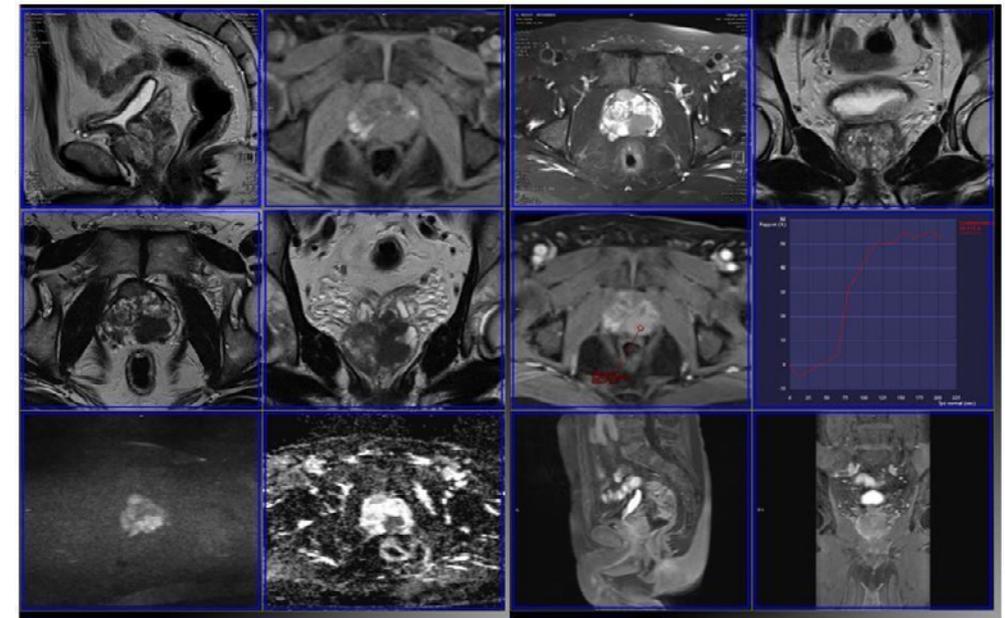


Figure 10 : Etude à l'IRM Mp d'un patient de 60 ans avec un PSA à 27 ng/ml : atteinte bifocale de la ZP et du SFMA [63].

Biopsies de la prostate

Elles sont réalisées sous échographie transrectale, qui est actuellement la méthode standard, à l'aide d'un trocart inséré via le rectum, sous anesthésie locale, après lavement rectal et sous antibioprophylaxie. Il est fortement recommandé aujourd'hui de faire une IRM Mp avant de procéder aux biopsies [59]. Le nombre de prélèvements recommandé est de 12 : 6 pour chaque lobe, 2 à l'apex, 2 à la région moyenne, et 2 à la base. Dans le cas où l'IRM est positive (PI-RADS ≥ 3), les biopsies systématiques sont associées à des biopsies ciblées. Elles sont réalisées par guidage visuel ou repérage cognitif, ou par des techniques de fusion d'images IRM-échographie [59].



Figure 11 : Image montrant une biopsie sous échographie endorectale dirigée vers un nodule de la ZP

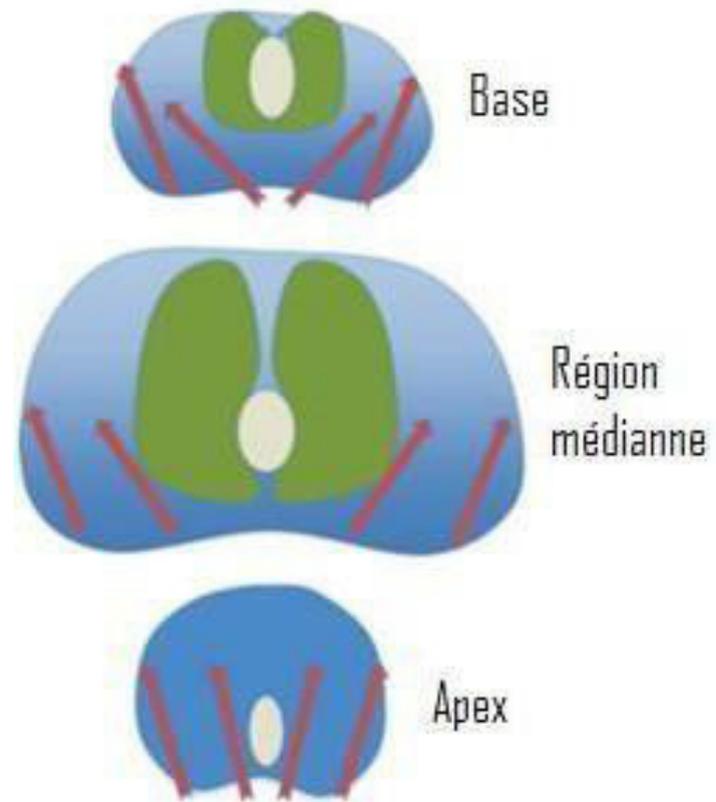


Figure 12 : Schéma des biopsies prostatiques en sextant, montrant les zones à biopsier [43].

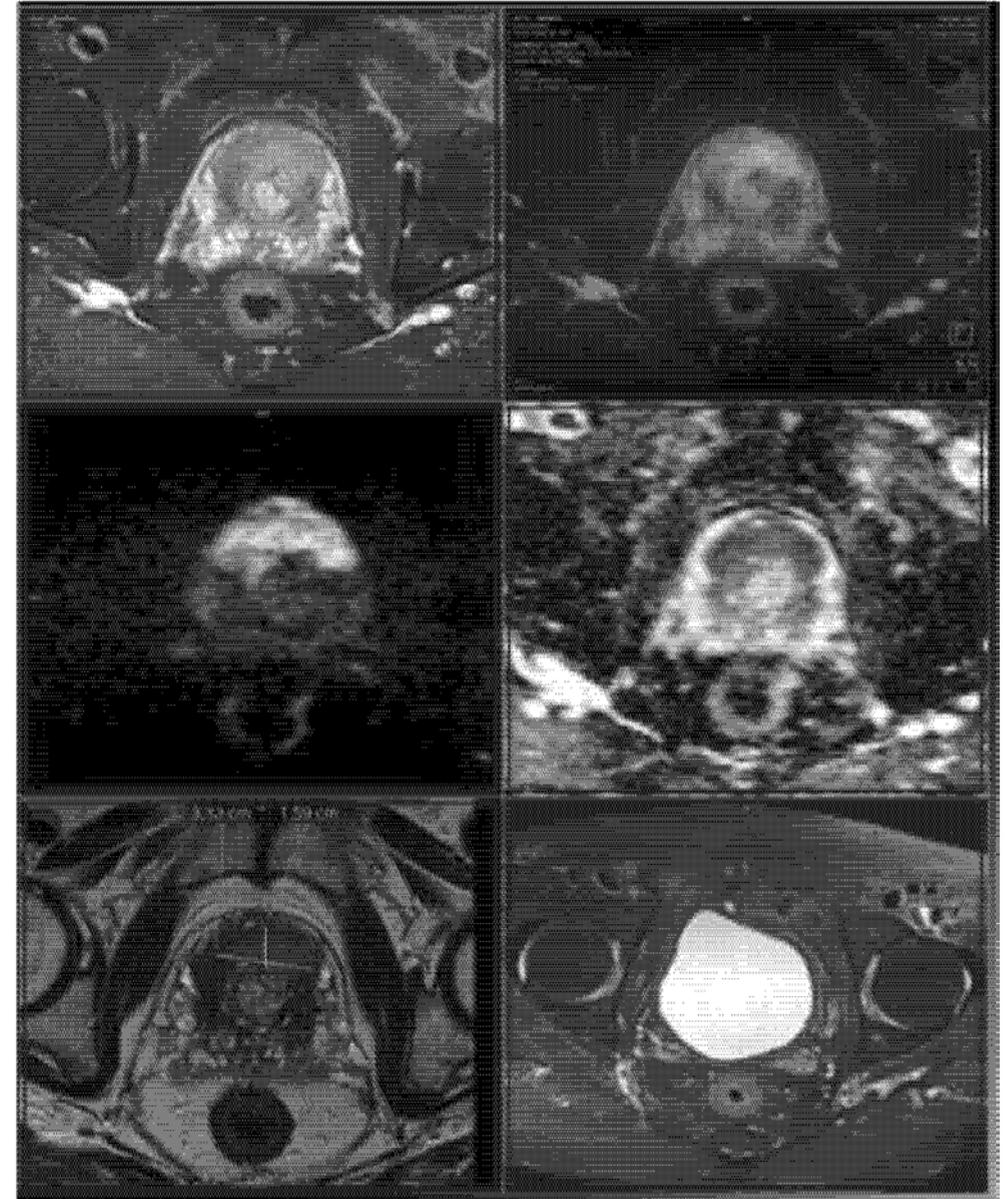


Figure 13 : Patient de 73 ans avec un PSA à 51 ng/ml et 2 séries de biopsies négatives, l'IRM Mp a révélé une tumeur du SFMA [63].

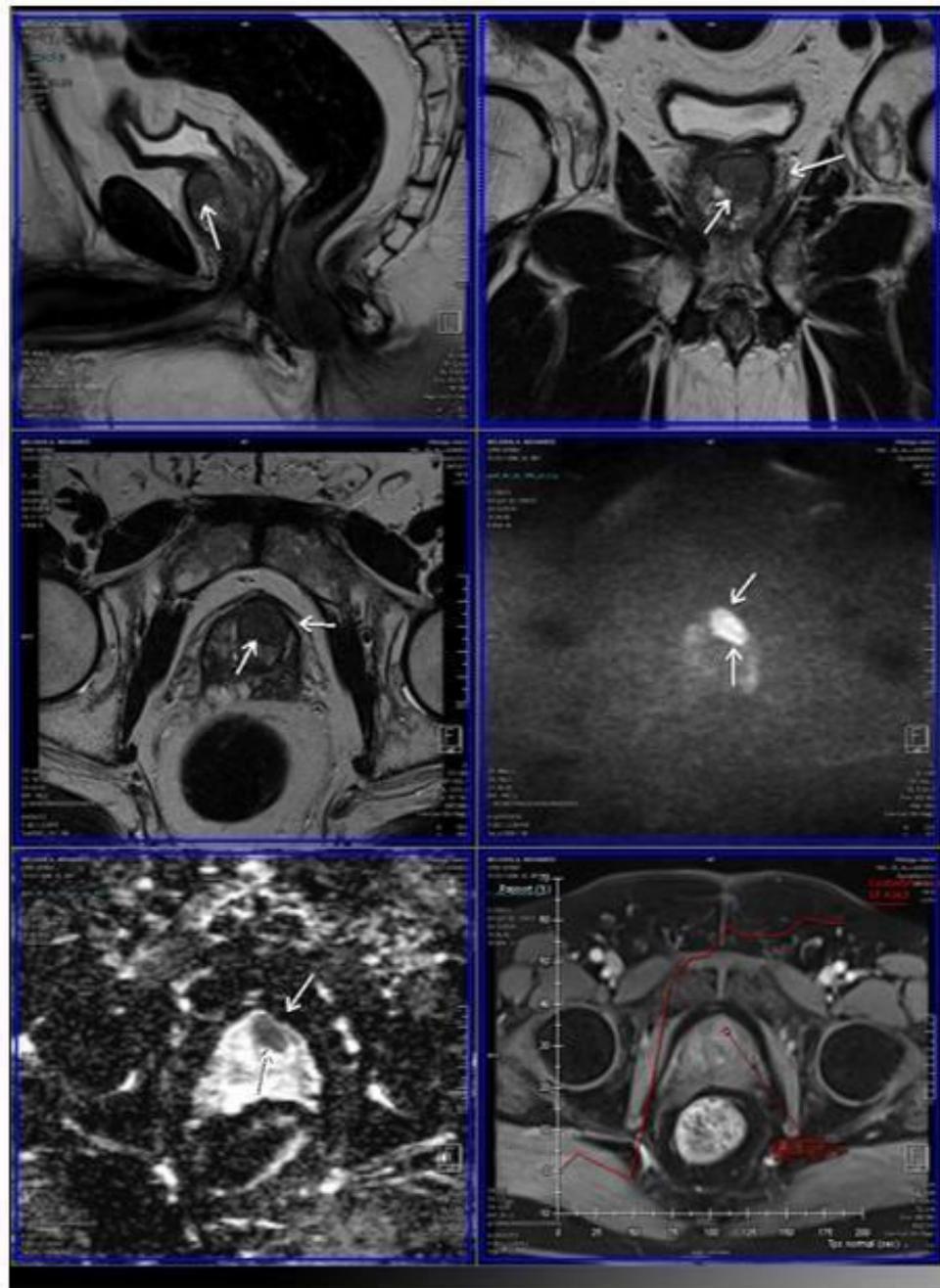


Figure 14 : Patient de 70 ans avec un PSA à 11 ng/ml : discordance entre les résultats des 2 séries de biopsies systématiques (Gleason 3+3) et les résultats de l'IRM Mp montrant une lésion de la ZT étendue au SFMA scorée PI-RADS 5 (non biopsiée) [63].

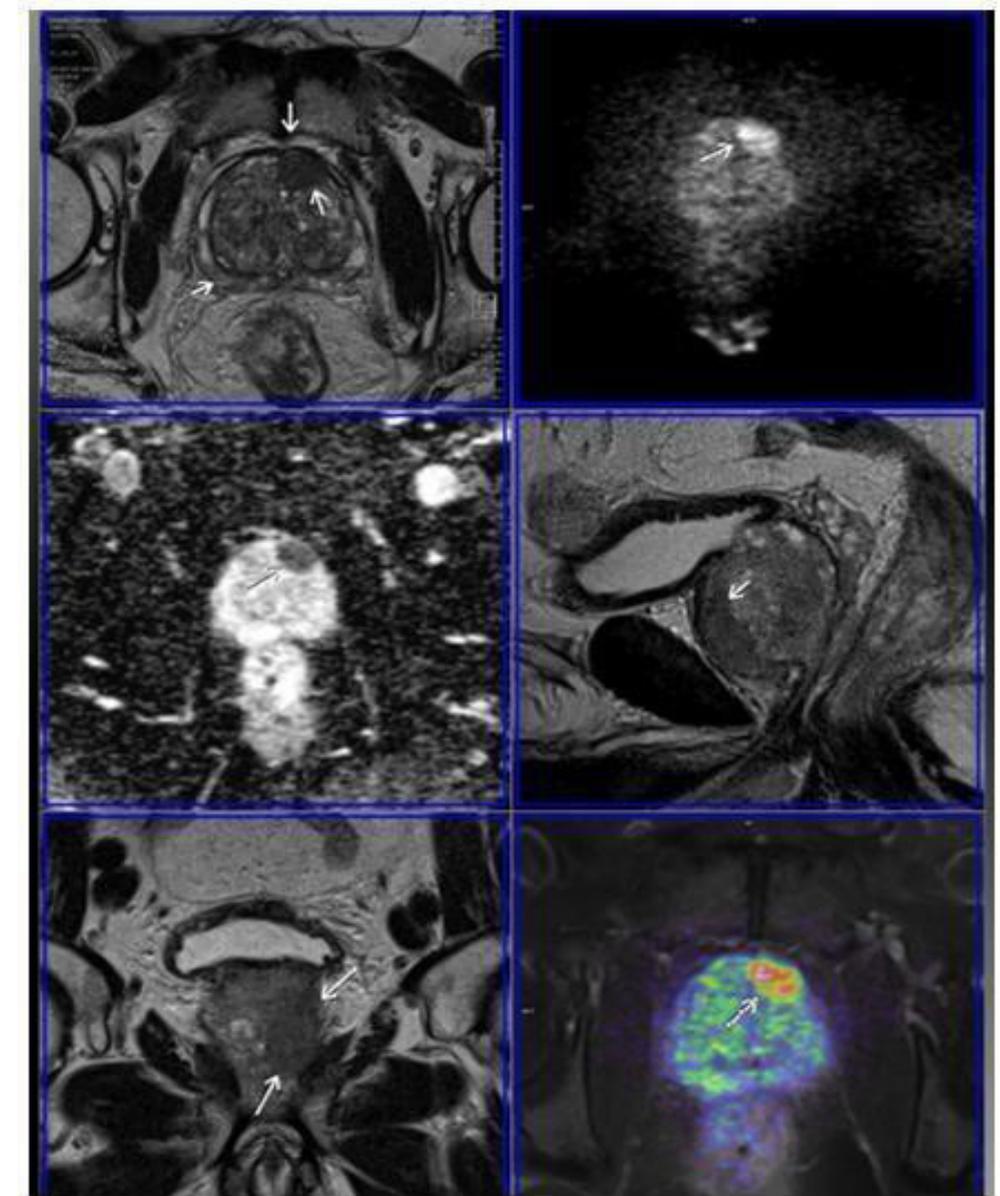


Figure 15 : Patient de 73 ans avec un PSA à 16 ng/ml et un score de Gleason 3+3 : l'IRM Mp a révélé un nodule du SFMA non biopsié de score PI-RADS 5. La surveillance active est abandonnée au profit d'un traitement curatif [63].

Bilan d'extension

En imagerie, L'IRM Mp est indiquée comme examen de référence dans le bilan d'extension local du cancer de la prostate, avec une meilleure performance d'évaluation à 3T. Pour l'extension ganglionnaire, le scanner est inutile si une IRM Mp avec acquisition ganglionnaire est possible. Elle a une sensibilité de 39% et une spécificité de 82%, en prenant en compte les critères de taille et de forme

des ganglions. Couplée à la TEP Choline, ses performances diagnostiques sont améliorées dans l'évaluation des ganglions pelviens. Pour les cancers métastatiques, l'IRM de diffusion corps entier est indiquée pour évaluer le squelette et les chaînes ganglionnaires, avec de performances supérieures à la scintigraphie couplée aux radiographies standards, et supérieures à la TEP-scan pour la détection des lésions osseuses. Finalement, le scanner thoraco-abdomino-pelvien peut être utile dans la détection des métastases viscérales [59].

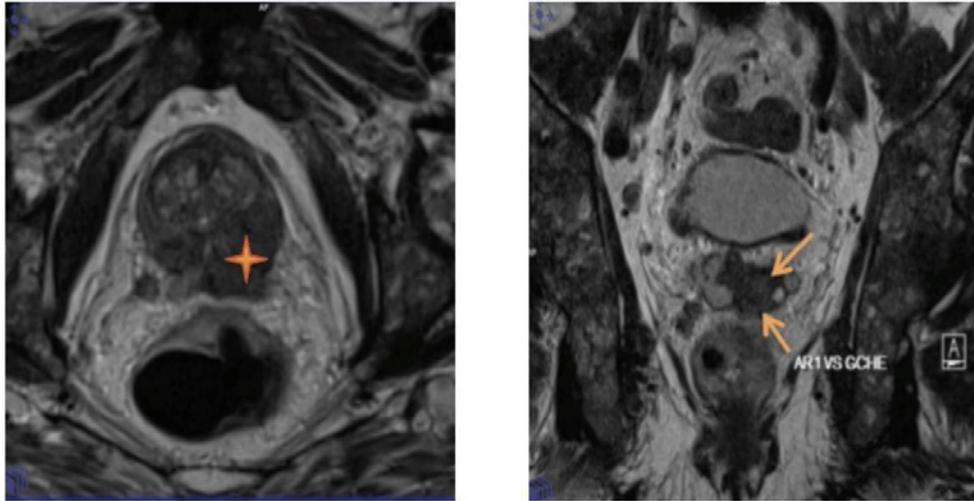


Figure 16 : Cancer de la prostate étendu à la vésicule séminale gauche, avec adénomégalies satellites et lésions osseuses : T3N1M1 [63].

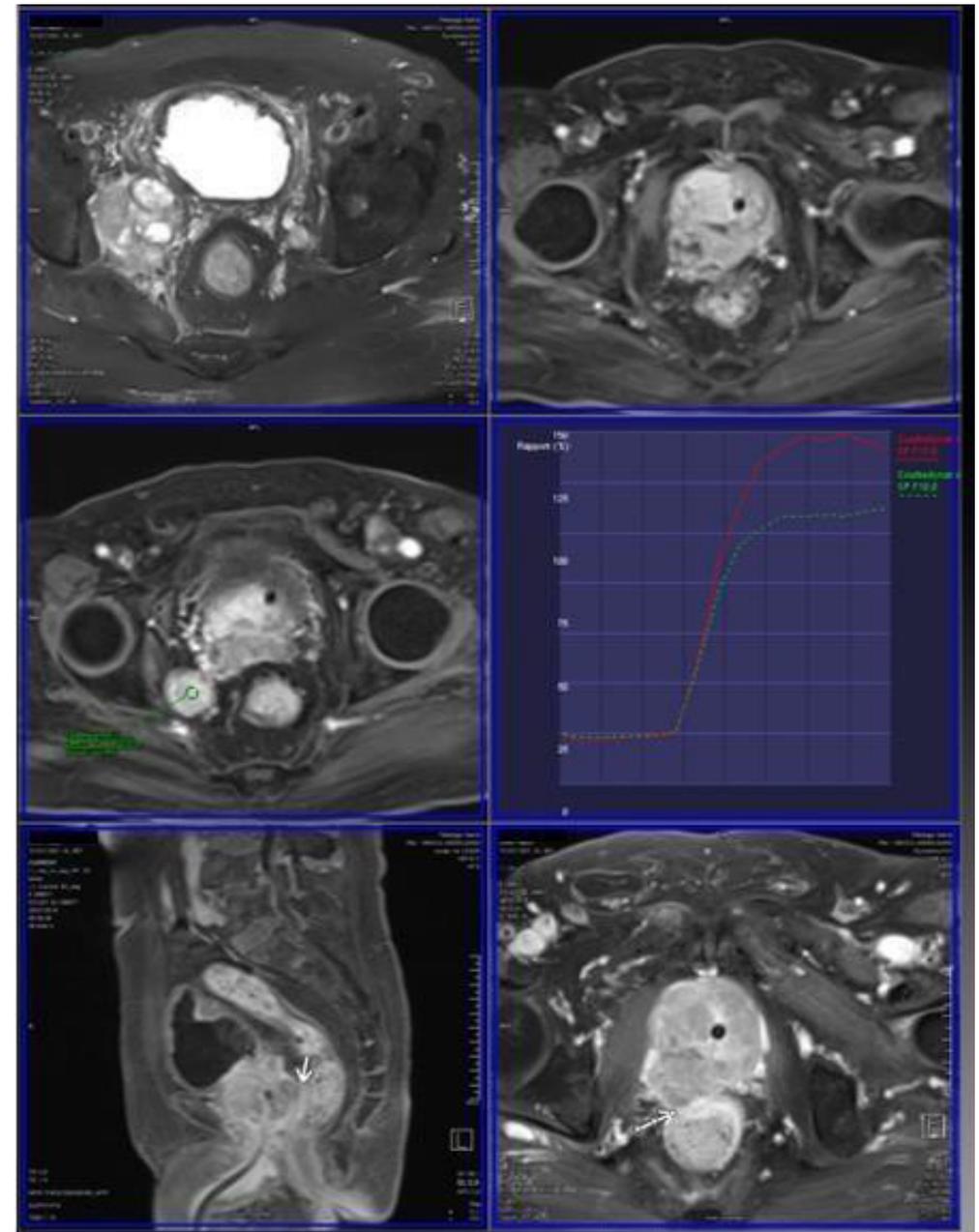


Figure 17 : Forme avancée d'un adénocarcinome prostatique : extension aux VS, au rectum avec adénomégalies obturatrices droites [63].





