

L'AFUAFU ACADÉMIEÉVÈNEMENTS DE L'AFUPUBLICATIONSPRATIQUES PRORECHERCHE

Fiches infos patientsProgrès en urologieProgrès FMCRapports du CFURcommandationsRevue de littérature
Travaux des comités

Accueil > Publications > Recommandations > Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie – actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate – diagnostic et prise en charge de la maladie localisée

Ajouter à ma sélection

RECOMMANDATIONS DU COMITÉ DE CANCÉROLOGIE DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE – ACTUALISATION 2022-2024 : CANCER DE LA PROSTATE – DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE LOCALISÉE

RÉSUMÉ

OBJECTIF

Le but du Comité de Cancérologie de l'Association française d'urologie est de proposer une mise à jour des recommandations dans le diagnostic et la prise en charge du cancer de la prostate (CaP).

MÉTHODES

Une revue systématique de la littérature de 2020 à 2022 a été conduite par le CCAFU concernant les éléments de diagnostic et de prise en charge thérapeutique du CaP localisé, en évaluant les références avec leur niveau de preuve.

RÉSULTATS

Les recommandations précisent la génétique, l'épidémiologie et les moyens diagnostiques du cancer de la prostate, les notions de dépistage et de détection précoce. L'IRM, examen d'imagerie de référence du cancer localisé, est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques. La voie transpérinéale permet de réduire les risques infectieux. Les moyens thérapeutiques sont détaillés, et recommandés en fonction des situations cliniques. La surveillance active est le traitement de référence pour les tumeurs de faible risque évolutif. La radiothérapie de rattrapage précoce est recommandée en cas de récurrence biologique post-prostatectomie totale. L'imagerie, notamment moléculaire, permet d'orienter la prise de

décision en cas de récurrence biologique après traitement local, mais ne doit pas retarder la radiothérapie de rattrapage précoce en cas de récurrence biologique post-prostatectomie totale.