Figure 18 : IRM Corps entier en coupes coronale T2 et sagittale T2 [63].

6. Explorations isotopiques

La médecine nucléaire est une spécialité élémentaire dans l'évaluation et la prise en charge du cancer de la prostate. Son développement récent, notamment l'imagerie métabolique et la thérapie isotopique, en fait un outil indispensable dans la prise en charge du cancer de la prostate.

Une revue de la littérature a été réalisée, en utilisant la base de données PubMed/ Medline, pour rechercher les publications en texte intégral relatives à l'imagerie nucléaire et la radiothérapie métabolique du cancer prostatique. Les articles ont été sélectionnés sur leur méthodologie (méta-analyses, revue de la littérature, larges séries), la langue anglaise ou française et la pertinence par rapport au sujet traité.

a. Bilan d'extension initial

• La scintigraphie osseuse et le SPECT/CT

Recommandations

- Dans le bilan d'extension métastatique des cancers de la prostate à haut risque d'Amico ou à risque intermédiaire.
- Un SPECT/CT est indiqué en cas de douleurs suspectes quel que soit le stade ou la valeur du PSA.
- Un SPECT/CT est indiqué en complément des autres méthodes d'imagerie pour préciser une image douteuse quel que soit le stade ou la valeur du PSA.

Argumentaire

L'existence de métastases osseuses est un facteur pronostique très important dans la prise en charge du CP. Les recommandations pour l'utilisation de la scintigraphie osseuse dans le PC sont principalement basées sur des études anciennes sans tenir compte de ces nouveaux développements en imagerie moléculaire [65]

L'imagerie hybride, notamment la SPECT/CT, (Single photon emission computed tomographie/computed tomographie) qui associe sur une même machine, une gamma caméra et un scanner, a amélioré nettement la sensibilité et surtout la spécificité de la scintigraphie osseuse en diminuant le nombre de faux positifs liés à des pathologies arthrosiques ou inflammatoire [66, 67, 68, 69]. Les sensibilités et spécificités de la scintigraphie atteignent plus de 90-95 % depuis l'apparition des caméras hybrides [69]. Toutes les études et les recommandations concordent pour la non indication de la scintigraphie osseuse en cas de PSA <10ng/ml et chez les patients à faible risque, car le taux de métastase est < 1% et de nombreuses études ont étudié la corrélation entre la valeur de PSA et la présence et le nombre de métastases avec une valeur seuil de PSA < à 10 ng/ml pour des scintigraphies osseuses négatives [65, 66, 70].

La scintigraphie osseuse est recommandée pour des taux de PSA > 20ng/ml [66, 71].

Plusieurs publications [71, 72, 73, 74] ont étudié la positivité de la scintigraphie osseuse dans les différents stades de CP. Les résultats étaient de 0,3% dans le groupe à faible risque, de 1,1 à 4,1% dans le groupe à risque intermédiaire et 14 à 28% dans le groupe à haut risque.

De plus, certains auteurs ont recommandé l'utilisation de la scintigraphie osseuse chez les patients symptomatiques ou si les taux de phosphatase alcaline sont > 90 U/l [75].

• LA TEP au fluorure de sodium (FNA)

Recommandations

La TEP au FNA peut largement remplacer la scintigraphie osseuse en cas de pénurie de Technétium ou en cas de discordance clinico-biologiques et scintigraphiques.

Argumentaire

Ayant obtenu l'AMM récemment au Maroc (23 Mai 2022 : N° 105- 21/AP/D/DMP/18), le FNa, et de manière similaire aux biphosphonates marquées au technétium-99m dans la scintigraphie osseuse, reflète l'hypervascularisation et le remodelage osseux. Les indications sont similaires à celles de la scintigraphie osseuse avec toutefois les performances qu'offre la TEP.

Plusieurs études ont démontré les meilleures performances de la TEP-FNa par rapport à la scintigraphie osseuse dans la recherche de lésion osseuse secondaire [76, 77, 78]. Elle permet également une exploration du corps entier en trois dimensions et peut être réalisée sans détérioration de la qualité d'image chez les patients traités par diphosphonates, et permet une approche semi-quantitative validée.

Dans l'étude de Langsteger et al, [79] comparant 360 lésions chez 50 patients, l'exactitude diagnostique est de 90% pour FNa vs 95% Pour FCH et 61% pour la scintigraphie osseuse.

La TEP-TDM 18F-FNa présente toutefois les mêmes inconvénients que la scintigraphie osseuse à savoir une faible spécificité, un manque de performance pour la détection de lésions osseuses lytiques ou intra-médullaires pures, et une absence d'utilité dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique car une lésion ayant répondu peut continuer à capter le FNa, parfois même d'avantage, du fait de la réaction ostéoblastique des lésions osseuses cicatricielles [80].

• La lymphoscintigraphie

Recommandations

La lymphadénectomie de stadification par lymphoscintigraphie est recommandée chez les patients à risque intermédiaire et chez les patients à risque élevé de N+, de la classification de d'Amico.

Argumentaire

Le curage ganglionnaire reste la meilleure technique pour connaître le statut ganglionnaire.

Si le curage radioguidé ne met en évidence que dix à 48% des ganglions sentinelles (GS : premier relais ganglionnaire de la tumeur), des métastases ganglionnaires sont situées en dehors du territoire du curage standard.

Pour que le statut ganglionnaire soit fiable, le curage doit concerner les ganglions qui drainent spécifiquement la prostate et comporter au moins dix ganglions au total. La lymphadénectomie de stadification est recommandée chez les patients à risque intermédiaire et chez les patients à risque élevé de N+, de la classification de d'Amico. [81]

En revanche, elle n'est pas indiquée chez les patients à faible risque de la classification de d'Amico (risque 5 % de N+) pour lesquels un curage présente une morbidité supérieure au bénéfice attendu [82].

Les différentes études publiées [83] montrent que les aires de drainage de la prostate (topographie des ganglions fixants) se superposent à la répartition des ganglions métastatiques N+ retrouvés lors des curages extensifs.

La technique du ganglion sentinelle associée au curage ganglionnaire standard étendu se propose comme une alternative à la lymphadénectomie extensive à haute morbidité, non retenue actuellement comme technique exclusive. La lymphoscintigraphie guide le curage peropératoire et assure une qualité de curage optimal.

• La TEP à la Choline et au PSMA

Recommandations

- La TEP/TDM à la choline ou au PSMA est indiquée pour le bilan d'extension du cancer prostatique à risque élevé.
- La TEP/TDM à la choline ou au PSMA n'est pas indiquée pour la recherche de lésion prostatique ou le bilan d'extension initial du CP de risque bas ou intermédiaire.

Argumentaire

La TEP choline ou au PSMA est peu performante pour la recherche de lésions primitives prostatiques car l'intensité de fixation peut être la même en cas de lésion inflammatoire, d'hyperplasie bénigne ou d'adénocarcinome [84]. Dans cette indication la TEP-TDM est moins performante que l'IRM [85].

En revanche, les performances de la TEP-choline sont nettement supérieures aux autres techniques d'imagerie (scanner, IRM) pour la détection des adénopathies pelviennes, basées sur des critères morphologiques; en effet, 80% des métastases ganglionnaires sont situés dans des ganglions infra-centimétriques.

Les différents guidelines recommandent de réaliser une stadification ganglionnaire chez les patients à risque intermédiaire et surtout à haut risque métastatique [86]. La sensibilité poolée de détection des métastases ganglionnaires en TEP-choline est de 49% [41-56%] et la spécificité poolée est de 97% [94-99%] [87].

Par comparaison, La détection des adénopathies pelviennes en TEP-PSMA, comparée à l'histologie donne une sensibilité globale par patient de 61 % (IC95 % : 47-72 %) et une spécificité globale de 97 % (IC95 % : 85-99 %) [88]. Le manque de sensibilité et les faux négatifs sont attribués à la présence de micro-métastases non détectables [89, 90,91]. Les auteurs proposent de ne réaliser une TEP que chez les patients à haut voir très haut risque métastatique car la TEP est insuffisante chez les patients ISUP 1, 2 et 3 (haut taux de faux négatif). L'intérêt majeur de la TEP-choline est de montrer des ganglions suspects hors du territoire de curage [87].

Evangelista et al. observaient que la TEP-choline pouvait modifier la prise en charge initiale thérapeutique chez 20% des patients présentant un cancer à haut risque [92]. Cette modification n'est pas clairement déterminée en TEP-PSMA bien que l'on puisse supposer qu'elle sera plus élevée.



b. Dans le cadre des récurrences biologiques après un traitement radical

Recommandations

- La TEP à la choline est indiquée pour des taux de PSA > 2ng/ml ou \leq 2 ng/ml si le temps de doublement est < 6 mois.
- La TEP au PSMA est indiquée pour des taux de PSA > à 1ng/ml.
- La TEP à la choline est proposée pour le suivi de l'efficacité d'un traitement de rattrapage en cas de métastases osseuses.

Argumentaire

La visualisation du site de rechute à un stade précoce, lorsque le taux de PSA est très bas, a un impact majeur sur la nouvelle prise en charge : selon le site et l'extension de la rechute, différentes options de traitement de rattrapage peuvent être proposées. La TEP-choline ne permet que rarement de diagnostiquer les foyers de rechute de PSA < 0,5 ng/mL. Elle n'est en général contributive qu'à partir d'un taux de PSA > à 1 ng/mL. [93]

Pour un PSA < 1 ng/mL, le taux de détection de TEP-choline est d'environ 26%, pour approcher les 50% si le PSA est compris entre 1 et 2 ng/mL, et au-delà de 80% si le PSA est > 2 ng/mL [93]. Cependant, pour des taux de PSA < 2 ng/mL, l'influence de la cinétique du PSA – temps de doublement et vélocité – améliore nettement les performances de la TEPcholine. En effet, Le taux de détection de la TEP-choline pour un PSA \leq 2 ng/mL est de l'ordre de 50% si le temps dedoublement est > 6 mois, mais il atteint 60 à 80% si ce temps est < 6 mois [94, 95]. La TEP-PSMA permet de détecterle foyer de rechute dans 50 % pour un taux de PSA < 0,5 ng/mL [96].

Le choix de pratiquer une TEP choline pour des plus faibles valeurs de PSA est à évaluer en fonction du contexte (clinique, facteurs initiaux de mauvais pronostic) et de la thérapeutique envisagée [97].

Toutes les études sont concordantes pour montrer une meilleure détectabilité du site de rechute en TEP-PSMA versusTEP-choline pour des valeurs de PSA < 0,5 ng/mL, (de 50 à58 % avec le PSMA versus < 20 % en choline), [98, 99], et de 76 % et 95 %respectivement pour des valeurs de PSA > 2 ng/mL [100, 101].

Pour le suivi des métastases osseuses, l'association de 2 critères orienterait vers une réponse complète : d'un côté, l'apparition d'une ostéosclérose et de l'autre, l'absence d'hypercaptation à la choline [102].

V. ANATOMOPATHOLOGIE

1. Type de prélèvements

a. Biopsiesinitiales

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

• Le chirurgien urologue doit fournir :

- Taux du PSA serique
- Notion de traitement anterieur ou de biopsie antérieure
- Une à deux biopsies par flacon
- Localisation des biopsies (schéma ou tableau)

• Le pathologiste doit

- Ne pas mettre plus de 3 biopsies par cassette
- Trois plans de coupes sériées
- Immunohistochimie si doute sur un foyer tumoral
- Réponse en utilisant un tableau

L'utilisation de l'intelligence artificielle dans le Works flow a été validée par certains centres mais pas de consensus.

b. Biopsies de saturation

En cas de suspicion persistante de cancer de prostate après une première série de biopsies négative, une deuxième série de biopsies prostatiques peut être indiquée. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies.

Les indications d'une deuxième série de biopsies en fonction des résultats de la première série sont :

- ASAP
- Lésion isolée de carcinome intraductale
- Lésions de PIN de haut grade étendues sur plus de 3 biopsies



c. Résection trans urethrale prostatique

Matériel obtenu par résection ou vaporisation. En l'absence de renseignements cliniques :

- Huit de cassettes d'emblée +1 cassette/5 gr restants
- Si cancer connu ou PSA augmenté : inclure tous les copeaux surtout à la recherche d'un contingent de haut grade
- Seuil de 5% : nombre de copeaux avec foyers de carcinome /Nombre de copeaux totaux
- T1a : moins de 5%
- T1b : plus de 5%

d. Adénomectomie

- Enucléation de nodules en blocs ou en fragments par voie Trans-vésicale
- Fixation minimum 24H
- Macroscopie
- Prélèvements des foyers suspects
- Prélèvement de la périphérie
- 8-10 cassettes ou 3 méga cassettes
- Encrage des marges et nouveaux prélèvements si découverte d'un cancer

e. Pièce de prostate ctomieradicale

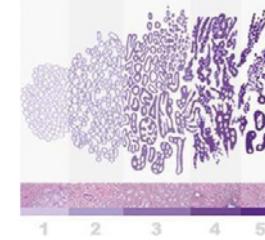
- Taille dans les trois dimensions (hauteur, diamètre antéro postérieur, diamètre transverse et poids sans vesicule séminale)
- Vésicule séminale à mesurer et vérifier si envahi macroscopiquement
- Encrage des marges
- Fixation optimale 48H
- Protocole de stanford avec inclusion en totalité recommandée
- Il est recommandé d'utiliser des schémas reporter les numéros de blocs

f. Curage ganglionnaire

- Curage standard : ganglions ilio obturateurs, iliaques externes, iliaques communs
- Curage étendu : chaîne iliaques internes et pré sacrées
- Tout ganglion macroscopiquement identifié est inclus
- Il peut être recommandé de donner le pourcentage de l'envahissement ganglionnaire

2. Facteurshisto-pronostiques

Score de Gleason modifié et classification ISUP :



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

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. Pour pallier ces insuffisances, une nouvelle classification a été proposée par l'ISUP [avec les groupes pronostiques suivants: la valeur pronostique de cette classification en 5 groupes a été validée rétrospectivement par des études multi-institutionnelles[52].

Il est recommandé d'utiliser cette nouvelle classification, en mentionnant dans un premier temps entre parenthèses le score de Gleason correspondant.

- Groupe 1 : ancien Gleason 3+3. Correspond à une tumeur bien différenciée
- Groupe 2 : ancien Gleason 3+4 (majorité de grade 3). Tumeur bien à moyennement différenciée
- Groupe 3 : ancien Gleason 4+3 (majorité de grade 4). Tumeur moyennement différenciée
- Groupe 4 : ancien Gleason 4+4. Tumeur peu différenciée
- Groupe 5 : anciens Gleason 9 ou 10, comprenant des cellules de grade 5, dites indifférenciées.

3. Éléments du compte rendu

a. Biopsies

Les différents éléments doivent figurer :

- Nombre de biopsie et leur siège
- Longueur du tissu prostatique
- Nombre de biopsie positive

- Taille du cancer en mm ou en %
- Type histologique
- Gleason modifié et groupe isup
- Engainement perinerveux
- Tissu extra prostatique présent ou non, atteint ou non
- Autres lésions : PINHG-carcinome intra ductal-Inflammation granulomateuse.

b. RTUP

Les différents éléments qui doivent figurer :

- Diagnostic d'un ou plusieurs foyers d'adénocarcinome prostatique Donner le nombre de copeaux concernés
- Seuil moins de 5% et plus de 5% de copeaux envahis (pT1a, pT1b).

c. Prostatectomie totale

Les différents éléments qui doivent figurer :

- Poids
- Taille
- Modalités d'inclusion
- Siège des foyers tumoraux
- Évaluation du volume tumoral
- Groupe de grading (anciennement score de gleason) (pour chaque foyer), en précisant le % de chaque grade (et, si besoin la notion de contingent tertiaire) en cas d'extension extraprostatique.
- Préciser la (ou les) localisation(s)
- Quantifier (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure radiale en mm) stade pTNM(2016)
- Préciser si infiltration périnerveuse (optionnel)
- Invasion vasculaire statut des limites d'exérèse : si positives, préciser la (ou les) localisation(s) quantifier (grand axe en mm).

4. Stadification : Classification TNM 2016

T 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"> • T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu reseque avec un score isup 1 ou absence de grade 4 ou 5. • T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu reseque ou un score isup ≥ 2 ou présence de grade 4 ou 5 • T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA.
	T2 : tumeur limitée à la prostate <ul style="list-style-type: none"> • T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins • T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes
	T3 : extension au-delà de la prostate <ul style="list-style-type: none"> • T3a : extension extraprostatique uni ou bilatérale • T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
N Ganglions régionaux	T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)
	Nx : ganglions régionaux non évalués
	NO : absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1 : atteinte ganglionnaire régionale <ul style="list-style-type: none"> • N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)
M Métastases à distance	Mx : métastases à distance non évaluées
	MO : absence de métastase à distance
	M1 : métastases à distance <ul style="list-style-type: none"> • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse • M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

5. Génétique et pathologie moléculaire dans le cancer de la prostate

Ces dernières années, de grands progrès ont pu être réalisés dans le domaine de la caractérisation pathologique moléculaire de la tumeur maligne la plus fréquente chez l'homme, le cancer de la prostate. Ces connaissances ont contribué de manière décisive au développement de traitements ciblés dans les stades avancés du cancer de la prostate. Les résultats de la pathologie moléculaire donnent, en outre, des indications importantes sur une possible prédisposition génétique.

On suspecte une forme héréditaire (mutation somatique) du cancer prostatique lorsqu'il existe :

- 3 cas chez les apparentés du 1er (père, frère ou fils) ou second degrés (neveux oncles) de la même branche familiale
- Seulement deux cas si cancer de la prostate diagnostiqué avant l'âge de 55 ans ou chez les apparentés du 1er (père, frère ou fils) ou second degrés (neveux oncles) de la même branche familiale



- La prédisposition génétique au cancer de la prostate est polygénique le plus souvent (95%), rarement monogénique (5 %).

Une consultation en oncogénétique est recommandée :

- En cas de suspicion de forme héréditaire d'un cancer de la prostate
- Devant une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire (cas de cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 40 ans, et/ou bilatéral et/ou chez un homme, un seul cas de cancer de l'ovaire)
- En cas de tumeur de la prostate chez un patient jeune (moins de 50 ans)
- La recherche de mutation de 4 gènes est particulièrement étudiée actuellement: HOXB13, BRCA1 et BRCA2 et ATM.
- Cas particulier des hommes diagnostiqués avec une mutation BRCA2 ou HOXB13 : proposer une surveillance régulière du cancer de la prostate (TR, PSA total) après information préalable à partir de l'âge de 40 ans.

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

Le tableau suivant cite quatre qui n'existent pas pour le moment au Maroc mais qui pourrait avoir leur place par la suite :

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)	Selection sa pronostic apres 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 apres pt et radiothérapie	Non
Promark	Expression de 8 protéines évaluée par analyse d'image	Pronostic apres pt	Non

Actuellement on dispose du panel de profilage génomique de fondation one pour la recherche de smutation BRCA 1 2, HRD et autre ainsi que des gènes impliqués dans la résistance aux traitements, ce panel a un impact direct et devrait être intégré dans les prises de décisions des RCP moléculaire du cancer de la prostate .

VI. MOYENS THÉRAPEUTIQUES

1. Abstention surveillance (watch fulwaiting)

Il s'agit de la proposer aux patients avec un CaP. Contrairement à la surveillance active, aucun traitement curatif n'est envisagé et un un traitement palliatif sera proposé 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 [103].

• **Rationnel**

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 [104]. 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 [105].

2. Surveillance active

• **Critères d'inclusion**

- Stade clinique T1 ou T2a, Gleason < 7, PSA < 10 ng/ml, moins de 3 carottes biopsiques positives avec moins de 50% de la carotte envahie. Aucun critère d'âge ou d'espérance de vie n'a été retenu à ce jour
- Une deuxième biopsie de réévaluation à 6 mois montrant les mêmes caractères

• **Modalités de surveillance**

- PSA + TR tous les 3 ou 6 mois
- Biopsie prostatique chaque 12 mois
- Un traitement curatif sera proposé si :
 - Vitesse du PSA élevée • Progression clinique
 - Gleason > à 7
 - Souhait du patient

• **Argumentaire**

La surveillance active représente une alternative de prise en charge du cancer de la prostate. Elle est proposée à des patients ayant des critères stricts d'inclusion (stade clinique T1ou T2a, un Gleason < 7, PSA < 10 ng/ml, moins des 33% carottes biopsiques envahies avec moins de 50% de la carotte touchée [106]. Un traitement palliatif ou hormonal est entrepris à l'apparition de signes de progression locale ou métastatique [107, 108].



La surveillance active repose sur l'hypothèse de formes latentes du cancer localisé de la prostate pouvant ne pas s'exprimer cliniquement du vivant du patient. Il s'agit des formes indolentes ou non significatives.

Cette surveillance a deux objectifs :

- Proposer un traitement définitif pour les cancers localisés à faible risque initial mais avec tendance à la progression chez les patients ayant une espérance de vie de plus de 10 ans
- Réduire le risque de sur-traitement des formes non susceptibles de progresser.

Plusieurs études sont en faveur de l'existence de ces cancers latents [109, 110] dont la fréquence a augmenté avec le dépistage et le diagnostic précoce expliquant le recours de plus en plus fréquent à la surveillance active [111].

Dans une étude comportant 298 malades traités par prostatectomie totale suite à un dépistage positif, l'analyse rétrospective a montré que 97 malades présentaient des caractéristiques de tumeur « indolentes » à faible profil évolutif : stade T1c ou T2a, un seul sextant atteint aux biopsies, Gleason <6, PSA <15 ng/ml, PSA < 0.20ng/ml.

Le taux de survie sans récurrence était supérieur à 90% à 3 ans, mais 45% des malades décrivent des fuites urinaires, et 72% déclarent avoir des difficultés à maintenir une érection de qualité. L'introduction de la démarche de surveillance active dans les alternatives thérapeutiques du cancer de la prostate peut ainsi éviter le «sur-traitement» et ses effets secondaires sous réserve d'application de critères stricts [112].

Le grade tumoral et le score de Gleason sont des éléments déterminants dans la surveillance active car ils influencent la survie spécifique [113, 114].

Un traitement curatif sera proposé en cas de vélocité élevée du PSA, d'une progression clinique d'un Gleason en croissance ou de souhait du patient [115].

Maintenant grâce à la biologie moléculaire nous savons que les patients porteurs d'une mutation de BRCA2 sont des candidats à haut risque de reclassification s'ils sont mis en surveillance active [115]. 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.

3. Prostate ctomie totale

• Rationnel

La Prostatectomie Radicale (PR) consiste à l'ablation de la totalité de la prostate avec sa capsule intacte et des vésicules séminales suivie d'une anastomose vésico-urétrale.

L'objectif de la PR et l'éradication du cancer tout en préservant les organes pelviens et les structures responsable de la continence et de l'érection [116,117].

La PR est le traitement de référence des cancers localisés de la prostate chez l'homme avec espérance de vie supérieure à 10 ans.

Elle assure le contrôle local de la maladie et représente le seul traitement ayant démontré une amélioration de la survie globale et la survie spécifique comparativement aux traitements conservateurs dans un essai prospectif randomisé [118, 119] et dans l'essai PIVOT [120]. Ce bénéfice est plus marqué dans de groupe de patients de moins de 65 ans en bonne santé et dans les risques intermédiaires d'Amico, elle peut être proposée aux patients de haut risque dans le cadre d'une approche multimodale.

Les approches chirurgicales ont évolué de la chirurgie ouverte rétro-pubienne et périnéale aux techniques mini invasives: la laparoscopie et la laparoscopie robot assistée. Les différentes études ne montrent pas de différences significatives en matière de contrôle carcinologique et résultats fonctionnels (continence et fonction érectile) entre les différentes voies d'abord, avec un avantage en faveur de la chirurgie mini invasive en terme de saignement per-opératoire et en durée d'hospitalisation [121, 122, 123].

Les anastomoses vésico-urétrales ont évolués des anastomoses approximatives aux anastomoses étanches à sutures continues sous vision directe, la connaissance parfaite de la cartographie du complexe veineux dorsal et des bandelettes vasculo-nerveuses a conduit à un potentiel de préservation de la fonction érectile [116].

• Préparation peropératoire

La prostatectomie et différée de 6 à 8 semaines de la biopsie et de 12 semaines de la résection transurétrale de la prostate, ce délai permet de réduire les adhérences et favorise la résorption de l'hématome en particulier si l'en espère préserver les bandelettes vasculo-nerveuses.

Plusieurs essais ont analysé l'impact d'une hormonothérapie d'une période de 3 mois avant la PR, la plupart de ses essais [124] ont conclu que l'hormonothérapie néoadjuvante est associée à une diminution du taux de cancers pT3, de marges positives et une incidence faible d'atteinte ganglionnaire, mais sans amélioration de la survie sans rechute biologique ni de la survie spécifique. Pour le moment, l'hormonothérapie et la chimiothérapie néoadjuvante à la PR ne sont pas recommandées [125].

Les schémas thérapeutiques d'antibioprophylaxie reconnues pour la chirurgie ouverte ou laparoscopique utilisent une céphalosporine de 1ère ou 2ème génération ou un aminoside en association avec le métronidazole [126].

La gestion peri-opératoire des anti-coagulants et antiagrégants plaquettaires doit être effectuée en collaboration avec les anesthésistes et cardiologues afin d'équilibrer entre risque de thrombose et saignement péri opératoire



• **Conservation des Bandelettes neuro vasculaires (BVN) 64**

La conservation des bandelettes vasculo-nerveuses et du plexus veineux pelvien permet de conserver la fonction érectile [127, 128], bien que l'âge du patient et l'état de sa sexualité préopératoire (Score de l'échelle IIEF) restent des éléments prédictifs de la fonction érectile post opératoire.

Des plans de dissection extra, intra et interfaciaux peuvent être planifiés. Une dissection proche de la prostate est réalisé de façon bilatérale en évitant les coagulations thermique est associée à des résultats fonctionnelles meilleurs [129, 130]. La conservation des BVN est proposée chez des patients sélectionnés en fonction de la localisation de la tumeur et du grade du cancer [131, 132].

La conservation des BVN n'est pas recommandé chez les patients de haut risque (cT2b - cT3; ISUP>2), les nomogrammes préopératoires et l'IRM permettent d'évaluer le risque de marge chirurgicale et de définir ainsi la technique chirurgicale approprié [133, 134, 135].

• **Le curage ganglionnaire**

Le curage ganglionnaire au cours de la prostatectomie radicale s'étant aux ganglions ilio-obturateurs, iliaques internes et externes jusqu'à la bifurcation iliaque [136].

Le risque d'envahissement ganglionnaire peut être estimé sur la base de nomogrammes validés (Briganti, formule de Roach, Partin et MSKCC) [137, 138, 139, 140], un risque calculé d'envahissement de plus de 5% est l'indication d'un curage ganglionnaire extensif [141]. L'examen extemporané et la technique du ganglion sentinelle ne sont pas recommandés.

Le curage ganglionnaire fourni des informations importantes sur la stadification et par conséquent sur le pronostic qui ne peuvent être égalé par aucun moyen d'imagerie [142].

Le taux de complications est augmenté en cas de curage extensif avec un risque de lymphocèle plus élevé en cas d'approche extra péritonéale [143].

Une revue systématique a démontré que le curage ganglionnaire n'améliore ni les résultats carcinologiques ni la survie [142], de plus des essais randomisés n'ont pas démontré le bénéfice d'un curage étendu par rapport au curage limité sur les résultats carcinologiques [144, 145].

• **Les complications**

La prostatectomie radicale est bien tolérée grâce à l'évolution des techniques opératoire avec une morbidité minime et un faible taux de morbidité 0,2%.

Une méta-analyse de 60 études portant sur 400 000 patients ayant subi une prostatectomie radicale sur une période de 20 ans jusqu'en 2020 a mis en évidence un taux de 12% de réadmission en post opératoire précoce et un taux de 4% à 30 jours de la prostatectomie [146].

Un essai comparant la prostatectomie par chirurgie ouverte à la prostatectomie la paroscopique ou robot assistée a rapporté les résultats à 12 semaines chez 326 patients et les résultats fonctionnels à 2 ans [129], il n'a pas été démontré de différence significative entre les deux voies d'abord sur la continence et la fonction érectile.

Predicted probability of event	RALP (%)	Laparoscopic RP (%)	RRP (%)
Bladder neck contracture	1.0	2.1	4.9
Complications per opératoires			
I	plaie rectale		
III a	plaie de la barre inter urétérale		
	Mortalité		
	Perte sanguine majeure		
Complications précoces (inférieure à 1 mois)			
I	rétention d'urines		
I «d»	fuite anastomotique		
II	hématome pré péritonéal		
II	thrombose veineuse profonde		
II	infection urinaire		
II «d»	lésion temporaire du nerf obturateur		
II «d»	ostéite du pubis		
III a	hématome périnéal		
III a III a	anurie		
III a III b	lymphocèle symptomatique		
III a III b	fuite anastomose vésico-urétrale		
III b	fistule recto urétrale		
III B, III b	hématurie		
IVa	urosepsis		
Complications tardives (1 mois après la chirurgie)			
III a	sténose anastomotique		
III b	hernie des orifices de trocart		
IV a	infarctus du myocarde		
IVa	AVC		

Les complications per-opératoires sont rares représentées par les plaies vasculaires, rectales et urétérales et rarement nerveuses (le nerf obturateur) [147], ses complications sont répertoriées selon la classification de Clavien [148].

4. Ultrasons Focalisés de Haute Intensité

Il s'agit de la destruction par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (High Intensity Focused Ultrasound : HIFU) par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate. C'est une technique innovante non-invasive développée durant ces deux dernières décennies et basée sur l'émission d'ultrasons focalisés, son effet est la conséquence de deux mécanismes : l'effet thermique par réchauffement au-delà de 65° de et la cavitation. Actuellement, une IRM préopératoire est indiquée et qui sera intégrée pour améliorer la précision du traitement.

Cette technique n'est pas indiquée pour les cancers de prostate de haut risque ni de risque intermédiaire défavorable vues les cas d'échec de traitement de plus en plus importants en fonction du grade. Elle n'est pas indiquée non plus en cas de suspicion de forme extra-prostatique.



Cette technique n'est pas indiquée pour les tumeurs apicales vue leur proximité du sphincter strié donc risque plus important d'incontinence post-opératoire.

Les effets indésirables de cette technique sont :

- La rétention aigue d'urine
- Dysfonction érectile
- Sténose de l'urètre
- Douleurs rectales ou rectorragie
- Fistule recto-urétrale
- Incontinence urinaire

Les limites sont essentiellement la difficulté de traiter toute la glande surtout pour les prostatites de plus de 40ml, dans cette situation une résection endoscopique de réduction du volume peut être pratiquée, et le ciblage des tumeurs antérieures. Indications :

Toutes avec faible niveau de preuve ou réservés pour des cas particuliers avec impossibilité d'autres traitements ou encore dans le cadre d'études cliniques :

- En option pour les cancers de prostate à risque faible avec traitement de toute la glande
- En option pour les cancers de prostate à risque faible avec traitement de toute la glande
- Option de traitement de rattrapage après échec de radiothérapie.

5. Cryothérapie

La cryothérapie est une procédure relativement nouvelle et en cours d'évaluation pour le traitement du cancer localisé de la prostate.

Des aiguilles spéciales sont insérées, sous anesthésie par voie périnéale et sous contrôle par sonde d'échographie endo-rectale, dans la tumeur de la prostate et congèlent les tissus jusqu'à -40° conduisant ainsi à une dénaturation protéique des cellules tumorales et des microthromboses vasculaires avec apoptose. Cette procédure est réalisée dans le cadre d'une hospitalisation de jour, les patients étant généralement autorisés à rentrer à leur domicile le jour suivant.

Les principales complications liées à la cryothérapie sont la dysfonction érectile, l'incontinence, l'apparition d'escarres dans les tissus entraînant une dysurie ou au plus une rétention vésicale complète et un taux très faible de fistule recto-prostatique. Cette technique est réservée aux prostatites de moins de 40ml et aux stades localisés de moins de 20ng/ml.

Indications :

Toutes avec faible niveau de preuve ou réservés pour des cas particuliers avec impossibilité d'autres traitements ou encore dans le cadre d'études cliniques :

- En option pour les cancers de prostate à risque faible
- En option pour les cancers de prostate à risque faible
- Dans le cadre de rattrapage après échec de radiothérapie chez les patients avec

peu de comorbidités, une espérance de vie > 10 ans, une maladie localisée avant traitement, un PSA<10ng/ml et un temps de doublement lent.

6. Radio fréquence

Elle reste une thérapie expérimentale nécessitant davantage d'études. Technique utilisée pour d'autres cancers comme le foie et le rein, elle consiste en un échauffement ablatif des tissus utilisant des champs électromagnétiques de fréquence inférieure aux micro-ondes. Il y a un grand manque de données quant à l'efficacité de la technique et ses éventuels effets indésirables.

7. Hormonothérapie

a. Déprivation androgénique

L'objectif de la déprivation androgénique est de diminuer le taux de testostérone circulante en delà d'un seuil fixé à 50ng/dl, plusieurs modalités :

Castration

- Castration chirurgicale : par pulpectomie ou orchidectomie.
- Avantages : effet immédiat, pas de phénomène de flare up, coût moindre
- Inconvénients : irréversible, schéma corporel altéré
- Technique Médicale par : analogues ou antagonistes de LH-RH
- Analogues de LH-RH : Goséréline, Triptoréline, Leuproréline. A l'état normal, la GnRH est sécrétée de façon pulsatile, la stimulation chronique de l'hypophyse par ces analogues entraîne une désensibilisation des Rc hypophysaires à LH-RH après une augmentation initiale de testostérone « flare up » (5 - 40 %).
- Avantages : réversible
- Inconvénient : coût élevé
- 4 molécules: Leuproréline, Triptoréline (Décapeptyl®), Goséréline (Zoladex®), Buséréline
- Mode d'administration : injection IM/SC à libération prolongée, mensuelle, trimestrielle ou semestrielle



- Effets indésirables : baisse de la libido, bouffée de chaleur, ostéoporose, et impuissance sexuelle
- Antagonistes de LH-RH : Degarelix, Relugolix

Bloquant directement la voie de la LHRH ce qui entraîne un effondrement de la testostéronémie aussi rapidement qu'une castration chirurgicale.

- Avantage : effet rapide, pas de phénomène de flare up, réversible
- Molécules et mode d'administration :

Dégarélix: injections mensuelles

Rélugolix: voie orale comprimé de 120 mg, dose : 360 mg/j (soit 3 cp) le premier jour, poursuivi à une dose de 120 mg (un comprimé) en une prise par jour à peu près à la même heure chaque jour

- Effets indésirables : bouffées de chaleur, douleurs musculo-squelettiques, fatigue....

Anti-androgènes périphériques (1ère génération) : Bicalutamide, Nilutamide, Cyprotérone

Les AA inhibent de façon compétitive l'interaction entre les androgènes et leurs récepteurs. Utilisés au début du traitement pour éviter le flare-up.

Bicalutamide :

- Dose recommandée : 50mg/j per os.
- Effets indésirables : baisse de la libido, dysfonction, bouffées de chaleur, gynécomastie, sueurs, alopecie, nausées, douleurs abdominales, anti-androgènes périphériques de nouvelle génération : convulsions, troubles de l'attention, œdème périphérique.

Hormonothérapie de nouvelle génération

b. Les Anti-androgènes périphériques de nouvelle génération

L'Enzalutamide

L'Enzalutamide est le premier agent de la nouvelle classe des anti-androgéniques périphériques, une fois fixé au RA, il empêche sa translocation et sa fixation à l'ADN ; son affinité pour le RA est supérieure aux anti-androgènes de 1ère génération.

- Dose recommandée : 160 mg (4*40mg) en une seule prise quotidienne par voie orale, indépendamment des repas, à heure fixe. En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 12h
- Tolérance : les effets secondaires courants sont l'asthénie et les risques de convulsion (0,6 %)
- Suivi et surveillance :

Cardiaque

Pour tous les patients, un suivi régulier par un cardiologue (1 ou 2 fois par an avec prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, kaliémie, bilan lipidique, glycémie, calcul du débit de filtration glomérulaire). Pour les patients considérés à haut risque cardiovasculaire, un bilan cardiologique doit être effectué au moins tous les 6 mois.

HTA (G3/4) : Interrompre transitoirement le traitement par Enzalutamide malgré un traitement antihypertenseur bien conduit jusqu'à diminution de la pression artérielle à un G ≤ 2. Si HTA résistante, envisager l'arrêt définitif du traitement par Enzalutamide en RCP.

Allongement de l'intervalle QT (G3/4) : traitement des facteurs associés responsables d'allongement du QT (hypokaliémie; hypocalcémie; hypomagnésémie; traitements associés. Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un G ≤ 2.

Neurologique : Convulsions (G3/4)

Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

Apalutamide

C'est un anti-androgène de structure proche de celle de l'Enzalutamide.

- Dose recommandée : 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale
- Tolérance : généralement bonne
- Les effets indésirables les plus fréquents sont : fatigue, éruption cutanée 23%,

perte de poids, arthralgie et chutes. Les autres effets indésirables importants incluent fractures et hypothyroïdie.

Darolutamide

3ème nouvelle molécule d'hormonothérapie, de la famille des inhibiteurs du récepteur aux androgènes.

- Dose recommandée : 600 mg de Darolutamide (2 comprimés de 300 mg) deux fois par jour, soit une dose journalière totale de 1 200 mg.
- Tolérance: l'effet indésirable le plus fréquemment observé est la fatigue/les états asthéniques. Ne passant pas la barrière hémato-méningée, il ne présente pas de risque de convulsion.



c. Acétate d'Abiraténone : blocage de la biosynthèse des androgènes (blocage intra-tumoral)

Inhibe de façon irréversible l'enzyme CYP17 intervenant dans la biosynthèse des androgènes au niveau de testicule ou surrénale, Il en résulte un hyperaldostérisme induit, qui justifie l'administration concomitante d'une corticothérapie pour limiter les effets secondaires liés à l'hyperminéralocorticisme.

- Dose recommandée : 1000mg, soit 4 cp de 250mg ou 2cp de 500mg, en prise unique, à distance des repas, en association avec 10 mg de prednisone ou de prednisolone par jour. En cas de terrain cardiaque fragile, un avis cardiologique sera demandé avant l'instauration du traitement
- Contre-indication : insuffisance hépato-cellulaire sévère
- Tolérance: généralement bonne, mais certains effets indésirables peuvent survenir: éruptions cutanées, HTA, diarrhée. Le principal effet secondaire est l'altération du bilan hépatique
- Suivi et surveillance : la tolérance doit être réévaluée : tous les 15 jours pendant 3 mois puis tous les mois. La surveillance est :
- Clinique : rétention hydrique ? hypertension artérielle ? douleurs musculo-squelettiques ?
- Biologique : bilan hépatique (BH), potassium

En cas d'altération du BH (TGO, TGP > 5N), le traitement sera arrêté de façon temporaire, puis repris à demi-dose. En cas de réélévation, le traitement sera définitivement arrêté.

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

A. Dans le cancer de prostate localement avancé

La définition retenue dans ce guide pour le cancer de prostate localement avancé est celle des groupes à risque de l'association européenne d'urologie, qui se base sur le risque de rechute biologique après traitement local. Le cancer de prostate localement avancé se définit par un stade cT3-4, ou N+ (selon la classification TNM de l'AJCC : American Joint Committee on Cancer), quel que soit le taux de PSA et quel que soit le score de Gleason (ou grade ISUP : International society of urological pathology) [149]. Il y a très peu d'études randomisées s'intéressant spécifiquement à ce sous-groupe de patients qui est hétérogène, en particuliers les cancers de prostate N+ qui sont exclus à la fois des essais sur le cancer de prostate métastatique et sur le cancer de prostate de haut risque. Les patients T3-T4 étaient habituellement inclus dans les études sur le haut risque.

• Suppression androgénique par analogues LH-RH

Rationnel

L'adjonction d'une suppression androgénique par analogues LH-RH à la radiothérapie, a démontré un bénéfice en survie globale dans plusieurs essais prospectifs randomisés de phase III. Comparant la radiothérapie versus radiothérapie associée aux analogues LH-RH [150, 151] et concernant la durée d'une hormonothérapie longue (6 mois BAC puis 2,5 ans d'analogues LH-RH).

Une hormonothérapie longue (6 mois BAC puis 2,5 ans d'analogues LH-RH) était corrélée à de meilleurs résultats comparée à une hormonothérapie courte de 6 mois (BAC : blocage androgénique complet) dans des cancers de prostate de haut risque et localement avancés (T1c-T2b N1N2, T2c-T3 (75%) T4 NO à N2) dans un essai de non infériorité [152].

• Hormonothérapie de nouvelle génération

La place de l'abiraténone et enzalutamide

Rationnel

La place de l'Abiraténone a été prouvée dans les cancers de prostate de haut risque et localement avancés dans l'étude STAMPEDE [(cancer de prostate non métastatique, N+ ou de haut risque NO (T3/4, PSA ≥ 40ng/ml, Gleason 8-10 ou récidivant ; castration (ADT) vs ADT plus Acétate d'Abiraterone (1000mg AA) vs ADT + Acétate d'Abiraterone + Enzalutamide (160mg) pendant 2 ans)].

La survie sans maladie a été améliorée dans le bras Acétate d'Abiraterone, (69% vs 82% avec un (HR de 0.53, 95%) avec un bénéfice significatif en survie globale dans le bras Abiraténone (bénéfice absolu de SG était de 9%). L'Enzalutamide n'apportait pas de bénéfice dans cette étude [153].

L'association d'Acétate d'Abiraténone à une castration pendant 2 ans doit être considérée comme un nouveau standard thérapeutique chez les patients ayant un cancer de prostate localisé haut risque ou localement avancé.



B. La rechute biochimique dans le cancer de la prostate

Définition de la rechute biochimique :

La définition d'une récurrence biologique avec élévation de PSA dépend du traitement initial :

• Récurrence biologique après prostatectomie radicale

La récurrence biologique après prostatectomie radicale se définit par une valeur du PSA > 0,2 ng/mL sur deux dosages successifs à plus de 6 semaines d'une PT. Cependant, un taux de PSA de 0,4 ng/mL est plus prédictif pour la récurrence à distance de la maladie [154, 155, 156].