CONCLUSION

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

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

TABLE DES MATIÈRES

1. Épidémiologie, facteurs de risque, prévention

1.1. Épidémiologie

1.2. Facteurs de risque

1.3. Prévention

2. Génétique

2.1. Identifier les critères d'adressage en oncogénétique

2.2. Gestion des hommes porteurs d'une mutation

2.2.1. Hommes porteurs d'une mutation ayant un diagnostic de cancer de la prostate

2.2.2. Hommes porteurs d'une mutation n'ayant pas de diagnostic de cancer de la prostate

2.3. Génétique des formes métastatiques

3. Dépistage et détection précoce

3.1. Dépistage organisé

3.2. Détection précoce

3.2.1. A qui proposer une détection précoce ?

3.2.2. Quels moyens utiliser pour réaliser une détection précoce ?

3.2.3. Quand et à quelle fréquence réaliser une détection précoce ?

4. Diagnostic

4.1. Toucher rectal

4.2. Biomarqueurs

4.2.1. PSA

4.2.2. Dérivés du PSA

4.2.3. Autres biomarqueurs dans la démarche diagnostique avant IRM

4.3. Nomogrammes et calculateurs de risque

4.4. Imagerie

4.4.1. Échographie

4.4.2. IRM

4.4.3. Tomographie par émission de positons couplée à l'IRM (TEP/IRM)

4.5. Biopsies

4.5.1. Précautions pré-biopsies

4.5.1.1. Gestion du risque hémorragique

4.5.1.2. Antibioprophylaxie

4.5.1.3. Préparation rectale

4.5.2. Réalisation des biopsies

4.5.2.1. Anesthésie

4.5.2.2. Antiseptie cutanéomuqueuse

4.5.2.3. Voie transpérinéale versus transrectale

4.5.2.4. Schéma biopsique

4.5.2.4.1. Biopsies initiales : biopsies systématiques et ciblées

4.5.2.4.2. Indications de re-biopsies

4.5.2.4.3. Biopsies de saturation

4.5.2.4.4. Biopsies des vésicules séminales

4.5.2.4.5. RTUP à visée diagnostique

4.5.3. Complications

5. Anatomopathologie

5.1. Données cliniques minimales

5.2. Score de Gleason modifié

5.3. Anatomopathologie des biopsies

5.4. Anatomopathologie après prostatectomie

5.4.1. Prostate

5.4.2. Curage ganglionnaire

5.5. Anatomopathologie après traitement

5.5.1. Radiothérapie

5.5.2. Traitements focaux

5.5.3. Traitement hormonal

5.5.4. Biopsies des métastases, biopsies liquides et cellules tumorales circulantes

6. Stadification

6.1. Classifications

6.1.1. TNM

6.1.2. D'Amico

6.1.3. Score CAPRA

6.1.4. Score STAR-CAP

6.2. Bilan d'extension

6.2.1. Extension loco-régionale

6.2.2. Extension ganglionnaire

6.2.2.1. Marqueurs et données biopsiques

6.2.2.2. Imagerie

6.2.2.2.1. Scanner

6.2.2.2.2. IRM

6.2.2.2.3. Tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP/TDM)

6.2.2.2.4. Tomographie par émission de positons couplée à l'IRM (TEP/IRM)

6.2.2.3. Curage ganglionnaire

6.2.3. Extension métastatique

6.2.3.1. Biologie

6.2.3.2. Imagerie

6.2.3.2.1. Scintigraphie osseuse avec acquisition tomoscintigraphique couplée à la TDM

6.2.3.2.2. IRM corps entier

6.2.3.2.3. Tomodensitométrie

6.2.3.2.4. TEP/TDM au [18F]fluorure de sodium (FNa)

6.2.3.2.5. TEP/TDM à la fluorocholine (FCH)

6.2.3.2.6. TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA

6.2.3.2.7. Impact de l'imagerie de médecine nucléaire sur la décision thérapeutique en situation de stadification initiale