• Récurrence biologique après radiothérapie prostatique

Après un traitement par radiothérapie (radiothérapie externe ou curiethérapie), avec ou sans manipulation hormonale à court terme, la définition de la conférence consensuelle du Radiology Therapeutic and Oncology Group RTOG selon les critères Phoenix est celle qui est actuellement adoptée [155, 156] : une augmentation du PSA de 2 ng/mL ou plus au-dessus du nadir du PSA, que le patient reçoive ou non un traitement de privation androgénique. La date de rechute est définie par le moment où est constatée la hausse du PSA. Une confirmation répétée est généralement effectuée pour exclure un phénomène de rebond du PSA (augmentation transitoire de PSA d'autre origine).

• Hormonothérapie de rattrapage

Le bénéfice de l'HT immédiate seule n'a pas été suffisamment démontré. On dispose de données de plusieurs études rétrospectives et de données actualisées de 3 essais randomisés dont les résultats convergent pour l'utilisation de l'hormonothérapie immédiatement [157, 158].

Notre approche consiste à initier la privation androgénique plutôt que tard chez les hommes plus jeunes avec une maladie de haut risque (par exemple, score de Gleason 8 à 10 et un temps de doublement du PSA sérique de <10 à 12 mois).

• Hormonothérapie associée à la radiothérapie de rattrapage

Récemment, l'étude RTOG 9601 a montré que l'adjonction des agonistes de la LHRH à la RT de rattrapage apportait un bénéfice en survie spécifique et survie globale selon les 2 essais RTOG 9601 et GETUG 16 [159, 160]. La radiothérapie associée à l'hormonothérapie améliore significativement la survie globale et la mortalité spécifique, notamment pour un PSA > 0,7 ng/mL et avec un temps de doublement court et doit être proposée dans les formes à haut risque [161].

• Privation androgénique continue ou intermittente

La privation androgénique continue consiste en l'initiation d'un traitement d'induction jusqu'à réponse maximale puis retrait temporaire avec surveillance du PSA et de la testostérone et la réinitiation est basée sur des niveaux seuils prédéfinis de PSA sérique qui varient de 2,5 à 20 ng/mL.

L'objectif de cette approche est de réduire des effets secondaires de la castration continue (une amélioration du sentiment de bien-être et à une récupération de la libido et de la puissance sexuelle). Mais le bénéfice reste incertain ; en dehors d'essai clinique, elle n'est pas soutenue par la majorité des sociétés savantes. Elle peut être proposée uniquement aux patients bien informés, en expliquant et en documentant soigneusement que les résultats à long terme sont incomplètement caractérisés [162].

• Anti-androgène périphérique seul

La monothérapie anti-androgénique ne doit pas être recommandée vu l'absence de données claires sur leur efficacité. Malgré les inquiétudes quant à leur efficacité, la monothérapie anti-androgénique est largement utilisée et peut être une option raisonnable pour les hommes soigneusement sélectionnés, avec des tumeurs bien différenciées et une récurrence avec un temps de doublement de PSA plus long, qui souhaitent minimiser les effets secondaires pendant le traitement.

C. Dans le cancer de prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique

Définition

Le stade de Cancer de Prostate Résistant à la Castration (CPRC) non métastatique (MO) est classiquement défini par progression biochimique (PSA) et absence de métastases détectables sur les imageries conventionnelles que sont la tomographie par émission de positons (TEP) et la scintigraphie osseuse (TDM et SO) ; bien que les imageries de nouvelle génération (IRM du corps entier ou imagerie métabolique par TEP-choline ou TEP-PSMA) permettent parfois de reclasser les patients en oligométastatique, des sociétés proposent de considérer les imageries de nouvelles générations (NCCN, Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) [163, 164] :

Définitions

Testostérone < 50 ng/dl (taux de castration) Plusieurs définitions de la progression biochimique :

Translating Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)

- PSA ≥ 1 ng/ml
- Élévation du PSA > 2 ng/ml au-dessus du nadir et taux ≥ 25 % du nadir
- Élévation confirmée après ≥ 3 semaines par un 2e dosage

European Association of Urology (EAU):

- 3 élévations consécutives du PSA à 1 semaine d'intervalle
- Avec 2 augmentations du PSA > 50 % au-dessus du nadir et un PSA > 2 ng/ml



• **Privation androgénique**

Blocage androgénique simple / inhibiteur des récepteurs aux androgènes de nouvelle génération :

Rationnel

3 essais randomisés ont évalué l'intérêt d'associer un traitement par inhibiteur des récepteurs aux androgènes au blocage androgénique simple en matière de SSM pour les patients en situation de résistance à la castration non métastatique à haut risque défini : par PSA > 2 ng/mL, un temps de doublement du PSA ≤ 10 mois :

En cas de maladie considérée comme à haut risque (temps de doublement inférieur ou égal à 10 mois), les études PROSPER et SPARATN ont montré un bénéfice à l'ajout de l'Enzalutamide et de l'Apalutamide à la suppression androgénique, en cas de récurrence biologique après traitement local, chez des patients non métastatiques et en résistance à la castration sous hormonothérapie dite de première génération. Ce bénéfice a été retrouvé en termes de survie sans métastase avec un gain de 21 à 24 mois et une toxicité acceptable [163, 164].

L'ajout du Darolutamide à une suppression androgénique simple chez des patients porteurs d'un CPRC à haut risque non métastatique était associé à une augmentation de la survie sans métastase après [HR 0,41 (IC 95 %, 0,34-0,5), p < 0,001], avec une réduction du risque d'apparition de métastases de 59 % [164].

D. En situation métastatique

• **Cancer de prostate métastatique hormonaïf**

Définitions

Le cancer de la prostate métastatique est une maladie hétérogène. Le traitement des formes d'emblée métastatiques reposait depuis plusieurs années sur une déprivation androgénique seule soit par castration chirurgicale ou médicale [165]. Cependant l'apparition de nouvelles thérapies a permis d'enrichir l'arsenal thérapeutique et d'améliorer la survie des patients.

Le choix du traitement doit prendre en considération des facteurs pronostiques tels que : le score de Gleason de la tumeur primitive, le nombre et la localisation des métastases osseuses, et la présence de métastases viscérales [166]. Deux études ont permis de stratifier les patients selon le volume tumoral et le risque évolutif.

Haut volume tumoral / haut risque évolutif	
CHAARTED [167]. Haut volume tumoral	Une ou plus de métastases viscérales ou par la présence de 4 ou plus de métastases osseuses dont une est extra-vertébrale ou pelvienne
LATITUDE [168]. haut risque évolutif	Présence de 2 critères parmi les 3 suivants : un score de Gleason > ou = 8, une ou plus de métastases viscérales ; ou une ou plus de 3 métastases osseuses.

Dans ce référentiel, on adoptera le volume tumoral comme facteur pronostic de décision thérapeutique.

• **Déprivation androgénique**

Castration chirurgicale ou médicale ?

Rationnel

Les études comparant les agonistes de LH-RH à l'orchidectomie, n'ont pas montré de différence de survie entre ces 2 modalités thérapeutiques. [165, 166].

Cependant l'utilisation d'un agoniste de la LH-RH peut entraîner une élévation transitoire de la testostéronémie, et donc une majoration des symptômes, avec un risque de rétention urinaire et de compression médullaire en cas de métastases osseuses. Ce phénomène appelé « flare-up » peut être prévenu par la prescription concomitante d'un inhibiteur du récepteur d'androgène pour une durée de 2 à 3 semaines.

Castration chirurgicale = castration médicale (agonistes de LH-RH)

Analogues ou antagoniste de LH-RH :

Rationnel

La découverte récente des antagonistes de LH-RH a permis le blocage direct des récepteurs de LH-RH et donc une castration rapide et réversible sans effet « flare up » [166]. De même Le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs était plus faible [167].

Antagonistes LH-RH sont favorisés par rapport aux agonistes LH- RH surtout si tableau imminent de compression médullaire ou de risque cardiovasculaire élevé.

Analogues LH-RH :

- GOSERELINE 10,8 mg 1 injection sous cutanée tous les 3 mois
- GOSERELINE 3,6 mg 1 injection sous cutanée tous les 28 jours
- TRIPTORELINE 11,25 mg 1 injection intramusculaire tous les 3 mois
- TRIPTORELINE 3,75 mg 1 injection intramusculaire tous les 28 jours
- LEUPRORELIN 3,75mg/ mois et 11,25mg/6mois

Antagonistes LH-RH : non encore disponibles au Maroc :

- Dégarélix : injectable 240 mg administrés en deux injections souscutanées consécutives de 120 mg chacune 80 mg administrés en une injection souscutanée
- Rélugolix 120 mg Orale 360 mg/j (3 cp) le 1^{er} jour, puis 120 mg/j (1cp) en une prise par jour

Castration chirurgicale = castration médicale (agonistes de LH-RH)

Antagonistes LH-RH sont favorisés par rapport aux agonistes LH- RH surtout si tableau imminent de compression médullaire ou de risque cardiovasculaire élevé.



Blocage androgénique complet ?

Le bénéfice du blocage androgénique au delà d'un mois dans le cancer de la prostate métastatique hormono-naïfs reste incertain. Un essai randomisé de 1286 patients M1b comparant une orchidectomie avec ou sans flutamide, n'a pas montré de bénéfice du BAC en survie globale ni en survie sans progression [168].

Des revues systématiques d'études randomisées [169, 170] ont conduit à un bénéfice modeste de moins de 5% en survie spécifique au delà de 5 ans mais au détriment d'une morbidité plus lourde liée à l'inhibiteur du récepteur d'androgène.

Pas de bénéfice du BAC sur la survie

Blocage par un inhibiteur du récepteur d'androgène seul ?

Pas de place de l'inhibiteur du récepteur d'androgène de 1ère génération en monothérapie [171, 172].

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

Pour retarder la résistance à la castration survenant après 18 à 24 mois du traitement ; pas de différence en survie globale, en survie spécifique et en survie sans progression entre THi et THc [173, 174, 175, 176].

Le traitement continu est préférable par rapport au traitement intermittent

• Hormonothérapie de nouvelle génération

- Acétate d'Abiratérone

L'ajout de l'abiraterone a amélioré significativement la SG Dans les 2 grandes études LATITUDE et STAMBEDE PIII

Dans LATITUDE, il y avait un Bénéfice significatif en SG, réduction de 38% du risque de décès, 53% de réduction en SSP radiologique, bénéfice significatif également en 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 [177].

Dans l'essai STAMPEDE (1917 patients dont 52 % étaient M1) [178, 179], après un suivi de plus de 6 ans, ce bénéfice en SG a été maintenu avec un gain de 2,8 ans (médiane de SG : 6,6 ans bras Abiratérone versus 3,8 ans bras ADT ; HR = 0,60 ; IC95

Pas de bénéfice du BAC sur la survie

Le traitement continu est préférable par rapport au traitement intermittent : 0,50-0,71 ; p = 0,0000000003) et il a été retrouvé chez les patients à haut risque (HR = 0,54), bas risque (HR = 0,55), haut volume (HR = 0,59) ou bas volume tumoral (HR = 0,53) [180].

Une méta-analyse incluant les données des 2 essais LATITUDE et STAMPEDE a confirmé le bénéfice en SG de l'ajout d'Abiratérone à la castration par rapport à la castration seule (HR = 0,63 ; IC : 0,55-0,72 ; p < 0,000001) [181].

Les dernières recommandations de l'ESMO, de l'EAU et de l'AFU ont inscrit l'Abiratérone (+ ADT) comme un standard pour tous les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-naïf.

• Enzalutamide

Bénéfice en survie également prouvé pour cette molécule dans 2 études phase III ENZAMETet ARCHES en association à l'ADT. Ce bénéfice a été observé aussi bien chez des patients à faible ou à fort volume tumoral.

Dans ENZAMET il y avait un gain significatif en SG avec diminution du risque de décès de 33% (HR : 0,67, IC95 : 0,52-0,86, p = 0,002). Mais, aucune amélioration de survie n'a été observée chez 16 % des patients prétraités par docetaxel (74%, contre 75%, RR=0,90 (IC95% :0,62 - 1,35) [182].

Dans ARCHES, ce bénéfice a été observé quel que soit le volume tumoral ou l'exposition au docetaxel [183].Après un suivi médian de 45 mois, les données de SG rapportées à l'ESMO 2021 ont montré une amélioration significative de 34% dans le bras Enzalutamide + ADT par rapport au bras Placebo + ADT (HR 0,66 ; p<0,0001) chez la population en intention de traiter. Toutefois l'analyse en sous groupes a montré l'absence de gain chez les pré-traités par docetaxel (HR 0,74 ; 0,46-1,20) et ceux avec métastases viscérales (HR 116 ; 0,67-2) [184].

• Apalutamide

l'Apalutamide a permis une réduction significative du risque de décès de 33 % (HR = 0,67 ; IC 95: 0,51-0,89, p = 0,005) et du risque de progression de 52% (HR = 0,48 ; IC 95 : 0,39-0,60 ; p < 0,001,) dans l'essai TITAN PIII [185].

L'actualisation des données de survie de cet essai ont été présentées lors de l'ASCO- GU 2021. Le bénéfice en SG de l'association se maintient de façon nette et stable dans le temps par rapport à l'ADT seule (HR = 0,65 ; IC95 : 0,53-0,79 ; p < 0,0001). Un bénéfice retrouvé malgré le cross-over chez 40% patients (HR pour la SG après ajustement sur le cross-over : 0,52 ; IC95 : 0,42-0,54), et indépendamment du volume tumoral (HR bas-volume = 0,70 ; HR haut-volume = 0,52) ou du groupe de risque (HR bas-risque = 0,76 ; HR haut-risque = 0,57). Seulement les 10% de patients prétraités par Docétaxel n'ont pas pu tirer de bénéfice de l'Apalutamide (HR = 1,12) [186].

L'Abiratérone 1000mg (4 cp de 250mg) + Prednisone 10mg/j, l'Enzalutamide 78 160mg/j (4cp de 40mg) ou l'Apalutamide 240mg/j (4cp de 60mg) constituent un standard thérapeutique pour les patients avec cancer prostate métastatique hormono- naïf

• Place de l'intensification thérapeutique

Les résultats de survie de l'étude PEACE-1 étudiant la tripléte ADT - chimiothérapie. Abiratérone ont été présentés à l'ESMO 2021. Cette étude incluait 1173 patients entre novembre 2013 et décembre 2018 et randomisait les patients en 4 bras : bras ADT seule, bras ADT+ Abiratérone, bras ADT + radiothérapie et bras ADT + Abiratérone + radiothérapie (74Gy en 37 fractions). Le co-objectif primaire était



la SSP radiologique (SSPr) et la SG. La tripléte ADT- Docetaxel-Abiraterone augmentait la SSP radiologique de façon très importante de 2,5 ans (4,5 vs 2,0 ans ; HR 0,50 (IC95% 0,40-0,62). Ce bénéfice été observé quel que soit le volume tumoral : HR dans les hauts volumes de 0,47 (IC95% : 0,3-0,60), p<0,0001) et de 0,58 pour les faibles volumes (IC95% : 0,39-0,87), p=0,006). L'association a permis en plus un bénéfice SG avec réduction de décès de 25% et un gain de 12 mois voire même 18 mois chez les patients avec haut volume tumoral. Le profil de toxicité reste favorable avec un grade 3-5 observé dans plus de 5% des patients [186].

L'étude ARASENS étudiant l'association docétaxel + Darolutamide + ADT.

La survie globale était significativement plus longue avec la tri-thérapie qu'avec le placebo plus traitement anti-androgène et docétaxel, et l'ajout de darolutamide a entraîné une amélioration des critères d'évaluation secondaires. La fréquence des événements indésirables était similaire dans les deux groupes [187].

Données de survie des essais d'hormonothérapies de nouvelles générations :

	ENZAMET ADT+Enza vs ADT+AA 1 ^{ère} génération	TITAN ADT+Apa vs ADT+Pbo	ARCHES ADT+Enzavs ADT+Pbo	LATITUDE ADT+Abi/P vs ADT+Pbo	STAMPEDE ADT+Abi/P vs SOC
N	1125	1052	1150	1199	1917 dont 1002 sont M1
Haut volume	52%	63%	63,2%	Allhigh-risk	47% highrisk
De Novo M1	60%	81%	70%	100%	50%
Docetaxel	44%	10,7%	17,9%	0%	0%
SG	HR : 0,67 (IC95 : 0,52- 0,86, p = 0,002)	HR : 0,67 (IC95 : 0,51- 0,89, p = 0,005) A 44 mois : HR : 0,65 (IC95 : 0,53- 0,79 ; p < 0,0001	HR : 0,81 (IC 95% : 0,53 -1,25; P,3361) >2ans : HR : 0,66 ; p<0,0001)	HR= 0,62 (IC95 : 0,51- 0,76 ; p < 0,000 1) A 4,5 ans : (HR = 0,66 ; IC95 : 0,56- 0,78 ; p < 0,0001).	Pour les M1 (HR = 0,61 ; IC95 : 0,49- 0,75). > 6ans : (HR : 0,60 ; IC95 : 0,50- 0,71 ; p = 0,0000000003
rPFS	HR : 0,39 p = 0,001	HR : 0,48 (IC95 : 0,39- 0,60; p < 0,0001	HR : 0,39 (IC 95% : 0,30 -0,50; P < .001	HR : 0,47 (0,39-0,55) P < 0,0001	NR

E. Cancer de prostate résistant à la castration métastatique

Déprivation androgénique Maintien de la castration :

Rationnel

2 essais cliniques ont montré un bénéfice marginal de maintien de la castration en termes de survie [188, 189].Cependant, en absence de données prospectives, il est recommandé de poursuivre la castration. De plus, la suppression androgénique a été maintenue chez tous les patients inclus dans les études menées en phase de résistance à la castration.

- Hormonothérapies de nouvelle génération
- Acétate d'Abiraterone

Rationnel

Le bénéfice en survie est prouvé en pré ou post chimiothérapie dans les deux études COU-AA 301 et étude COU-AA 302

Étude COU-AA 301 (post-DOCETAXEL) : a randomisé 1195 patients métastatiques et résistants à la castration ayant reçu une ou 2 lignes de chimiothérapie antérieure et a évalué l'acétate d'abiraterone (AA 1000mg/j associé à une corticothérapie par prednisone 5mg 2 fois/jour) et un placebo (+corticothérapie). Avec un suivi médian de 20 mois, il existait une différence significative en terme de survie sans progression et de survie globale (bénéfice de 4,6 mois en survie globale, p <0,0001) [190].

Étude COU-AA 302 (pré-DOCETAXEL) : l'acétate d'abiraterone (AA 1000mg/j associé à une corticothérapie par prednisone 10mg/j) a été comparé à un placebo (+corticothérapie) chez les patients métastatiques résistants à la castration, chimio-naïfs, ECOG 0 à 1, asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Avec un suivi médian de 27,1 mois, la survie sans progression radiologique était multipliée par 2 dans le bras AA (16,5 mois versus 8,3 mois, p <0,0001) avec une amélioration de tous les critères de jugement secondaires [191].

Enzalutamide

Rationnel

Le bénéfice en survie prouvé en pré ou post chimiothérapie dans les deux étudesAFFIRM et PREVAIL

Étude AFFIRM (post-DOCETAXEL) : a évalué l'Enzalutamide (160mg/jour) versus un placebo chez 1199 patients résistants à la castration prétraitée par Docétaxel. La survie globale était significativement meilleure dans le bras enzalutamide (18,4 versus 13,6 mois, p <0,0001) [192].

Étude PREVAIL (pré-DOCETAXEL) a évalué l'efficacité de l'Enzalutamide chez les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration chimio-naïfs asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Après un suivi médian de 20 mois, le risque de décès avait diminué de 29 % (p <0,0001) et le risque de progression radiologique de 81 % (p <0,0001) [193].

8. Radiothérapie

a. Radiothérapie externe pour le cancer localisé de la prostate

Les options standards pour la prise en charge initiale des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé comprennent la radiothérapie (RT; faisceau externe et/ou curiethérapie, avec ou sans thérapie de privation androgénique [ADT]), la prostatectomie radicale ou la surveillance active chez des patients soigneusement sélectionnés.



Le choix du traitement est déterminé par une variété de facteurs, y compris la stratification du risque, la préférence du patient, le jugement du clinicien et la disponibilité des ressources.

Bien qu'il existe peu d'essais randomisés comparant la RT à la prostatectomie radicale, les essais réalisés à ce jour et les données d'observation suggèrent que les résultats de la RT par faisceau externe ou de la curiethérapie sont similaires à ceux de la prostatectomie radicale lorsque les patients atteints de cancers de la prostate cliniquement localisés sont classés en fonction du stade clinique de la tumeur (T), de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) sérique et du score de Gleason avant le traitement [194, 195].

A. Recommandations

Cancer à faible risque : radiothérapie externe du volume prostatique seul à la dose de 74 Gy ou plus.

Cancer à risque intermédiaire: le groupe à risque intermédiaire est un groupe hétérogène, avec des pronostics très différents. Les patients à risque intermédiaire favorable se rapprochent des risques faibles, alors que ceux à risque défavorable se rapprochent des risques élevés. La RT est délivrée à la dose de 74 à 78 Gy :

- Seule si intermédiaire favorable
- Ou associée à une suppression androgénique (SAd) courte (6 mois) si

intermédiaire défavorable

Cancer à risque élevé : Radiothérapie externe avec hormonothérapie de longue durée (2 à 3 ans).

Cancer Clinical NIMO : Un traitement local doit être proposé en cas de maladie cNIMO (Association radiothérapie et hormonothérapie).

B. Aspects techniques

Le traitement du cancer de la prostate localisé par radiothérapie externe (RT), doit être délivré à l'aide de techniques conformationnelles contemporaines.

La radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) et la radiothérapie guidée par l'image (IGRT), sont la norme de soins contemporaine lorsque la radiothérapie externe (RT) est utilisée pour traiter le cancer localisé de la prostate.

Ces techniques conformes permettent des doses plus élevées à la cible tout en protégeant mieux les tissus normaux par rapport aux anciennes approches.

Nos recommandations sont conformes aux directives de l'ASTRO et de l'ESTRO [196, 197, 198] :

- Si la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) est disponible, nous suggérons son utilisation plutôt que la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3D-CRT), en particulier chez les patients dont une irradiation ganglionnaire pelvienne est envisagée (c'est-à-dire ceux qui présentent un risque prédit de métastases ganglionnaires de 15 % ou plus et chez ceux qui suivent un traitement hypo fractionné ou ultra hypo fractionné.

- Lorsqu'elle est disponible, nous suggérons l'utilisation de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) pour la localisation quotidienne de la prostate avant chaque traitement.
- Une dose adéquate de rayonnement est nécessaire pour un contrôle optimal de la tumeur. Pour une RT de fractionnement conventionnel (1,8 à 2 Gy par fraction), nous préférons une dose de 76 Gy ou plus.
- Pour la plupart des patients qui n'ont pas besoin d'irradiation ganglionnaire, nous suggérons une RT à hypo fractionnement modéré par rapport à une RT à fractionnement conventionnel avec une technique de RT de type IMRT plus IGRT. Plusieurs régimes sont approuvés, dont 60 Gy en 20 fractions et 70 Gy en 28 fractions.
- Nous considérons que la radiothérapie corporelle stéréotaxique (SBRT) est une alternative appropriée à la radiothérapie par fractionnement conventionnelle pour les hommes soigneusement sélectionnés atteints d'un cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire qui n'ont pas besoin d'irradiation nodale. En dehors du contexte d'un essai clinique, nous suggérons de ne pas poursuivre la SBRT pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate à haut risque qui ont choisi la RT par faisceau externe.
- 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 pelviennes est indiquée si le risque d'envahissement est supérieur ou égale à 15 % (la formule de Roach).
- Contre-indications : des antécédents de radiothérapie pelvienne, une maladie inflammatoire rectale active et la sclérodémie constituent des contre-indications à la radiothérapie externe. L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention urinaire pendant la radiothérapie et de complications ultérieures. Un délai de 6 à 8 semaines est nécessaire après résection trans-urétrale de la prostate car la radiothérapie peut entraîner des complications urinaires et en particulier une sténose urétrale.
- Complications : l'analyse de la toxicité aiguë et tardive de la radiothérapie externe doit tenir compte de nombreux facteurs. Parmi les plus importants, la dose reçue, les techniques de radiothérapie utilisées, les traitements associés (hormonothérapie...) et les modalités d'évaluation (échelles de toxicité, échelles de qualité de vie). Une évaluation rigoureuse de la toxicité a été réalisée dans les essais randomisés récents d'hypo-fractionnement : (>500 patients/bras).



On note une toxicité tardive urinaire de grade 2 dans 9- 20% des cas et de grade 3 dans 13% 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 13% des cas. L'évaluation des toxicités de grade 2 (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 [199, 200, 201, 202].

Recommandations pour la RT		Grade
Technique	La technique recommandée est l'irradiation en modulation d'intensité	Fort
	La RT-3D reste une option en cas d'irradiation prostatique seule	Faible
Fractionnement	L'irradiation modérément hypo-fractionnée est équivalente à la RT normo-fractionnée, en cas d'irradiation prostatique seule	Fort
Dose	Une irradiation ≥ 76 Gy est recommandée, en l'absence d'HT associée	Fort
	En cas d'HT courte ou longue, Une irradiation ≥ 76 Gy est recommandée	Faible
Irradiation ganglionnaire	Une irradiation ganglionnaire est préconisée pour les patients du groupe à haut risque de D'Amico ou un risque d'envahissement ≥ 15 %	Faible
	Dans cecas, une irradiation en RCMI est recommandée	Fort

C. Radiothérapie externe et groupes à risque

Faible risque :

La RT externe utilise une source externe de rayonnement pour traiter la prostate avec une marge de tissu sain. La RT par faisceau externe est généralement utilisée seule (c'est-à-dire sans SAd ou boost de curiethérapie).

Risque intermédiaire:

La RT est un des traitements de référence des cancers de prostate des patients du groupe intermédiaire. Une SAd courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliore la SG du groupe intermédiaire par rapport à une RT exclusive à dose conventionnelle de 70 Gy.

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 [203]. 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 [204]. 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 [205].

Au sein du groupe intermédiaire il existe 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 [204]. 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 [206]. Ceci demande confirmation par de nouveaux essais prospectifs.

Haut risque :

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% ($p = 0,0043$) [207, 208].

L'hormono-radiothérapie est supérieure à l'hormonothérapie seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la survie globale [209, 210]. 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 ≥ 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 ≥ 76 Gy [211].

Un essai a comparé 18 mois vs 36 mois et n'a pas trouvé de différence significative pour tous les critères de jugement évalués [212]. 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 poly-pathologies 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.



b. La curiethérapie

La possibilité de réaliser des implantations de bonne qualité, et le développement d'une dosimétrie performante ont permis le développement rapide de la curiethérapie. L'implantation des grains ou des aiguilles se fait par voie périnéale sous contrôle échographique au cours d'une anesthésie générale ou péridurale. Les résultats sont directement dépendants de la qualité de l'implantation et de la dosimétrie.

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

a. Curie thérapie interstitielle exclusive

Deux techniques sont actuellement réalisées :

La curiethérapie interstitielle à bas débit de dose(LDR) consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent d'Iode 125 ou de Palladium 103.

La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose(HDR) par Iridium 192 en monothérapie 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 % [213].

De nombreuses données permettent de proposer la curiethérapie seule dans les cancers de pronostic intermédiaire favorable (ISUP 2) [214, 215]. Les résultats carcinologiques sont alors équivalents à ceux obtenus avec les tumeurs à faible risque [213]. Ainsi, dans une étude prospective de phase II, le taux de contrôle biochimique à 5 ans est de 97,3% [216].

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 et résidu post mictionnel > 100 ml. 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 LDR expose à des complications urinaires immédiates et retardées. Par contre, elle semble être une des meilleures techniques de radiothérapie pour préserver la fonction érectile [217].

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 [218].

b. Curie thérapie en association avec la RT externe (RTE)

Même avec les techniques les plus modernes de modulation d'intensité, il est difficile d'augmenter la dose délivrée à la prostate par radiothérapie externe.

Une des méthodes qui apparaît particulièrement efficace pour accroître la dose prostatique est de réaliser un complément de dose 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 [219, 220]. Trois essais randomisés ont comparé RTE avec ou sans boost par curiethérapie [221]. 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 [222], au prix d'une toxicité urinaire accrue [223]. Dans cette indication, la curiethérapie HDR semble montrer des résultats similaires à ceux de la curiethérapie LDR [224].

Indications de la radiothérapie [225]

Régimes	Dose/ fractionnement préférentiel	Groupe de risque					
		bas	Intermédiaire favorable	Intermédiaire favorable	haut	N1	M1 Faible volume
RTH externe	Fractionnement conventionnel ou hypofractionné	x	x	x	x	x	x
Curie thérapie Monothérapie	LDR HDR	x	x				
RTH + Curie	LDR HDR			x	x		

c. Radiothérapie externe postopératoire

A. Prise en charge postopératoire de la maladie pathologique de stade T3, des marges chirurgicales positives et de l'atteinte des ganglions lymphatiques après une prostatectomie radicale

Le stade clinique peut sous-estimer ou surestimer l'étendue anatomique de la maladie. Les patients ayant des stades cT1N0 ou cT2N0 peuvent être reclassés comme pT3 ou N1. Si les marges chirurgicales sont positives pour la tumeur, sont appelées des marges de type « R1 », tandis que les marges négatives sont désignées « R0 ». L'invasion du rectum, des muscles releveurs et/ou de la paroi pelvienne est définie comme une maladie pT4.



- MALADIE PATHOLOGIQUE T3 OU À MARGE POSITIVE :

Pour les patients ayant un stade pT3, des ganglions négatifs, des marges chirurgicales négatives ou minimalement positives après une prostatectomie radicale et un PSA sérique indétectable, nous suggérons une RT de rattrapage précoce au premier signe de récurrence du PSA plutôt qu'une RT adjuvante. La RT retardée évite les complications liées à la radiothérapie chez les personnes qui n'auront jamais besoin d'un traitement supplémentaire.

Les patients présentant une maladie à haut risque (des marges chirurgicales largement positives, en particulier avec une maladie de grade 4 ou 5) peuvent bénéficier d'une radiothérapie externe adjuvante après une prostatectomie radicale, plutôt qu'une radiothérapie de rattrapage. Cependant, une surveillance attentive des preuves d'une récurrence biochimique, suivie d'une RT de sauvetage dès les premiers signes de rechute, est une alternative acceptable.

La thérapie de privation androgénique (ADT) n'est pas systématiquement recommandée dans le cadre adjuvant pour les patients qui ont une maladie sans envahissement ganglionnaire.

Il n'y a aucune preuve que toute forme de chimiothérapie (Docétaxel , Mitoxantrone) soit bénéfique dans le cadre adjuvant, et nous déconseillons cette pratique.

Rationnel scientifique :

- RT adjuvante versus observation :

La RT adjuvante diminue le risque de rechute biochimique chez certains patients. Il peut également améliorer la survie globale et sans métastase chez ces patients sélectionnés. Cependant, la place de la RT adjuvante, notamment par rapport à la RT de rattrapage précoce lors d'une rechute biochimique, est en évolution.

La RT postopératoire chez les hommes atteints de pT3 et/ou d'une maladie à marge positive a été comparée à l'observation dans plusieurs essais randomisés [226, 227, 228]. La méta-analyse de ces 3 essais [229] est arrivée aux conclusions suivantes : la RT adjuvante a significativement amélioré la survie sans métastases à 10 ans, la survie sans progression biochimique, survie sans progression clinique. Cependant, aucun de ces avantages ne s'est traduit par une amélioration significative de la survie globale (HR 0,97, IC à 95 % 0,67- 1,42) ou de la survie spécifique au cancer de la prostate.

Les toxicités génito-urinaires et gastro-intestinales de grade 2 ou plus étaient significativement plus élevées dans le groupe de traitement adjuvant, y compris la sténose urinaire (11 contre 5,7 %) et l'incontinence urinaire (6,9 contre 2,7 %).

RT adjuvante Versus RT de sauvetage précoce

Trois essais randomisés ont directement comparé les deux approches, et bien qu'ils aient recruté des populations de patients légèrement différentes, et que certains aient utilisé l'ADT tandis que d'autres ne l'ont pas fait, ils sont arrivés à des conclusions similaires. Les résultats spécifiques au cancer de la prostate sont

similaires avec la RT de sauvetage par rapport à la RT adjuvante, mais le risque de sur traitement et les effets secondaires associés sont moindres avec la RT de rattrapage [229, 230]; une conclusion similaire a été tirée dans une méta-analyse des trois essais [231].

- ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE (pN1)

Il n'existe pas d'essais randomisés de grande envergure évaluant le rôle de la radiothérapie adjuvante après une prostatectomie radicale (PT) chez les hommes présentant des ganglions lymphatiques positifs. Cependant, des données rétrospectives provenant de grandes séries suggèrent que cette approche peut améliorer les résultats chez certains individus

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 [232]. Certaines données récentes rétrospectives mettent en évidence un excellent pronostic des patients ayant seulement un ou deux ganglions envahis lors d'un curage étendu avec un PSA indétectable [233, 234]. 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 [235] portant sur 1107 patients ayant un curage ganglionnaire étendu a montré une diminution de la mortalité spécifique avec une RT adjuvante pour deux sous-groupes : les patients avec 1 ou 2 ganglions positifs, un score ISUP ≥ 2 et pT3 ou R1, et ceux avec 3 à 4 ganglions positifs. Une méta-analyse rapporte que l'association de l'HT à la RT adjuvante améliore la survie globale (HR = 0,74) et la survie spécifique de manière significative (HR = 0,40) [236]. 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.

- Recommandations : Traitements adjuvants après PT

Situation Clinique	Recommandations	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 rechute biologique	
	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 extra-prostatique	Faible
	Option: simple surveillance si faible envahissement ganglionnaire et PSA postopératoire indétectable	



B. Traitement de la rechute biochimique (RB) après prostatectomie radicale

Le PSA doit être indétectable 6 semaines après la PT. L'existence d'un PSA détectable après chirurgie est rare (environ 5 % des cas) [237, 238]. 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 [239]. Dans la majorité des cas, cette détectabilité témoigne d'une maladie résiduelle soit locale, soit à distance. 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 [240].

- Définition de l'échec biologique après traitement local.

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

Définitions de la RB en fonction du type de traitement local

Traitement	Définition de la RB
PT	PSA > 0,2 ng/ml et ascendant confirmé par 2 dosages successifs
RT ± HT	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiethérapie	PSA Nadir + 2 ng/ml

- Bilan d'extension lors de la RB après traitement local.

Le délai de la récurrence et le temps de dédoublement du PSA (PSADT) après traitement local ont une valeur prédictive sur le site de la récurrence (locale ou métastatique), sur le pronostic 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 [241]. Les caractéristiques anatomo-pathologiques post-PT et biologiques en faveur d'une récurrence locale sont : marges positives, un score ISUP < 3, une élévation du PSA après un délai > 12 mois et un PSADT > 10 mois [242].

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.

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

- Rationnel scientifique :

- RT

En présence d'une rechute biologique après PT, une radiothérapie de rattrapage de la loge de prostatectomie peut être proposée. 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 [243]. 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 [244]. Il n'y a aucun bénéfice en survie sans récurrence clinique ou en survie globale. 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 [243].

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. Il existe deux essais randomisés publiés évaluant la dose de rayonnement dans le cadre postopératoire; aucun n'a montré d'avantage pour des doses supérieures à 64 - 66 Gy [245, 246]. Un traitement à dose plus élevée était associé à des taux significativement plus élevés de toxicité gastro-intestinale tardive de grade 2 ou 3. L'intérêt d'irradier les aires ganglionnaires reste discuté [247].

- 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 (Goséréline 6 mois). La survie sans métastases à 120 mois était de 75 % chez le groupe de RT plus Goséréline contre 69 % chez le groupe de radiothérapie seule (HR = 0,73 ; p = 0,0339). Tous les sous-groupes analysés bénéficient de l'hormonothérapie [248].

- L'essai RTOG 9601 a randomisé une irradiation de la loge de prostatectomie (64,8 Gy) seule ou en association avec une SAd par Bicalutamide pendant 2 ans. 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 [249]. En dessous de cette valeur, non seulement le bicalutamide donné pendant 2 ans n'améliore pas la survie, mais double le risque de décès cardiaque ou neurologique.



Ces deux essais proposent, pour les patients ayant des formes à haut risque (PSADT court, score de Gleason élevé, taux de PSA \geq 0,7 ng/ml), une HT associée à l'irradiation.

- L'essai RTOG 0534 (SPPORT), dans lequel 1792 patients présentant une récurrence biochimique après une prostatectomie radicale et sans atteinte clinique ou pathologique des ganglions lymphatiques, ont été repartis au hasard entre la RT au lit de la prostate (PBRT) seule, PBRT plus ADT, ou PBRT plus RT des ganglions pelviens (PLNRT) plus ADT [250]. Dans l'analyse finale (suivi médian de 8,2 ans), l'ajout de l'ADT a court terme à la PBRT a significativement amélioré la SSP à cinq ans (81 contre 71 %, HR ajusté 0,60, IC à 95 % 0,47-0,77).

Recommandations :

Recommandations	Grade
La surveillance peut être proposée en cas de RB après PT et de facteur pronostique favorable: temps de récurrence > 3 ans, PSADT>12mois, ISUPc2	Faible
La RT de rattrapage (66 Gy) peut être proposée en cas de RB après PT, elle doit être réalisée précocement (PSA<0,2ng/ml)	Fort
En cas de RB de haut risque, une ADT associée (6mois) à la RT peut être proposée.	Fort

9. Chimiothérapie

a. Objectifs et modalités

Bien que les nouvelles hormonothérapies aient bouleversé l'arsenal thérapeutique du cancer de prostate, la chimiothérapie garde bien sa place en association avec la dérivation androgénique dans le cancer de prostate métastatique. Une intensification thérapeutique par l'association ADT + chimio-hormonothérapie nouvelle serait proposée chez les patients ayant un état général satisfaisant.

Les principales drogues utilisées résumés dans le tableau

	Dose	Tolérance
Mitoxantrone	12mg/m ² IV tous les 21 jours	Toxicité hématologique
Docetaxel + prédnisone	75mg/m ² IV tous les 21 jours 50mg/m ² IV tous les 15 jours	Toxicité hématologique; Neuropathie périphérique...
Cabazitaxel	20-25mg/ m ² tous les 21 jours	Toxicité hématologique. Diarrhées
Satraplatine	80mg/m ² / j x 5 J1 = J35	FDA en 2 ^{ème} ligne
Sels de platine en association avec etoposide (dans les tumeurs neuro-endocrine)	Cisplatine 70mg/m ² tous les 21 jours Carbo AUC 5	Toxicité hématologique, toxicité hématologique, rénale ...

b. Résultats thérapeutiques

- Dans le cancer de la prostate localisé (haut risque)

Rationnel

La chimiothérapie a été essentiellement évaluée en association avec la radio-hormonothérapie : Dans les 3 essais GETUG 12, STAMPEDE, et l'essai NRG/RTOG0521; la chimiothérapie améliorait la survie sans récurrence biologique dans les cancers de prostate à haut risque sans impact sur la SG et autres paramètres [251, 252].

- Dans le cancer de la prostate métastatique - CaP métastatique hormonaif

Rationnel

Jusqu'à 2015, la chimiothérapie cytotoxique était réservée aux formes métastatiques résistantes à la castration vue son bénéfice en survie globale [253].

Depuis la publication des résultats de survie de 3 essais randomisés GETUG-AFU 15, CHARTED et STAMPEDE, l'association déprivation androgénique au Docétaxel était le traitement de référence du cancer de la prostate d'emblée métastatique de haut volume.



Nous résumons les résultats des 3 études dans le tableau suivant :

	Etude GETUG - AFU15 [254].	Etude CHAARTED [255].	Etude STAMPEDE [256].
Delai d'inclusion	2004 à 2008	2006 à 2012	2005 à 2013
Nombre de patients	385	790	1086
Age médian	63	64	65
Bras docetaxel	192	397	362
Nombre de cycles	9cycles	6cycles	6cycles
Métastases au diagnostic%	67	73	76
Volum et umoral% Haut volume	48	65	54
Faible volume	52	35	46
Médian de Suivi (mois)	84	53,7	78,2
Survie globale : ADT + docétaxel (mois)	62,1w	57,6	59,1
Survie globale: ADT seule (mois)	48,6	47,2	43
Survie globale, HR (IC95%)	HR: 0,88 [95% CI, 0,68-1,14];p=0,3	HR = 0,72;I C95: 0,59-0,89; p=0,0018	0,81 (0,69—0,95) p=0,009
Survie globalehaut volume/ faible volume : ADT + docétaxel	39,8/ NA	51,2/ 63,5	93,2/ 39,9
Survie globalehaut volume/ faible volume : ADT seule (mois)	35,1/ 83,4	34,4 /NA	35,2/ 7 6,7

La méta-analyse des 3 essais GETUG-AFU, CHAARTED et STAMPEDE :

Suite à la discordance entre les résultats positifs en survie des 2 essais CHAARTED et STAMPEDE, et les résultats négatifs de l'étude GETUG-AFU 15, une méta-analyse a été menée et publiée en 2015 [257].

Pour les patients M1, on notait un bénéfice du docétaxel sur la SG avec un HR à 0,77 (IC : 0,68-0,87 ; p < 0,0 001), et un bénéfice absolu de 9 % en SG à 4 ans (IC: 5-14). Dès lors, l'association Docétaxel-ADT est devenue le standard thérapeutique chez des patients porteurs de cancer de prostate métastatique hormono-sensible.

L'association Docetaxel 75mg/m2 avec prednisone 10mg/j (2prises) + ADT = standard thérapeutique du CPHS métastatique fit à cette combinaison. Possibilité du schéma : 50mg/m2 /15j Pas de place des biphosphonates chez patient avec CPHSm

La tri-thérapie : ADT + Chimiothérapie + HNG

ADT + Docetaxel + Abiraterone :

PEACE-1 est une étude multicentrique et randomisée de phase 3 à laquelle 1173 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique. Elle a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'abiraterone en plus du traitement standard comportant une hormonothérapie conventionnelle, seule ou combinée à une chimiothérapie par docetaxel, avec ou sans radiothérapie [186].

Les résultats indiquent un gain de deux ans et demi sans rechute (4,5 ans au lieu de 2 ans) correspondant à une diminution du risque de rechute de 50 % pour le groupe ayant reçu la triple association (abiraterone + hormonothérapie classique + docetaxel). Le risque de décès était également diminué de 25 % avec une tolérance quasi inchangée par rapport à la double association (sans abiraterone).

ADT + Docetaxel + Darolutamide :

L'essai de phase 3 ARASENS, a inclus 1306 patients métastatiques hormonsensibles (mHSPC) qui ont été randomisés pour recevoir du Darolutamide (à une dose de 600 mg) ou un placebo, à la fois en association avec un traitement anti-androgène et le Docétaxel. Le critère de jugement principal était la survie globale. Le risque de décès était significativement plus faible dans le groupe darolutamide (32,5 %), que dans le groupe placebo (risque relatif 0,68 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,57 à 0,80 ; P<0,001).

A la lumière de ces 2 essais phase 3, la tri-thérapie par castration, Docetaxel et HNG (Abiraterone ou Darolutamide) est une option valable pour les cancers de la prostate métastatiques de novo hormonosensibles notamment si haut volume tumoral ou maladie très agressive et chez des patients fit.