6.2.4. Synthèse sur le bilan d'extension

7. Modalités thérapeutiques

7.1. Abstention surveillance (watchful waiting)

7.2. Surveillance active

7.2.1. Rationnel

7.2.2. Critères de sélection

7.2.2.1. Critères clinico-biologiques et pathologiques

7.2.2.2. IRM

7.2.2.3. Biomarqueurs

7.2.2.4. Biopsies de reclassification

7.2.3. Modalités de surveillance

7.2.4. Indications de traitement différé

7.2.5. Résultats oncologiques à long terme

7.3. Prostatectomie totale (PT)

7.3.1. Rationnel

7.3.2. Indications

7.3.3. Voies d'abord

7.3.4. Préparation à la chirurgie

7.3.5. Préservation nerveuse

7.3.6. Complications

7.3.7. Curage ganglionnaire

7.3.8. Résultats oncologiques

7.4. Radiothérapie (RT)

7.4.1. Curiethérapie

7.4.1.1. Curiethérapie interstitielle exclusive

7.4.1.2. Curiethérapie en association avec la RT externe

7.4.2. Radiothérapie externe (RTE)

7.4.2.1. RTE : technique

7.4.2.1.1. Escalade de dose

7.4.2.1.2. Hypofractionnement

7.4.2.2. Volume d'irradiation

7.4.2.3. Complications

7.4.2.4. Contre-indications

7.4.2.5. Irradiation adjuvante ou de rattrapage

7.4.2.6. Irradiation palliative

7.4.3. Qualité de vie des traitements de référence du cancer de la prostate localisé

7.5. Alternatives thérapeutiques en cours d'évaluation

7.5.1. HIFU

7.5.1.1. Indications

7.5.1.2. Technique

7.5.1.3. Résultats oncologiques

7.5.1.4. Morbidité

7.5.2. Cryothérapie

7.5.2.1. Indications

7.5.2.2. Technique

7.5.2.3. Résultats oncologiques

7.5.2.4. Morbidité

7.5.3. Laser

7.5.3.1. Techniques

7.5.3.2. Photothérapie dynamique

7.5.3.2.1. Résultats oncologiques

7.5.3.2.2. Morbidité

7.5.3.3. Laser interstitiel

7.5.4. Électroporation irréversible

7.5.4.1. Technique

7.5.4.2. Résultats oncologiques et morbidité

7.5.5. Radiofréquence et micro-ondes

7.5.5.1. Technique

7.5.5.2. Résultats oncologiques et morbidité

7.5.6. Traitement focal

7.5.6.1. Rationnel

7.5.6.2. Technique

7.5.6.3. Résultats oncologiques et fonctionnels

7.5.6.3.1. HIFU

7.5.6.3.2. Cryothérapie

7.5.6.3.3. Laser VTP (photothérapie dynamique)

7.5.6.4. Surveillance après traitement focal

7.5.6.5. Place du traitement focal

8. Indications thérapeutiques

8.1. Cancer de la prostate localisé de faible risque

8.2. Cancer de la prostate localisé de risque intermédiaire

8.2.1. Surveillance active (SA)

8.2.2. HIFU, cryothérapie et thérapie focale

8.2.3. Prostatectomie totale (PT)

8.2.4. Radiothérapie (RT)

8.3. Cancer de la prostate localisé à haut risque

8.3.1. Radio-hormonothérapie longue

8.3.2. Prostatectomie totale (PT) + curage ganglionnaire étendu

8.3.3. Place de la chimiothérapie

8.3.4. Hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG)

8.3.5. Suppression androgénique isolée

8.4. Traitement des patients cN1 M0

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

9.1. Modalités de suivi, définition et bilan de la récurrence biologique (RB) après traitement local

9.1.1. Modalités de suivi après traitement local

9.1.2. Définition de l'échec biologique après traitement local

9.1.3. Bilan d'extension lors de la récurrence biologique après traitement local

9.2. Traitements adjuvants à la prostatectomie totale (PT)

9.2.1. Radiothérapie (RT)

9.2.2. Suppression androgénique

9.2.3. Cas particulier du pN1

9.3. PSA détectable après prostatectomie totale (PT)

9.4. Traitement de la récurrence biologique après prostatectomie totale (PT)

9.4.1. Modalités de prise en charge

9.4.1.1. Place et technique de la radiothérapie de rattrapage

9.4.1.2. RT de rattrapage guidée par l'imagerie moléculaire

9.4.1.3. Radiothérapie + suppression androgénique

9.4.2. Indications en pratique

9.5. Traitements de la récurrence locale après radiothérapie (RT)

9.5.1. Prostatectomie totale (PT) de rattrapage

9.5.2. Curiethérapie de rattrapage

9.5.3. Radiothérapie stéréotaxique de rattrapage

9.5.4. HIFU de rattrapage

9.5.5. Cryothérapie de rattrapage

9.5.6. Hormonothérapie de rattrapage

9.6. Suivi des autres traitements locaux

9.6.1. Suivi post HIFU

9.6.2. Suivi post cryothérapie

9.6.3. Suivi post traitement focal

9.7. Traitement de la récurrence ganglionnaire

9.7.1. Traitement local

9.7.1.1. Indications

9.7.1.2. Radiothérapie pelvienne de rattrapage

9.7.1.3. Curage de rattrapage

9.7.1.4. Résultats oncologiques

9.7.2. Traitement systémique

1. ÉPIDÉMIOLOGIE – FACTEURS DE RISQUE, PRÉVENTION

1.1. ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France : 16% des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28 % des cas chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas observés en 2018 s'élevait à 50 400 cas (Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – Étude à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM – disponible sur le site de l'INCA) avec une prévalence estimée à 643 156 personnes en 2017. L'analyse des tendances entre 1990 et 2018 montre un taux d'incidence (TSM) relativement stable chez l'homme, avec une variation annuelle moyenne de +0,1 %. Cette apparente stabilité du taux d'incidence résulte en réalité d'une augmentation jusqu'en 2005 (passant de 320,7 cas pour 100 000 en 1990 à 402,1 en 2005), suivie d'une inversion de la tendance (330,2 pour 100 000 en 2018), avec une diminution moyenne du taux d'incidence de -1,4 % par an sur la période récente 2010-2018. Une estimation « tous cancers hors prostate » confirme une incidence stable et linéaire chez l'homme sur l'ensemble de la période 1990-2018, avec une variation annuelle moyenne du taux d'incidence (TSM) de -0,1 % par an.