- CaP métastatique résistant à la castration
- CMT de 1ère ligne

Docetaxel + prédnisone :

Rationnel

2 phase III comparant TAXOTERE vs Mitoxantrone + Prednisone

Le Docétaxel toutes les trois semaines a démontré une survie supérieure (18,9 vs 16,5 mois) et des taux de réponse améliorés en termes de douleur, de taux sérique de PSA et de qualité de vie, dans l'essai Tax 327(TXT+ Prednisone hebdo 30mg/m2 vs TXT (75g) + Prednisone/3 sem vs Mitoxantrone + Prédnisone) [258, 259].

Et dans l'essai SWOG 9916 : la SG médiane était plus longue dans le groupe recevant le docétaxel et l'estramustine (17,5 mois contre 15,6 mois, P = 0,02), ainsi que le délai médian jusqu'à progression (6,3 vs 3,2) et la réponse biologique [260]. Mais des toxicités hématologique, digestive et cardiovasculaire ont été notifiées d'où son abandon en pratique.



Cabazitaxel + prédnisone

Le cabazitaxel n'a pas pu démontrer sa place en première ligne chez les patients hormono-résistants

Rationnel

L'essai FIRSTANA a évalué si le Cabazitaxel 20 mg/m² (C20) ou 25 mg/m² (C25) est supérieur au Docétaxel 75 mg/m² (D75) en termes de SG chez les patients atteints de CPRCm naïf de chimiothérapie. C20 et C25 n'ont pas démontré de supériorité pour la SG par rapport à D75 [261].

- Chimiothérapie au-delà de la première ligne

Cabazitaxel + prédnisone : (Post Taxotère) :

Rationnel :

Après échec du Docétaxel, le Cabazitaxel représente le traitement standard de chimiothérapie de deuxième ligne. Il a montré une amélioration de la SG comparativement à la mitoxantrone l'étude de phase III TROPIC et à une hormonothérapie de nouvelle génération dans l'étude CARD.

L'Essai TROPIC : incluant 755 patients progressant sous docétaxel, avec 2 bras de traitement : Cabazitaxel (25mg/m² toutes les 3 semaines) + Prednisone versus mitoxantrone (12 mg/m² toutes les 3 semaines) + Prednisone. Le risque de décès était statistiquement réduit de 30 %, avec un gain en survie globale de 2,4 mois (15,1 versus 12,7 mois, p <0,0001). Les principaux effets secondaires étaient des leucopénies et des diarrhées [262].

L'Essai CARD : incluant 255 patients avec mCRPC ayant reçu du Docétaxel et Abiratérone ou Enzalutamide pendant moins de 12 mois randomisés pour recevoir du Cabazitaxel (25 mg /m²)/3 semaines, plus Prednisone par jour et facteurs de croissance) ou l'autre inhibiteur de la signalisation androgénique. Le cabazitaxel a significativement amélioré la SSPradiologique (8,0 mois vs) et la SG (13,6 vs 11mois) [263].

L'étude de phase III PROSELICA (1200 patients) a démontré la non-infériorité du cabazitaxel 20 mg/m² (C20) par rapport au C25 chez les patients pré-traités par docetaxel atteints de CPRCm [264].

- Autres chimiothérapies

Vinorelbine : essai phase II, bénéfique clinique [14]. Dose : 25-30mg/m² /21j, injectable IV

Mitoxantrone en RO=6-20%. 12 mg/m² / 21j, IV

Carboplatine RO=15-20% AUC5/21j, injectable IV

Etoposide - Platines : si différenciation neuroendocrine. Cisplatine 70mg/m² + Etoposide 100mg/m² tous les 21 jours, IV

10. Médicaments ciblant l'os

2 types de produits :

Les biphosphonates (Acide Zolédronique).

Les inhibiteurs de rank-Ligand : Denosumab

Du fait de son profil de tolérance, de sa facilité d'utilisation et d'une supériorité vis-à-vis de l'Acide Zolédronique, le Denosumab semble le traitement à privilégier.

- Biphosphonates

Ils inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique et ont un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs.

Mode d'administration :

4mg en injection IV lente toutes les 4 semaines si bonne clairance. La dose doit être adaptée à l'âge et à la clairance de la créatinine.

Tolérance :

Elle est généralement bonne, en dehors du risque d'ostéonécrose de la mâchoire qui est rare (favorisée par les avulsions dentaires, la corticothérapie, la durée d'exposition).

Rationnel

Six cent quarante trois patients ayant un CPRCm avec métastases osseuses ont été randomisés pour recevoir de l'acide zolédronique, 4 ou 8 mg toutes les trois semaines pendant 15 mois consécutifs, ou un placebo [268]. La dose de 8 mg a été mal tolérée et réduite à 4 mg mais n'a pas montré de bénéfice significatif. Cependant, à 15 et 24 mois de suivi, les patients traités par 4 mg d'acide zolédronique ont eu moins d'événements osseux par rapport au groupe placebo (44 vs. 33%, p = 0,021) et en particulier moins de fractures pathologiques (13,1 vs 22,1%, p = 0,015).

Il a démontré son efficacité uniquement dans le CPRCm et non en phase de sensibilité à la castration.

- Denosumab

Il se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs.

Mode d'administration :

1 injection de 120mg en SC chaque 4semaines.

Tolérance :

Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est comparable à celui de l'acide Zolédronique. Il peut entraîner une hypocalcémie, qui nécessite une surveillance ostéocalcique. Rationnel



L'efficacité et la tolérance du Denosumab (n = 950) par rapport à l'acide Zolédronique (n = 951) chez les patients atteints de CPRCm ont été évaluées dans un essai de phase III. Le Dénosumab était supérieur à l'acide Zolédronique pour retarder ou prévenir les événements osseux, comme le montre le délai jusqu'au premier événement osseux de 20,7 mois contre 17,1 mois, respectivement (RR : 0,82, p = 0,008) [269]. Précautions d'emploi :

Bilan dentaire systématique au préalable avec délai de 3 mois si soins dentaires invasifs avant de débuter le traitement.

Surveillance de la calcémie régulière pour les deux produits avec supplémentation obligatoire en Calcium-vitamine D pour le Dénosumab, fortement conseillé pour l'Acide Zolédronique.

Surveillance de la créatinine avant chaque injection pour l'Acide Zolédronique.

En situation d'hormonosensibilité : pas de place au Zoledronate : étude du CALGB 90202 (ALLIANCE)

En situation d'hormonorésistance : le Dénosumab est recommandé en première intention, il a démontré sa supériorité par rapport au Zolédronate en termes de retard d'apparition du premier événement osseux. Le Zolédronate reste une option.

11. Immunothérapie

- Vaccination (sipuleucel-T)

Le sipuleucel-T est une thérapie immunitaire active, consistant en la perfusion de cellules mononuclées périphériques, prélevées et activées in vitro par une protéine de fusion (PA2024).

Mode d'administration : 3 injections espacées de 2 semaines.

Rationnel

L'essai IMPACT est une étude de phase III multicentrique en double insu ayant inclus 512 patients recevant le sipuleucel-T versus placebo, a mis en évidence une amélioration significative de la survie globale (25,8 mois versus 21,7 mois, p = 0,03). En revanche, il n'y avait pas de différence entre les deux bras en termes de progression clinique [270].

- Pembrolizumab

C'est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 (programmed cell death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2.

Rationnel

Il a été approuvé pour le traitement des patients atteints de tumeurs solides non résecables ou métastatiques, quelque soit le primitif y compris le cancer de la prostate, avec instabilité élevée des microsatellites (MSI-H) ou à mésappariement déficient (dMMR) qui ont progressé après un traitement antérieur et qui n'ont pas d'options thérapeutiques alternatives satisfaisantes. L'approbation est basée sur les taux de réponse objective (TRO) observés chez les patients qui ont participé à 1 des

5 essais cliniques à bras unique [271].

Dose : 200mg/3S dose fixe.

12. Inhibiteurs de PARP

Il existe dans le CPRCm, des mutations au niveau de gènes de réparation de l'ADN qui peuvent faire rechercher soit une mutation germinale, soit une mutation somatique. Leur mécanisme d'action est l'inhibition des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines. Une fois liés au site actif de la PARP associé à l'ADN, ils empêchent la dissociation de la PARP et la piège sur l'ADN, bloquant ainsi le processus de réparation.

- L'Olaparib

Inhibiteur sélectif des PARP-1 actif par voie orale.

Dose : 300mg*2/j.

Tolérance: toxicité digestive, fatigue, anémie

Rationnel : Etude Profound : C'est une étude phase III avec 2 cohortes. La cohorte A (245 patients) présentait au moins une altération du BRCA1, du BRCA2 ou de l'ATM. Les patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir de l'Olaparib ou de l'Enzalutamide ou de l'Abiratérone au choix du médecin (contrôle). La SSP radiologique était significativement plus longue dans le groupe Olaparib (7,4 mois vs 3,6) ; HR : 0,34 ; IC 95 % : 0,25 à 0,47 ; P < 0,001) [272].

- Rucaparib

Dose : 600mg*2/j.

Tolérance: La tolérance est bonne : surveillance hématologique, hépato-biliaire, toxicité digestive, pneumopathie.

Rationnel : le rucaparib a été approuvé pour les patients présentant des mutations BRCA (germinales et/ou somatiques) qui ont été traités par un anti-androgène et une chimiothérapie à base de taxane [273]. L'approbation était basée sur les résultats de l'essai à un seul bras TRITON2. Le taux de réponse globale confirmé présentant des mutations BRCA était de 43,5 %.

13. Radiothérapie métabolique

Recommandations :

Traitement des patients atteints de cancer prostatique résistant à la castration porteurs de métastases osseuses multiples.

Argumentaires :

La dissémination métastatique osseuse est une complication rencontrée fréquemment dans le cancer prostatique. La douleur constitue un problème d'importance pour de nombreux patients dans cette situation. On estime que celle-ci constitue le symptôme majeur chez 75% des sujets en dissémination osseuse.



Les traitements symptomatiques systémiques (antidouleurs, anti-inflammatoires) sont largement prescrits dans ce contexte, mais leur efficacité se réduit avec la progression de la maladie. Dans un grand nombre de cas, les dérivés opiacés doivent être administrés à doses croissantes, avec des effets secondaires souvent non négligeables. La radiothérapie externe palliative est le plus souvent bien tolérée et très efficace. Jusqu'à 80% des patients ainsi traités rapportent une amélioration subjective [274]. Néanmoins, l'apparition de sites secondaires multiples, associés à des douleurs dont la localisation peut être imprécise ou varier dans le temps, limite l'utilisation de la radiothérapie externe locale.

La radiothérapie métabolique constitue une option thérapeutique dans le cadre des néoplasies disséminées au squelette. Il s'agit d'administrer au patient un radiopharmaceutique dont l'accumulation est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux.

L'avantage d'une telle approche thérapeutique est son caractère à la fois systémique et ciblé : de multiples sites lésionnels sont ainsi traités, tout en épargnant, relativement, les tissus sains. Ces traitements sont donc le plus souvent bien tolérés, avec une toxicité inférieure à celle des autres thérapies systémiques.

Au Maroc, seuls le ¹⁵³Sm-EDTMP (Quadramet) et le ⁸⁹Sr (Métastron®) sont commercialisés.

Quel que soit le radiopharmaceutique, le taux de réponse est de l'ordre de 60 à 80%, parmi lesquels 30% des patients rapportent une suppression totale des douleurs [275, 276, 277, 278]. Le temps de réponse et la durée de celle-ci varie largement suivant la molécule employée.

Il est important d'effectuer une sélection des patients sur la base de la scintigraphie osseuse. Celle-ci prédit en effet la biodistribution du radiopharmaceutique thérapeutique. La scintigraphie permet également d'évaluer, en conjonction avec l'hémogramme, l'éventuelle infiltration médullaire et son étendue.

Des signes de compression médullaire sont une contre-indication absolue, et doivent être rapidement investigués. Ces patients doivent bénéficier d'une radiothérapie externe réalisée en urgence. L'insuffisance rénale aiguë ou chronique, la grossesse, une leucopénie (< 3000/ml), et une thrombopénie (< 100 000/ml) sont les autres contre-indications au traitement [274].

- Le chlorure de Radium-223

Le chlorure de Radium-223 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 => lésions importantes au niveau de l'ADN tumoral.

Mode d'administration : 6 injections toutes les 4 semaines.

Rationnel

Essai Alsympca est un essai de phase III avec 992 patients résistants à la castration, symptomatiques avec au moins 2 foyers d'hyperfixation à la scintigraphie osseuse et sans lésion secondaire viscérale, après traitement par docétaxel ou non éligible au docétaxel, randomisés (2:1) entre 2 bras de traitement : alpharadin (6 injections de 50KBq toutes les 4 semaines) et soins de support. La SG médiane était de 14,0 mois versus 11,2 mois (p =0,00185) en faveur de l'alpharadin, avec bénéfice en termes de temps jusqu'au premier évènement osseux (12,2 versus 6,7 mois) avec une bonne tolérance [279].

- 177 Lu PSMA

L'antigène membranaire spécifique de la prostate au lutétium-177 (Lu-PSMA), une petite molécule radiomarquée, se lie avec une grande affinité à l'antigène membranaire spécifique de la prostate, permettant une thérapie par particules bêta ciblée sur le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC).

Rationnel : Essai Vision est une étude phase III visant à évaluer le 177Lu-PSMA-617 dans le traitement de 1173 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) évolutif positif pour l'antigène membranaire prostatique spécifique (PMSA). Ce traitement a significativement amélioré la survie globale, soit 15,3 contre 11,3 mois (HR, 0.62 [95% CI: 0.52, 0.74]; p < 0.001) ainsi que la survie sans progression radiologique median, 8.7 vs. 3.4 months; hazard ratio for progression or death, 0.40; 99.2% confidence interval [CI], 0.29 to 0.57; P<0.001[280].



VII. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

1. CaP localisé de faible risque Les recommandations fortes :

- Surveillance active.
- Prostatectomie radicale.
- Radiothérapie.
- Curiethérapie.
- Aucune place à l'hormonothérapie.

Options :

- Surveillance simple.
- Traitements focaux : HIFU, Cryothérapie, radiofréquence...

2. CaP localisé de risque intermédiaire

Les recommandations fortes :

- Prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire chez les patients ayant une espérance de vie de plus de 10 ans.
- Radiothérapie seule si risque intermédiaire favorable et associée à une hormonothérapie courte si risque intermédiaire défavorable.
- Aucune place à l'hormonothérapie.
- Surveillance simple chez les patients non éligibles aux autres traitements et avec une espérance de vie réduite.

Options :

- Radiothérapie avec boost par curiethérapie.
- Curiethérapie.
- Surveillance active.
- Traitements focaux : HIFU, Cryothérapie, radiofréquence...

3. CaP localisé à haut risque

Les recommandations fortes :

- Prostatectomie radicale dans une approche multimodale.
- Radiothérapie associée à une hormonothérapie longue reste meilleure qu'une

radiothérapie seule ou associée à une hormonothérapie courte.

- Aucune place à l'hormonothérapie seule sauf chez les patients présentant une polypathologie associée.

4. Suivi, traitements adjuvants et de rattrapage après traitement local

Définitions de la rb en fonction du type de traitement du cancer de la prostate. ccafu 2022-2024 [281]

Traitement	Définition de la RB
PT	Psa > 0,2 ng/ml et ascendant confirme par 2 dosages successifs
RT ± HT	Psa nadir + 2 ng/ml
Curietherapie	Psa nadir + 2 ng/ml
HIFU	Psa Nadir + 1,2 Ng/MI

Bilan d'imagerie à réaliser en cas de rb après traitement local. ccafu 2022-2024 [281]

Bilan d'imagerie a réaliser en cas de rb apres 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 recidive locale isolee accessible a un traitement de rattrapage	FORT

a. Traitements adjuvants après prostatectomie totale

Si pT3 ou R1/NO : pas d'indication à une hormonothérapie adjuvante, proposer une radiothérapie de rattrapage après rechute biologique.

Si pN1 : il est recommandé de commencer une hormonothérapie adjuvante, en option proposer une radiothérapie associée selon l'importance du volume ganglionnaire atteint et les marges chirurgicales.

Si rechute biologique, une radiothérapie de rattrapage est recommandée précocément avec PSA < 0,2 ng/ml, si le cancer initial est de haut risque, associer une suppression androgénique de courte durée (6mois).

b. Traitements adjuvants après radiothérapie

- Le gold standard est la prostatectomie radicale après radiothérapie ou curiethérapie pratiquée en cas de :
- Absence de polypathologie associée.
- Information des risques d'effets secondaires
- Récidive locale confirmée par biopsie prostatique.
- Tumeur potentiellement curable avant la radiothérapie ou la curiethérapie (< cT3b, PSA préopératoire < 10-15 ng/ml, score Gleason biopsique < 8, cNO),



PSADT > 12 mois et survenue de la RB au moins 2 ans après la radiothérapie ou au moins 3 ans après la curiethérapie.

- Absence de trouble mictionnel majeur ou de trouble de la continence.
- La curiethérapie est réalisable après radiothérapie externe mais n'est pas un standard.
- La radiothérapie stéréotaxique est en cours d'évaluation.
- HIFU, cryothérapie en évaluation.
- Suppression androgénique comme traitement palliatif.

c. Traitement de la récurrence ganglionnaire

- La radiothérapie pelvienne.
- Le curage ganglionnaire extensif.
- La suppression androgénique est le traitement palliatif de référence.

5. CaP hormonosensible

Les recommandations fortes :

- Suppression androgénique immédiate.
- Ce n'est pas nécessaire d'associer un anti-androgène périphérique au début du traitement par analogues de la LH-RH.
- Pas d'indication au blocage androgénique complet.
- Pas de place à un anti-androgène périphérique en monothérapie.

Options :

- Le traitement hormonal intermittent est une option thérapeutique pour :
- Les patients informés des incertitudes qu'il présente
- Volontaires
- Asymptomatiques
- Soit en rechute biologique après traitement local, soit ayant une maladie localement avancée
- Avec beaucoup de précautions, pour les patients paucimétastatiques.
- Le traitement hormonal intermittent 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.

Cancer de prostate métastatique hormonaïf

Haut volume tumoral :

SAD+ Docetaxel

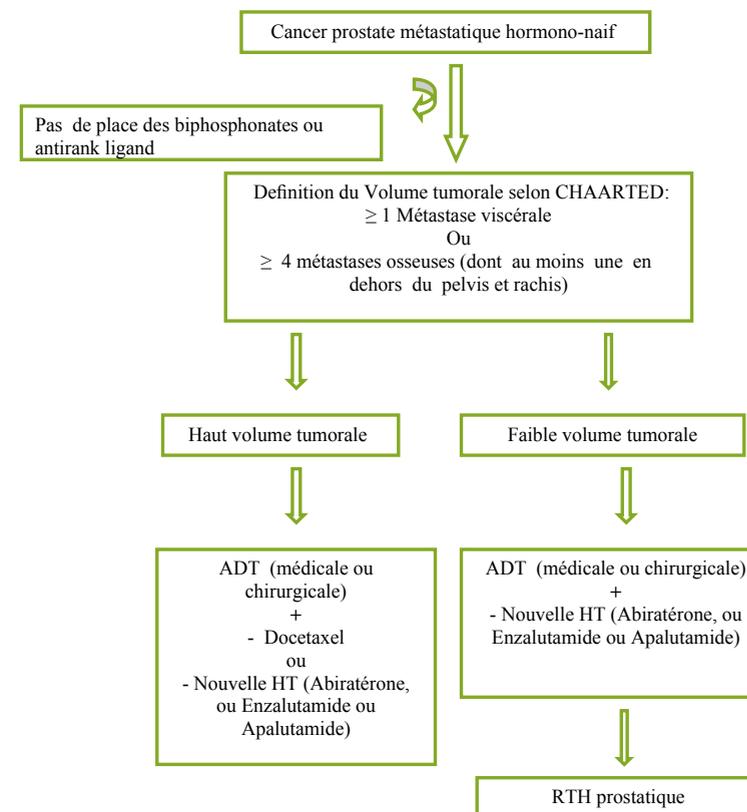
SAD + Hormonothérapie de nouvelle génération (Abiraterone ou Enzalutamide ou Apalutamide)

Trithérapie : SAD + Docetaxel + Abiraterone ou Darolutamide pour maladie agressive et patients fit

Faible volume tumoral :

SAD + Hormonothérapie de nouvelle génération (de préférence) ou au docetaxel doit être considérée comme un standard de traitement dans cette population.

Le traitement local (radiothérapie prostatique) est indiqué pour cette population [281].



6. Résistance à la castration

a. Cancer de prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique

- CPRC MO avec un temps de doublement supérieur à 10 mois : surveillance avec poursuite de l'hormonothérapie seule peut être discutée.
- CPRC MO à haut risque (Temps de doublement de PSA inférieur ou égal 10 mois) : après traitement local et sans métastases apparentes (scintigraphie et TDM), chez les patients traités par suppression androgénique et ayant une résistance à la castration, il est recommandé de compléter la SAd par l'apalutamide, l'enzalutamide, ou le darolutamide (CCAFU).

Une suppression androgénique doit être maintenue pendant la durée du traitement.

b. Cancer de prostate résistant à la castration métastatique

Dans tous les cas : Poursuite de la suppression androgénique

Première ligne de traitement

Il faut considérer un certain nombre de facteurs comme le PS, l'âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas, différenciation neuro-endocrine de la tumeur, l'hormono-sensibilité, l'utilisation du docétaxel à la phase hormonaive, ou l'utilisation d'une hormonothérapie de nouvelle génération.

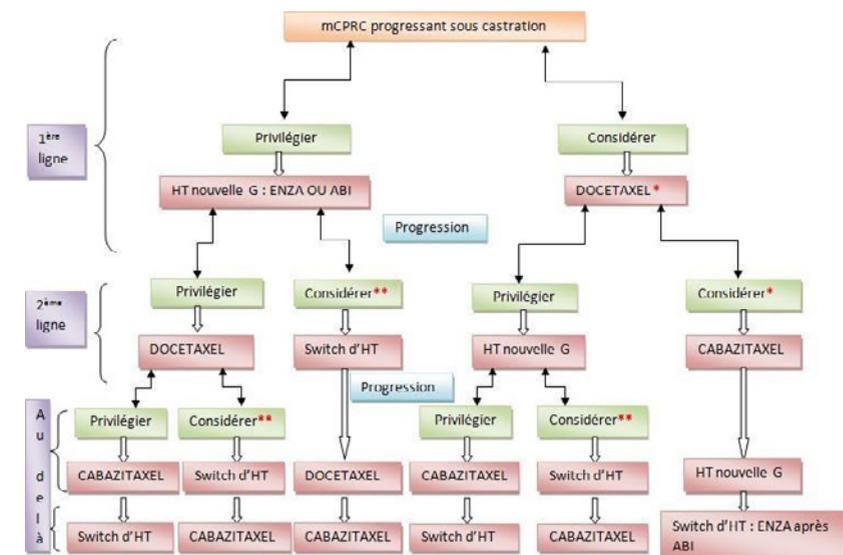
- Si SAD seule à la phase d'hormonosensibilité

Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un antiandrogène de 1ère génération.

- Le traitement le plus adapté entre une HTNG et une chimiothérapie chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale :
- Hormonothérapie de nouvelle génération: Abiratérone (en post et pré docetaxel) Enzalutamide (en post et pré docetaxel)
- En cas de tumeur indifférenciée (en particulier en différenciation neuro-endocrine) ; de métastases viscérales ou osseuses très symptomatiques, d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à un an)
- Dans tous les cas : Poursuite de la suppression androgénique
- Chimiothérapie à base de docetaxel est préférée
- Si SAD + HTNG à la phase d'hormonosensibilité
- Docetaxel conseillé
- Le Denosumab est recommandé pour 24 mois minimum au diagnostic de résistance à la castration en cas de métastases osseuses.
- RTH prostatique pour les oligo-M1
- Si Différenciation neuroendocrine (confirmée par biopsie) : Cisplatine + Etoposide ou Carboplatine + Etoposide ou Docetaxel.

Deuxième ligne de traitement

- Il faudra tenir compte des résistances croisées entre abiratérone et enzalutamide.
- Après HT de 2ème génération : Privilégier une chimiothérapie en prenant en compte l'état général et l'âge du patient.
- La chimiothérapie de référence après échec du docétaxel est le cabazitaxel.
- En cas de progression rapide sous HTNG avant ou après docétaxel, la chimiothérapie de 2ème ligne est le cabazitaxel.
- Privilégier en cas d'altération des gènes de réparation de l'ADN BRCA1, BRCA2 ou ATM ayant reçu une HNG.
- Privilégier le lutétium-177 chez les patients PSMA positif ou PET PSMA ayant déjà reçu une HTNG ou taxanes
- Privilégier le pembrolizumab en cas de MSI H après avoir reçu une HT et une CMT
- Si Métastases osseuses exclusives : Le radium-223 est une option avant ou après docétaxel.



7. Cancer: spécificités du sujet âgé

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Selon le registre des cancers de Casablanca, Le taux d'incidence spécifique le plus élevé du cancer de la prostate était noté chez les sujets âgés de plus de 75 ans suivi de celui de la classe d'âge comprise entre 70 et 74 ans [282].

Vu l'âge avancé du diagnostic du cancer de la prostate, de nombreux patients nécessitent une évaluation gériatrique et urologique afin d'adapter le traitement aux comorbidités et à la fragilité.



En effet, le choix de la thérapie ne doit pas être basé sur l'âge chronologique, qui se déroule au même rythme pour tous, mais sur le vieillissement biologique et l'état de santé, qui diffèrent grandement d'une personne à l'autre.

Cependant, une consultation gériatrique approfondie prend du temps et nécessite un personnel spécialisé. De plus, elle n'est probablement nécessaire que chez une minorité de patients. Une approche rationnelle consiste à dépister tous les patients pour identifier ceux qui ont besoin d'une évaluation plus approfondie.

Afin d'aider les cliniciens dans la prise de décisions, des recommandations communes à la Société Internationale d'Onco-Gériatrie (SIOG) et à l'European Association of Urology (EAU) sur le CaP du sujet âgé ont été publiées et sont régulièrement mises à jour. [283].

Ces recommandations comprennent essentiellement l'introduction du dépistage initial des fonctions cognitives; la reformulation de la classification de l'état de santé pour s'aligner sur les termes utilisés dans la littérature gériatrique; la prise en compte des avancées les plus importantes dans le traitement du cancer de la prostate avancé et leurs implications pour les patients âgés ainsi que l'introduction précoce de la prise en charge palliative [284].

Ces mêmes recommandations spécifient que la détection de fragilité doit être réalisée au moyen du score G8 ; Celui-ci comprend des données sur l'état de santé démographique, social, fonctionnel, nutritionnel, cognitif et mental; et la présence de comorbidités et de syndromes gériatriques. Il prédit la survie et la toxicité de la chimiothérapie, identifie les conditions réversibles et reflète la capacité des patients à prendre des décisions ainsi que leurs objectifs de traitement.

Il doit être associé à un dépistage concomitant d'un trouble cognitif à l'aide du mini-Cog [285, 286].

À l'issue de cette évaluation les patients peuvent être distribués en 4 catégories :

- **Groupe 1 dit robuste, fit** : c'est des patients ayant un score G8 > 14. Ils sont supposés tolérer toute forme de traitement standard. Le choix d'un traitement local particulier est alors basé sur les souhaits du patient et le risque d'effets secondaires spécifiques pour chaque modalité
- **Groupe 2, dit fragiles** : sont des patients avec un score G8 de 14 mais dont les comorbidités, telles qu'établies via un bilan gériatrique simplifié (CIRS- G, ADL et malnutrition), sont considérés comme réversibles. Ces comorbidités sont: une ou deux déficiences réversibles dans les ADL (en dehors de l'incontinence); une perte de poids de 5 à 10%. Les patients dont les comorbidités sont prises en charge peuvent être considérés comme aptes aux traitements standards du cancer de la prostate
- **Groupe 3** : présentant des comorbidités sévères, irréversibles, doivent bénéficier d'un traitement symptomatique
- **Groupe 4** : malade en fin de vie ; seuls les soins palliatifs sont indiqués 111

a. Traitement du cancer de la prostate localisé

Le traitement dépend du risque. Il est important d'évaluer à la fois les résultats oncologiques (maladie extra capsulaire, métastases, invasion des ganglions lymphatiques et décès par cancer) et les résultats fonctionnels (Dysfonction érectile et incontinence).

– prostatectomie radicale

Les sujets âgés pourraient bénéficier d'un traitement local comprenant une prostatectomie radicale. Les avis quant à la meilleure modalité de chirurgie (ouverte ou mini-invasive) sont toujours controversés. Une revue récente a suggéré que chez les patients plus âgés, une approche mini-invasive entraînerait des taux plus élevés de transfusion, de complications génito-urinaires postopératoires, d'incontinence et de sténose par rapport au patients plus jeunes. Les données récentes sur la prostatectomie robotique ne révèlent aucune différence de complications et de continence entre les patients âgés de <70 et 70 ans.

– Radiothérapie

La radiothérapie apparaît comme l'outil thérapeutique de choix pour le traitement des cancers de la prostate chez le sujet âgé, car pourvoyeuse de moins de complications, en particulier d'incontinence urinaire

– Radiothérapie externe :

Chez les patients bas risque, les études publiées sont limitées. Les stratégies de prise en charge doivent être basées sur l'espérance de vie et l'évaluation gériatrique. Chez les patients à risque intermédiaire, de grands essais randomisés ont montré que l'ajout de 4 à 6 mois d'hormonothérapie à la radiothérapie améliorait la survie. Chez les patients de haut risque, la thérapie combinée est le gold standard établi par le « Early Prostate Cancer Program » et les Essais EORTC. L'extrapolation spécifiquement aux patients âgés n'est pas simple et les décisions de prise en charge doivent intégrer une évaluation gériatrique.

– MRT et hypofractionnement :

Plusieurs études suggèrent que l'IMRT est associée à moins de rectite de grade 3 par rapport à la radiothérapie conformationnelle 3D. Des données récentes suggèrent qu'un schéma de 5 semaines délivrant 62 Gy équivaut à un schéma de fractionnement conventionnel (80 Gy en 8 semaines) en termes de toxicités aiguës et tardives.

– Curiethérapie :

Les critères de sélection des patients devraient être fortement influencés par l'espérance de vie et la comorbidité.

– Hormonothérapie

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique haut risque trop fragiles pour recevoir un traitement curatif, l'hormonothérapie immédiate a un rôle très modeste. Elle améliore la survie globale mais non la survie spécifique.



L'hormonothérapie peut être palliative chez les patients fragiles. Cependant, seule, elle doit être considérée comme un sous-traitement car le bénéfice de survie de l'association avec la radiothérapie est évident même après 6 à 7 ans. La combinaison réduit également la progression locale et les effets secondaires associés. Notons pourtant que l'hormonothérapie augmente le risque de fractures (l'ostéodensitométrie et la supplémentation en calcium et vitamine D doivent être proposés), de troubles cognitifs, de diabète, d'événements thromboemboliques et toutes causes de mortalité chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire.

— Watchful waiting et surveillance active

La surveillance active est une option à privilégier chez le sujet âgé de pronostic favorable, voire de pronostic intermédiaire. Les modalités de surveillance (examen clinique, dosage régulier de l'antigène spécifique de la prostate) sont identiques quel que soit l'âge.

b. cancer de la prostate métastatique

L'hormonothérapie associée à six cycles de docétaxel est le traitement de première intention recommandé chez les patients « fit » présentant un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible nouvellement diagnostiqué, mais également chez certains patients fragiles en particulier dans le cadre d'une maladie à volume élevé. Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, le docétaxel 75 mg / m² toutes les 3 semaines convient aux adultes âgés « robustes » et « fragiles », tandis que le schéma bihebdomadaire doit être envisagé chez les personnes présentant des comorbidités sévères. L'abiratérone et l'enzalutamide sont des options de première intention appropriées. Chez les patients ayant reçu du Docétaxel, les options comprennent le Cabazitaxel, l'Abiratérone et l'Enzalutamide.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209–49.
2. 504-morocco-fact-sheets.pdf [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-fact-sheets.pdf>
3. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019 Apr;10(2):63–89.
4. RapportRCGC17_final_Modifieimprimeur-2.pdf [Internet]. [cited 2022 Sep 22]. Available from: https://www.irc.ma/images/RapportRCGC17_final_Modifieimprimeur-2.pdf
5. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity — United States, 2001–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Oct 16;69(41):1473–80.
6. Mojahedian MM, Toroski M, Keshavarz K, Aghili M, Zeyghami S, Nikfar S. Estimating the Cost of Illness of Prostate Cancer in Iran. Clinical Therapeutics. 2019 Jan 1;41(1):50–8.
7. Fourcade RO, Benedict A, Black LK, Stokes ME, Alcaraz A, Castro R. Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: a short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain and the UK. BJU Int. 2010 Jan;105(1):49–56.
8. Prostate cancer epidemiology - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603127134?casa_token=XpSwUNtzSAsAAAAA:Q9z8cCqxCZ1idajT8Q3Ty3vROZ6620RbVeNxnOwd3L_YkNohCDZVJ6fK5icOwldUtR-RW8a_w
9. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. Nat Rev Urol [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Sep 21]; 6(2):87–95. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncpuro1290>
10. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. Int J Cancer. 1982 Jun 15;29(6):611–6.



11. Gann PH. Risk Factors for Prostate Cancer. Rev Urol [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 21]; 4(Suppl 5):S3-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476014/>
12. Risk Factors for Prostate Cancer Annals of Internal Medicine [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from : <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-118-10-199305150-00007>
13. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, Merrill RM, Cronin KA, Hankey BF. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. J Natl Cancer Inst. 1999 Jun 16; 91(12):1033-9.
14. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalewa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. Int J Cancer. 2015 Nov 1; 137(9):2060-71.
15. Meikle AW, Smith JA. Epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am. 1990 Nov; 17(4):709-18.
16. Cancer statistics, 1992-PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1728335/>
17. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho Smei, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer [Internet]. 2004 [cited 2022 Sep 21]; 101(S10):2371-490. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.20408>
18. Woolf CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. Cancer. 1960 Aug; 13:739-44.
19. Eeles RA, Dearnaley DP, Arden-Jones A, Shearer RJ, Easton DF, Ford D, et al. Familial prostate cancer: the evidence and the Cancer Research Campaign/British Prostate Group (CRC/BPG) UK Familial Prostate Cancer Study. Br J Urol. 1997 Mar; 79 Suppl 1:8-14.
20. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. J Urol. 2002 Sep; 168(3):906-13.
21. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho Smei, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer. 2004 Nov 15; 101(10 Suppl):2371-490.
22. Hayes RB, Ziegler RG, Gridley G, Swanson C, Greenberg RS, Swanson GM, et al. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999 Jan; 8(1):25-34.
23. Oakley-Girvan I, Feldman D, Eccles H, Gallagher RP, Wu AH, Kolonel LN, et al. Risk of early-onset prostate cancer in relation to germ line polymorphisms of the vitamin D receptor. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Aug; 13(8):1325-30.

24. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk : systematic review and meta-regression analysis. Cancer Causes Control. 2006 Oct; 17(8):989-1003.
25. Pienta KJ, Esper PS. Risk Factors for Prostate Cancer. Ann Intern Med [Internet]. 1993 May 15 [cited 2022 Sep 22] ; 118 (10) : 793-803. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-118-10-199305150-00007>
26. Schoonen WM, Salinas CA, Kiemeny LALM, Stanford JL. Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. Int J Cancer. 2005 Jan 1; 113(1):133-40.
27. Ewings P, Bowie C. A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and Devon. Br J Cancer. 1996 Aug; 74(4):661-6.
28. Giles GG, Severi G, English DR, McCredie MRE, Borland R, Boyle P, et al. Sexual factors and prostate cancer. BJU Int. 2003 Aug; 92(3):211-6.
29. Shroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality : result of the European Randomised Study of Prostate cancer (ERSPC) at 13 years of follow up. Lancet. 2014; 384(9959):2027-35
30. Booth N, Rissanen P, Tammela TL, Maatanen L, Taari K, Auvinen A. Health-related quality of life in the final trial of screening for prostate cancer. Eur Urol. 2014; 65(1): 39-47.
31. 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(4) : 390-8.
32. Clements MB, Vertosick EA, Guerrios-Rivera L, De Hoedt AM, Hernandez J, Liss MA, et al. Defining the impact of family history on detection of high grade prostate cancer in large multi-institutional cohort. Eur Urol. 2021; 82(2):163-9.
33. 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):142-5
34. Carlsson S, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. Eur Urol. 2017; 71 : 46.
36. Nyberg T, Govindasami K, Leslie G, Dadaev T, Bancroft E, Ni Raghallaigh H, et al. Homeobox B13 G84 E Mutation and Prostate Cancer Risk. Euro Urol. 2019; 75(5) : 834-45.
37. Martin R.M, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer



38. Mortality : The CAPR and omized Clinical Trial. JAMA, 2018. 319 : 883.
39. Wallstrom J, Geterud K, Kohestani K, Maier SE, Pihl CG, Socratous A, et al. Prostate cancer screening with magnetic resonance imaging: results from the second round of the Goteborg Prostate Cancer Screening 2 Trial. Eur Urol Oncol 2022;5(1):54–60.
40. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson 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.
41. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. Prog Urol. nov 2020;30(12S):S136-251.
42. Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. Adv Exp Med Biol. 2018;1095:1-14.
43. Professeur EL FAKIR Youssef. Cancer : Données générales, diagnostic et traitement. Rabat: YEF Edition; 2016.
44. Dictionnaire-Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medicine.fr/dictionnaire/>
45. Gupta RT, Mehta KA, Turkbey B, Verma S. PI-RADS : Past, present, and future. J Magn Reson Imaging. juill 2020; 52 (1) :33-53.
46. Wallis CJD, Haider MA, Nam RK. Role of mp MR for prostate cancer screening. Transl Androl Urol. juin 2017;6(3): 464-71.
47. Dutrué ISP, Jeph S, Margolis DJA, Wehrli N. PI-RADS : what is new and how to use it. Abdom Radiol (NY). déc 2020; 45 (12) : 3951-60.
48. Zhang K, Chen R, Alberts AR, Zhu G, Sun Y, Roobol MJ. Distribution of Prostate Imaging Reporting and Data System score and diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging-targeted biopsy: comparison of an Asian and European cohort. Prostate Int. sept 2019;7(3):96-101.
49. Stamatakis L, Siddiqui MM, Nix JW, Logan J, Rais-Bahrami S, Walton-Diaz A, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in confirming eligibility for active surveillance for men with prostate cancer. Cancer. 15 sept 2013;119(18):3359-66.
50. Barrett T, Haider MA. The Emerging Role of MRI in Prostate Cancer Active Surveillance and Ongoing Challenges. AJR Am J Roentgenol. janv 2017;208(1):131-9.
51. Franiel T, Asbach P, Teichgräber U, Hamm B, Foller S. Prostate Imaging-An Update. Rofo. sept 2015; 187(9) : 751-9.

52. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-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. janv 2019;20(1):100-9.
53. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA. 27 janv 2015;313(4):390-7.
54. ACR. PI-RADS v2.1 [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS>
55. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol. juin 2015;67(6):1112-21.
56. Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, Hindman N, Deng FM, Babb JS, et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging : comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. Radiology. nov 2013;269(2):482-92.
57. Latifoltojar A, Appayya MB, Barrett T, Punwani S. Similarities and differences between Likert and PI-RADS v2.1 scores of prostate multiparametric MRI: a pictorial review of histology-validated cases. Clin Radiol. nov 2019;74(11):895.e1-895.e15.
58. ACR. PI-RADS v2 [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS>
59. Urofrance | Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU - actualisation 2020-2022 : cancer de la prostate - Urofrance [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2020-2022-cancer-de-la-prostate/>
60. Masson E. Apport du PSA total et de la densité du PSA dans le dépistage actif du cancer de la prostate [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/193277/apport-du-psa-total-et-de-la-densite-du-psa-dans-l>
61. Sfoungaristos S, Perimenis P. PSA density issues: periorbital PSA and Gleason score for adverse pathologic features prediction in patients with clinically localized prostate cancer. Can Urol Assoc J. févr 2012; 6(1):46-50.
62. ACR. PI-RADS v1 [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS>
63. Professeur EL FAKIR Youssef - Centre diagnostique d'imagerie Radiologie Nakhil-Agdal Rabat. Iconographie des IRM Mp de la prostate.



64. Puech P. Anatomie zonale, PIRADS V2 de la zone périphérique et de la zone de transition. (Médiathèque de la SFR).
65. Tombal B, Le couve tF. Modern de tecton of prostate cancer's bon emetastasis: is the bone scaner aover ? AdvUrol. 2012;2012:893193.
66. Tabotta et al. Quantitative bone SPECT/CT: high specificity for identification of prostate cancer bon emetastases BMC Musculoskeletal Disorders (2019) 20:619.
67. N. Muller, A Didon-Poncelet, E.Rust. Evaluation of optimal bone scintigraphy strategy to detect skeletal metastasesIn the first extension work-up of in intermediate and high-risk prostate cancer. Médecine Nucléaire. Volume 40, Issue 4, August 2016, Pages 315-328.
68. LangstegerW,HaimS,KnauerM,WaldenbergerP,EmmanuelK,LoidIW,etal. Imagingofbonemetastases in prostate cancer: an update. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2012;56(5):447-58.
69. FlavianTabotta,MarioJreige,NiklausSchaefer,FabioBecce,JohnO. PriorandMarieNicodLalonde. Quantitative bone SPECT/CT: high specificity for identification of prostate cancer bone metastases. BMC MusculoskeletalDisorders (2019) 20:619.
70. HoCC,SeongPK,ZainuddinZM,AbdulManafMR,ParameswaranM,RazackAH. Retrospectivestudyof predictors of bonemetastasis in prostate cancer cases. AsianPac J Cancer Prev. 2013;14(5):3289-92.
71. Falchook AD, Salloum RG, Hendrix LH, Chen RC. Use of bone scan during initial prostate cancer workup, downstreamprocedures, and associated Medicare costs. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2014;89(2):243-248.
72. PRIMEAU,C.,PATERSON,C.andNABI,G.2020.Inconclusivebone scan in men with intermediate and high-risk prostate cancer: whatnext? Seminars in oncologynursing [online], 36(4).
73. S zot W, Kostkiewicz M, Zajac J, Owoc A, BojarI.Prostate cancer inpatients from rural and suburbanareas-PSA value, Gleason score and presence of metastases in bone scan. Ann Agric Environ Med. 2014;21(4):888- 92.
74. SalomonL, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, etal.CCAFUR ecommendations 2013: Prostate cancer. ProgUrol 2013;23:S69-101.
75. F.Rozetetal.Recommandationsenonco-urologie2016-2018 bdu CCAFU : Cancer de la prostate. Progrèsen Urologie (2016), 27, Suppl. 1 S95-S144.
76. ChuaS, Gnana segaran G, Cook GJR.Miscellaneous scan cers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroe ndocrine tumors): role of SPECT and PET in maging bone metastases. Semin Nucl Med 2009;39:416. - 30.
77. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, et al. Detection of bonemetastases in patients withlung cancer: 99mTc- MDP planar bonescintigraphy, 18F- fluoridePET or 18F-FDG PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:1807 - 12.