Cependant, toute projection d'incidence est hasardeuse étant donné les fluctuations à court terme. Elles sont essentiellement liées aux évolutions récentes et rapides des pratiques médicales (diminution du nombre de dosages de PSA et du nombre de biopsies). L'estimation pour l'année 2020 varie de 45388 à 52509 nouveaux cas

<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/190597/2335082>

Le cancer de la prostate se situe au troisième rang des décès par cancer chez l'homme (8 100 décès en 2018, en baisse de 3,7 % par an entre 2010 et 2018). Le taux de mortalité augmente avec l'âge. Le taux de mortalité standardisé en Europe attendu en 2020 est de 9,95 (1). Plus de trois quarts des décès surviennent après 75 ans, avec un âge médian de 83 ans. L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence puisqu'on observe sa baisse régulière depuis la fin des années 1990 (de 18/100 000 en 1990 à 8,9/100 000 en 2015). Cette baisse est particulièrement observée chez les sujets jeunes. Elle est attribuée à deux facteurs principaux :

- Premièrement, la pratique d'une détection précoce permettant de diagnostiquer les cancers dans leur fenêtre de curabilité (2).
 - Deuxièmement, à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, notamment des formes métastatiques. La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans est de 93 % (stable) et à 10 ans de 80 %.
- [14].

1.2. FACTEURS DE RISQUE

Aux Antilles françaises, l'incidence du cancer de la prostate et sa mortalité sont deux fois plus élevées par rapport à la France métropolitaine (respectivement 173/100 000 pour l'incidence et 23/100 000 pour la mortalité selon le rapport publié par Santé Publique France en 2019). C'est le cancer le plus fréquent tous sexes confondus, en lien avec l'origine ethnique d'ascendance africaine pour 90% de la population, et une pollution environnementale au chlordécone (3, 4).

Des études antérieures ont suggéré que l'exposition à des produits chimiques environnementaux ayant des effets hormonaux, également appelés perturbateurs endocriniens, peut être impliquée dans la survenue de cancers de la prostate. Une telle exposition peut également influencer le résultat du traitement. Une étude récente sur des patients Antillais traités par prostatectomie totale pour cancer localisé de la prostate a analysé la relation entre l'exposition aux produits chimiques (chlordécone œstrogénique, dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE, le métabolite principal de l'insecticide DDT), biphényle polychloré non apparenté aux dioxines congénères 153 (PCB-153)) et le risque de récurrence biochimique après chirurgie (3). A un suivi médian de 6,1 ans après la chirurgie, il existait une augmentation significative du risque de récurrence biochimique, en cas d'augmentation de la concentration de chlordécone (risque relatif ajusté = 2,51 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,39-4,56 pour le quartile d'exposition le plus élevé par rapport au quartile le plus bas ; tendance $p = 0,002$), mais sans aucune association pour DDE ou PCB-135.

Le cancer de la prostate lié à une surexposition au chlordécone figure officiellement au tableau des maladies professionnelles depuis la publication officielle d'un décret le 22 décembre 2021.

Ce tableau permettra l'indemnisation des anciens travailleurs agricoles exposés au chlordécone pendant leur activité professionnelle, dès qu'ils rempliront les deux conditions suivantes :

- Avoir travaillé pendant au moins 10 ans au contact du chlordécone.
- Justifier que moins de 40 ans se soient écoulés entre leur dernière exposition et le diagnostic de cancer de la prostate.

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

- Le syndrome métabolique, en particulier ses deux composants que sont l'HTA et le périmètre abdominal sont associés à un risque plus élevé de cancer de la prostate (5, 6). L'obésité est associée à un risque plus faible de cancer à faible risque, mais à un risque plus élevé de cancer à haut risque. Cela semble plus en rapport avec des éléments environnementaux que génétiques (7, 8).
- Le risque de cancer de la prostate lié à une thérapie androgénique a été questionné. Les cliniciens souhaitant traiter leurs patients hypogonadiques avec un cancer localisé par thérapie androgénique doivent les informer du manque de preuves concernant la sécurité d'un traitement à long terme pour le risque de progression du cancer de la prostate. Cependant, chez les patients sans cancer connu, les preuves semblent suffisantes pour penser que la thérapie androgénique n'augmente pas le risque de découverte ultérieure de cancer de la prostate (9).