78. Yen RF, Chen CY, Cheng MF, et al. The diagnostic and prognostic effective nessof F- 18 sodium fluoride PET-CT in detecting bone metas tases for Hepato cellular carcinoma patients. Nucl Med Commun 2010;31:637- 45.
79. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (18F)and sodium Fluoride (18F) PET/ C Tinthe detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance Determined by Masked reading. Q J Nucl Med Mol Imaging 2011; 55:448 - 57
80. Beheshti M, Vali R, Wald en berger P, Fitz F, Nader M, Loidl W,Broinger G, Stoiber F, Foglman I, Langsteger W. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET- CT: a comparative study. European journal of nuclearmedicine and molecularimaging. 2008;35(10):1766- 1774.
81. Holl G., Dorn R., Wengenmair H., Weckermann D., Sciuk J. Validation of sentinellymphnode dissection in prostate cancer: experience in more than 2000 patients Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009 ; 36 : 1377-1382.
82. BastideC., Brenot-Rossil. , Garcia S., Rossi D. Radio isotope guide dsentinelly mphno de dissection inpatients with localized prostate cancer: results of the first 100 cases Eur J SurgOncol 2009 ; 35 : 751-756
83. Brenot-Rossil.,RossiD.,EsterniB.,BrunelleS.,ChutoG.,BastideC. Radioguidedsentinellymphnode dissection in patients withlocalised prostate carcinoma: influence of the dose of radiolabelledcolloid to avoidfailure of the procedureEur J Nucl Med Mol Imaging 2008 ; 35 : 32-38.
84. WibmerAG, BurgerIA,SalaE, Hricak H, Weber WA, Vargas HA. MolecularI maging of Prostate Cancer. Radiographics : are view publication of the Radiological Society of North America, Inc. 016; 36 (1) : 142-159.
85. Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, Kurhanewicz J, Manferrari F, Brunocilla E, Tonon C, et al. Prostate cancer: sextant localizationwith MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. Radiology. 2007;244(3):797-806.
86. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB ,Beuze bocP, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. [Frenchcc AFU guidelines - Update2018-2020: prostate cancer]. ProgUrol 2018;28(12S):S79-130.
87. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utilityof choline positron emission tomography/ computed tomography for lymphno de involvement identification in intermediate- to highrisk prostate cancer: asystematicliteraturereview and metaanalysis. EurUrol 2013;63(6):1040-8.
88. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, Delprado W, Ting F, Nguyen Q, et al. Prospective evaluation of



- 68.** Gallium - prostate - specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymphnode staging in prostate cancer. *BJU Int* 2017;119(2):209-15.
- 89.** 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 lymphnode staging of 130 consecutive patients within intermediate to high-risk prostate cancer. *J Urol* 2016;195 (5):1436-43.
- 90.** Budaus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, et al. Initial experience of (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016; 69(3):393-6.
- 91.** Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, et al. 68Ga-PSMA positron emission tomography/computed tomography provides accurate staging of lymphnode regions prior to lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 70 (4):553-7.
- 92.** 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.
- 93.** Graziani T, Ceci F, Castellucci P, Polverari G, Lima GM, Lodi F, et al. (11)C- Choline PET/CT for staging prostate cancer. Results from 4426 scans in a single-centre patient series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(11):1971-9.
- 94.** Evangelista L, Cuppari L, Guttilla A, Gardi M, Agostini A, Ruggera L, et al. Oligometastatic recurrent prostate cancer detected by fluorine-18-choline positron emission tomography/computed tomography in patients with prostate-specific antigen levels of up to 5 ng/mL. *Nucl Med Commun* 2018;39(3):260-7.
- 95.** Giovacchini G, Picchio M, Garcia-Parra R, Briganti A, Abdollah F, Gianolli L, Schindler C, Montorsi F, Messa C, Fazio F. 11C-choline PET/CT predicts prostate cancer-specific survival in patients with biochemical failure during androgen-deprivation therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(2):233-241.
- 96.** Perera M, Papa N, Christidis D, Wethe rel D, Hof man MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68 Ga-prostate - specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer : asystemic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70 (6) : 926-37.
- 97.** Castellucci P, Picchio M. 11C- choline PET/CT and PSA kinetics. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013 ; 40 (Suppl 1) : S36-40.
- 98.** Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(2):197-209.

- 99.** Berliner C, Tienken M, Frenze IT, Kobayashi Y, Helberg A, Kirchner U, et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [68Ga] PSMA I&T and comparison with published data of [68Ga] PSMA-HBED-CC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(4):670-7.
- 100.** Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, Kua B, et al. The use of 68 Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int* 2016; 118 (Suppl. 3) : 49-55.
- 101.** Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Voo S, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(3):397-403.
- 102.** Beheshti M, Vali R, Waldenberger P et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol* 2010;12(1):98-107
- 103.** Carter H.B., 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) : 743-749
- 104.** Albertsen P.C., Moore D.F., 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) : 1335-1341
- 105.** Wilt T.J., Vo T.N., Langsetmo L., Dahm P., Wheeler T., Aronson W.J., 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) : 713-724
- 106.** SOULIE M, BEUZÉBOC P, CORNUD F, ESCHWEGE P, GASCHIGNARD N, GROSCLAUDE P, ET AL; Cancer de la prostate. *Prog Urol* 2007; 17 : 1159-1230. 56
- 107.** HOLMBERG I., BILL-AXELSON A., HELGESEN F., SALO JO., FOLMERZ P., HAGGMAN M., ANDERSSON SO., SPANBERG A., BUSCH C., NORDLING S., PALMGREN J., ADAMI HO., JOHANSSON JE., NORLEN BJ. : Scandinavian prostatic cancer group study n°4. : a randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N .engl. J .Med*, 2002 ; 347 :781- 789.
- 108.** TEINBERG GD., BALES GT., BRENDLER CB., An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1998 : 159 : 1431-1436.
- 109.** CHODAK GW, THISTED RA, GERBERT GS, JOHANSSON GE, Reference result of conservative treatment of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994, 330:242-248.



- 110.** ALBERTSEN PC, HANLEY JA, FINE J: 20 year outcomes following Conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005, 293:2095-2101.
- 111.** COOPERBERG MR., BROERING JM., KANTOFF PW., CARROLL PR., : contemporary trends in low risk prostate cancer : risk assessment and treatment. *J. Urol*, 2007
- 112.** TOMBAL B., THIRY S., CASTILLES Y., FEYAERTS A., COSYNS J., VANCANGH PJ., Pathological characteristics, disease free survival, and quality of life of patients treated by radical prostatectomy (Rp) who might have been elected for active surveillance .*J Urol* 2007 ; 177 suppl 4 : abstract 1157.
- 113.** GRIEBLING TL, WILLIAMS RD, Staging of incidentally detected prostate cancer : role of repeat reaction , prostate specific antigen , needle biopsy , and imaging . *semin Urol Oncol* 1996; 14(3):156-164.
- 114.** Albertsen Pc, Hanley Ja, Gleason Df, Barry Mj, Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer .*JAMA* 1998; 280(11):975-980.
- 115.** WILLIAMS SK., SOLOWAY C., AYYATHURAI R., MANOHARAN M., SOLOWAY MS. Active surveillance with delayed intervention for localized prostate cancer : university of Miami experience *J.Urol* 2007 ; 177 suppl 4 : abstract 1410.
- 116.** Hatzinger, M., et al. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*, 2012. 43: 228.
- 117.** Bianco FJ Jr., Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function *Urology* 2005 ,66 83-94
- 118.** BILL AXELSON A., HOLMBERG L., RUUTU M., HAQQMAN M., ANDERSSON SO ., BRATELL S., SPANBERG A., BUSCH C., NORDLING S., GARMO H., PALMGREN J., ADAMI HO., NORLEN BJ., JOHANSSON J.E. Scandinavian prostate cancer group study N°4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl. J Med.*, 2005 ; 352 :1977-19
- 119.** 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),932-42120. 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
- 121.** Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012;16(41):1-313.



- 122.** JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samarasinghe 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 ,138 (10049) : 1057-66
- 123.** 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 postdissemi- nation era. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1419-26
- 124.** Kumar, S., et al. Neo-adjuvant vand adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: CD006019.
- 125.** Eastham, J.A., et al. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3042.
- 126.** Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol*. 2008;179(4):1379-139
- 127.** Walsh, P.C., et al. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol*, 1984. 56: 694.
- 128.** Walz, J., et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*, 2016. 70: 301.
- 129.** Stolzenburg, J.U., et al. A comparison of outcomes for interfascial and intrafascial nerve sparing radical prostatectomy. *Urology*, 2010. 76: 743.
- 130.** Tewari, A.K., 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: 984
- 131.** Catalona, W.J., et al. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol*, 1990. 143: 538.
- 132.** Ward, J.F., et al. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol*, 2004. 172: 1328.
- 133.** Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, Robinson BD, Shevchuk MM, Durand M, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int* 2011;108(6 Pt 2):984
- 134.** Stolzenburg, J.U., et al. A comparison of outcomes for interfascial and intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy. *Urology*, 2010. 76: 743.
- 135.** Tewari, A.K., 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: 984.



- 136.** Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(1):29-37
- 137.** Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012. 61: 480.
- 138.** Gandaglia, G., et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 72: 632.
- 139.** Roach, M., 3rd, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28: 33.
- 140.** Cimino, S., et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol*, 2017. 51: 345.
- 141.** 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.
- 142.** Fossati, N., et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 84.
- 143.** 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.
- 144.** Lestingi, J.F.P., et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*, 2021. 79: 595.
- 145.** Touijer, K.A., et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4:
- 146.** Mukkala, A.N., et al. A systematic review and meta-analysis of unplanned hospital visits and re-admissions following radical prostatectomy for prostate cancer. *Can Urol Assoc J*, 2021. 15: E531.
- 147.** Salomon L, Rozet F, Soulié M. [Surgery of prostate cancer: Technical principles and perioperative complications]. *Prog Urol* 2015; 25 (15):966-98.
- 148.** LIATSIKOSE, DOM., VOUDOUKIS T., RABENALTR., TRUSS M., STOLZENBURG J. Systematic classification of complications during endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *J Urol* 2007; 177 suppl 4: abstract 810.

- 149.** Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemsse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243-262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042. Epub 2020 Nov
- 150.** Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-73.
- 151.** Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Piérart M, Mauer ME, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2516-27.
- 152.** Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—longterm results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285- 90
- 153.** G. Attard, L.C. Brown, N. Clarke, L. Murphy, W. Cross, R. Jones, S. Gillessen, J.M. Russell, A. Cook, J. Bowen, A. Lydon, I.D. Pedley, O. Parikh, S. Chowdhury, Z. Malik, D. Matheson, C. Parker, M.R. Sydes, M.K. Parmar, N.D. James. Abiraterone acetate plus prednisolone (AAP) with or without enzalutamide (ENZ) added to androgen deprivation therapy (ADT) compared to ADT alone for men with high-risk non-metastatic (M0) prostate cancer (PCa): Combined analysis from two comparisons in the STAMPEDE platform protocol. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741
- 154.** Preisser F, Chun FKH, Pompe RS, et al. Persistent prostate-specific antigen after radical prostatectomy and its impact on oncologic outcomes. *EurUrol*2019;76:106-14
- 155.** Roach 3rd M, Hanks G, Thames HJ, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-74.
- 156.** Van den Broeck T, van den Bergh RC, Arfi N, et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *EurUrol*2019;75:967-87.
- 157.** Fu AZ, Tsai HT, Haque R, et al. Mortality and Androgen Deprivation Therapy as Salvage Treatment for Biochemical Recurrence after Primary Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2017; 197:1448.



- 158.** 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(8):727-37.
- 159.** 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.
- 160.** Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):747-56.
- 161.** Van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *EurUrol* 2016; 69:802.
- 162.** Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367:895
- 163.** 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.
- 164.** Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with non metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378 (26):2465-74.
- 165.** Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *EurUrol*, 2012. 61: 11. Gravis, G., et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *EurUrol*, 2015. 68: 196.
- 166.** Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46.
- 167.** Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352-60.
- 168.** Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 1998. 339: 1036
- 169.** Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 2000. 355: 1491.
- 170.** Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: Cd001526.

- 171.** Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinisinghormonereleasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane DatabaseSystRev*, 2014. 6: CDO09266.
- 172.** Akakura K 1, Bruchofsky N, Goldenberg S L, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen . *Cancer*. 1993 May 1;71(9):2782- 90
- 173.** Hussain, M., et al. Intermittent versus continuousandrogendeprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368: 1314.
- 174.** Hussain, M., et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 280.
- 175.** Magnan, S., et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2015. 1: 1261.
- 176.** Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A et al. Patientreported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(2):194-206.
- 177.** James ND et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338-51.
- 178.** Hoyle AP et al. Abiraterone in «high-» and «low-risk» metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *EurUrol* 2019;76(6):719-28.
- 179.** James N.D, Rush H, Clarke N et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for hormone-naïve prostate cancer (PCa): Long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial. *ESMO 2020*, Abstr 6110
- 180.** Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *EurUrol* 2018;73(6):834-44.
- 181.** D Davis I D 1, Martin A J 1, Stockler M R et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121-13
- 182.** Armstrong A J, .Szmulewitz R Z , . Petrylak D P, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 July 22 ; 2974 Volume 37, Issue 32
- 183.** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13-24.



- 184.** Chi K N, Chowdhury S, Bjartell A et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 29;JCO2003488.
- 185.** Sydes MR, Spears MR, Mason MD et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multistage platform protocol. *Ann Oncol* 2018;29(5):1235-48
- 186.** K. Fizazi¹, J. Carles Galceran², S. Foulon¹, et al. A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741
- 187.** Matthew R. Smith, Maha Hussain., Fred Saad et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone- Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:1132-1142
- 188.** Hussain, M., et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol*, 1994. 12: 1868.
- 189.** Taylor, C.D., et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 2167.
- 190.** Fizazi K., Scher H.I., Molina A., Logothetis C.J., Chi K.N., Jones R.J., 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) : 983-992.
- 191.** Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K., Saad F., Mulders P.F., Sternberg C.N., 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) : 152-160.
- 192.** Scher H. I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367 (13): 1187-1197.
- 193.** Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371 (5) : 424-433.
- 194.** Roach M 3e, Ceron Lizarraga TL, Lazar AA. Prostatectomie radicale versus radiothérapie et thérapie de privation d'androgènes pour le cancer de la prostate cliniquement localisé : quelle est la qualité des preuves ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 ; 93:1064.

- 195.** Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Résultats à 10 ans après la surveillance, la chirurgie ou la radiothérapie pour le cancer localisé de la prostate. *N Engl J Med* 2016 ; 375:1415.
- 196.** Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, et al. Cancer de la prostate cliniquement localisé : Approbation des directives de pratique clinique de l'ASCO par l'American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/ Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36:3251.
- 197.** Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Cancer de la prostate cliniquement localisé : Directive AUA/ASTRO/SUO. Partie I : Stratification des risques, prise de décision partagée et options de soins. *J Urol* 2018 ; 199:683.
- 198.** N. Mottet (Chair), P. Cornford (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers (Expert Patient Advocate Hasselt-Belgium representing the European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), M. De Santis, S. Gillissen, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, T.B. Lam, M.D. Mason, S. O'Hanlon, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel EAU-EANM-ESTRO- ESUR-ISUP-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER, PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2022.
- 199.** 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.
- 200.** 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.
- 201.** 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.
- 202.** 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.
- 203.** 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.
- 204.** 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.



- 205.** Dubray B, Salleron J, Guerif S, Le Prise E, Reynaud-Bougnoux 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.
- 206.** 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.
- 207.** 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.
- 208.** 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.
- 209.** 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.
- 210.** 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. *EurUrol* 2016;70(4):684-91
- 211.** 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.
- 212.** 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. *EurUrol* 2018;74(4):432-41.
- 213.** Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. Prostate brachytherapy: indications and outcomes. *ProgUrol* 2013, 23(6) :378-85.

- 214.** 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.
- 215.** 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.
- 216.** 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 Feb 1;100(2):374-382.
- 217.** 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.
- 218.** 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 Mar-Apr;17(2):291-297
- 219.** 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.
- 220.** 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.
- 221.** 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 Nov;70:265-271.
- 222.** 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 Jun 1;98(2):275-285.



- 223.** 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 Jul 1;98(3):581-589.
- 224.** 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 unfavorable-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2019;18(2):186-91.
- 225.** NCCN Guidelines version 1.2023 Prostate cancer. www.nccn.org
- 226.** Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, 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. Epub 2012 Oct 19.
- 227.** Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. *J Urol.* 2009;181(3):956. Epub 2009 Jan 23.
- 228.** Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Stöckle M., Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *EurUrol.* 2014 Aug;66(2):243-50. Epub 2014 Mar 21.
- 229.** Shaikh MP, Alite F, Wu MJ, Solanki AA, Harkenrider MM Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See Strategy for Pathologic T3 or Margin-Positive Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(8):730.
- 230.** Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, Cross W, Logue J, Parulekar W, Payne H, Persad R, Pickering H, Saad F, Anderson J, Bahl A, Bottomley D, Brasso K, Chahal R, Cooke PW, Eddy B, Gibbs S., Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10260):1413. Epub 2020 Sep 28.
- 231.** Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, Pasquier D, Abdiche MS, Gilliot O, Graff-Cailleaud P, Silva M, Bergerot P, Baumann P, Belkacemi Y, Azria D, Brihoum M, Soulié M, Richaud P. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1341.

- 232.** Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, Sargos P, Sydes MR, Brawley C, Brihoum M, Brown C, Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet.* 2020;396(10260):1422. Epub 2020 Sep 28.
- 233.** 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.
- 234.** 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. *EurUrol* 2009;55(2):261-70.
- 235.** 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. *EurUrol* 2010;57(5):754-61.
- 236.** 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.
- 237.** 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.
- 238.** Ploussard G, de la Taille A, Terry S, Allory Y, Ouzaid I, Vacherot F, et al. Detail of pathologic features as predictive factors for initial reclassification in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Urol Oncol* 2013;31(7):1060-6
- 239.** 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.
- 240.** Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Does benign prostatic tissue contribute to measurable PSA levels after radical prostatectomy? *Urology* 2009;74(1):167-70.
- 241.** Ploussard G, Staerman F, Pierrevelcin J, Larue S, Villers A, Ouzzane A, et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy with androgen deprivation therapy in patients with persistent undetectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicenter study. *World J Urol* 2014;32(5):1331-8



- 242.** 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.
- 243.** 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.
- 244.** 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.
- 245.** 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.
- 246.** Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Stein J, Hölscher T, Gut P, Polat B, Hildebrandt G, Müller AC, Putora PM, Papachristofilou A, Schär C, Dal Pra A, Biaggi Rudolf C, Wust P, Aebbersold DM, Thalmann GN, Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK). Impact de la radiothérapie de sauvetage à dose intensifiée sur la récupération de la continence urinaire après prostatectomie radicale : résultats de l'essai randomisé SAKK 09/1 Radiother Oncol. 2018;126(2):257.
- 247.** Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, et al. Radiothérapie à dose intensifiée par rapport à la radiothérapie conventionnelle à dose de sauvetage pour le cancer de la prostate biochimiquement récurrent après prostatectomie : résultats à six ans de l'essai de phase III randomisé SAKK 09/10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(2):282.
- 248.** 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.
- 249.** 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 12-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1740-49.
- 250.** 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.

- 251.** 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 Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, 2.
- 252.** 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
- 253.** Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12
- 254.** Gravis, G., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 149.
- 255.** Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46.
- 256.** Clarke, N.W., 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: 1992.
- 257.** Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH et al.; STOpCaP Steering Group. 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* 2015;17(2):243-56
- 258.** Berthold, D.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 242.
- 259.** Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1502.
- 260.** Petrylak, D.P., et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1513.
- 261.** 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) : 3189-3197.
- 262.** Bahl, A., et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*, 2013. 24: 2402.



- 263.** Eisenberger M., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S., Géczi L., Ford D., Mourey L., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (28) : 3198-3206.
- 264.** de Wit, R., et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 2506.
- 265.** G Hudes 1,et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone- refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol*, 1999 Oct;17(10):3160-6.
- 266.** Oudard et al. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol*. 2001 Jun;12(6):847-52.
- 267.** Cora N Sternberg et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5431-8.
- 268.** Saad, F., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94: 1458.
- 269.** Smith, M.R., et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012. 379: 39.
- 270.** Kantoff, P.W., et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363: 411.
- 271.** Le, D.T., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. 372: 2509.
- 272.** 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) : 2091-2102.
- 273.** Abida, W., et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3763.
- 274.** R. Hustinx, B. Sautois, G. Jérusalem , J. Foidart. Radiothérapie métabolique des douleurs osseuses métastatiques. *Médecine & Hygiène* 2447, 27 août 2003.
- 275.** Laing AH, Ackery DM, Bailey RJ , et al. Strontium-89 therapy for pain palliation in prostate cancer metastatic to bone. *Br J Radiol* 1991; 64: 816 -22.
- 276.** Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS , et al. Rhenium-186 HED P for the treatment of painful Bone metastases. *SeminNucl Med* 1992; 22: 33-40.

- 277.** Collins C, Eary JF, Donalson G, et al. Sm-153 EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma : A phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993; 34: 1839-44
- 278.** F. Benbarek , A. Djelti, A. Medjahedi. Apport de la radiothérapie métabolique au samarium-153 dans le cancer de la prostate : à propos d'un cas. *j.mednuc*.2021.06.095.
- 279.** Parker, C., et al. Alpha emitter radium 223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013.369:213
- 280.** Oliver Sartor et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103.
- 281.** G Ploussard 1, G Fiard 2, E Barret 3, L Brureau 4, G Créhange 5, C Dariane 6, G Fromont 7, M Gauthé 8, R Mathieu 9, R Renard-Penna 10, G Roubaud 11, F Rozet 3, A Ruffion 12, P Sargos 13, J- B Beauval 14, M Rouprêt French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease, *Prog Urol*. 2022 Nov;32(15):1275- 1372. doi: 10.1016/j.purol.2022.07.148.
- 282.** RCRGC.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013. 369: 213
- 283.** Mongiat-Artus P, Paillaud E, Caillet P, Albrand G, Neuzillet Y. Spécificités gériatriques du cancer de la prostate *Prog En Urol*. nov 2019;29 (14):828;39.
- 284.** Droz JP, Albrand G, Gillessen S, Hughes S, Mottet N, Oudard S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. oct 2017;72(4):521;31.
- 285.** Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study | PLOS ONE [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0115060>
- 286.** 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.