1.3. PRÉVENTION

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°1

Les essais de prévention du cancer de la prostate ont essentiellement consisté en des tentatives de chimioprévention. La chimioprévention du cancer de la prostate par le sélénium, la vitamine E ou l'aspirine, n'est pas recommandée (10). La diminution d'incidence du cancer de la prostate obtenue par l'usage de finastéride ou de dutastéride (Inhibiteurs de la 5 alpha-réductase : I5AR) ne porte que sur les cancers détectés par biopsies réalisées systématiquement et non selon les règles actuelles qui guident le diagnostic précoce. Des études ont montré que les I5AR diminueraient l'incidence du cancer de la prostate même après arrêt du traitement sans modifier le diagnostic du cancer de la prostate de haut risque (11).

Nous ne disposons pas actuellement de données suffisantes sur l'intérêt à long terme de ces molécules utilisées en chimioprévention (12, 13). L'association entre cancer de la prostate et metformine reste

controversée, avec des résultats d'études contradictoires (14, 15). Son intérêt dans les phases avancées est étudié dans un des bras de l'étude STAMPEDE, les résultats sont en attente.

Recommandations	Grade
Aucune modalité spécifique de prévention du cancer de la prostate ne peut être recommandée actuellement	Fort

Tableau 1. Prévention du CaP.

2. GÉNÉTIQUE

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

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

Les cancers de la prostate héréditaires répondent à des critères, devant être recherchés systématiquement : nombre de cas de cancers de la prostate dans la famille, leur répartition dans une branche familiale et leur âge de survenue (**Tableau 1**). Les gènes en cause dans l'hérédité monogénique les plus souvent décrits sont les gènes de réparation de l'ADN (notamment BRCA2, BRCA1, ATM) et le gène HOXB13 (16, 17). Les caractéristiques des cancers héréditaires monogéniques sont un âge de survenue précoce, et une forte agressivité lors de mutations de BRCA2 et de HOXB13 (18). Les mutations de BRCA2 seraient associées à un risque relatif de cancer de la prostate de 2,64 (IC95% : 2,03-3,47), de forme agressive, avec une diminution des survies spécifique et globale (19, 20). En cas de mutation de BRCA1, le risque de présenter un cancer de la prostate semble significativement augmenté (RR 1,35 (IC95% : 1,03-1,76)), mais sans risque spécifique d'agressivité (18).

L'hérédité polygénique est plus délicate à analyser. Plus de 150 variants génétiques ont été associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate dans des populations d'origines ethniques diverses (21-23).

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

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

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

2.1. IDENTIFIER LES CRITÈRES D'ADRESSAGE EN ONCOGÉNÉTIQUE

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°2

L'identification précoce d'une forme héréditaire de cancer de la prostate est indispensable. La démarche comporte deux temps : premièrement le repérage des formes suspectes par l'urologue, deuxièmement la consultation d'oncogénétique qui pourra donner lieu à un test génétique de confirmation (23). Le repérage d'une forme suspecte est axé sur la recherche de formes associées à des mutations de gènes de réparation de l'ADN (24). Des mutations germinales des gènes de réparation de l'ADN ont été décrites chez 11,8% des patients ayant un cancer d'emblée métastatique quelles que soient les histoires familiales des patients (25).

Recommandation	Grade
Une consultation d'oncogénétique doit être proposée aux patients devant : – une forme héréditaire de cancer de la prostate – une forme précoce de cancer de la prostate avant 50 ans – une forme associée au cancer du sein ou de l'ovaire	Fort

Tableau 2. Indication de consultation en oncogénétique.

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

- 1- une forme héréditaire de cancer de la prostate (**Tableau 1**)
- 2- une forme précoce de cancer de la prostate (avant 50 ans)
- 3- une forme associée au cancer du sein ou de l'ovaire (**Tableau 2**).

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

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

Un cas de cancer du sein bilatéral
Un cas de cancer de l'ovaire
Un cas de cancer du sein chez un homme

2.2. GESTION DES HOMMES PORTEURS D'UNE MUTATION

2.2.1. HOMMES PORTEURS D'UNE MUTATION AYANT UN DIAGNOSTIC DE CANCER DE LA PROSTATE

Il n'y a pas de prise en charge spécifique actuellement validée pour les patients ayant un cancer de la prostate héréditaire. Il semble cependant que les patients porteurs d'une mutation de BRCA2 soient des candidats à haut risque de reclassification s'ils sont mis en surveillance active (26). 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 rapprochée est recommandée pour ces patients.

2.2.2. HOMMES PORTEURS D'UNE MUTATION N'AYANT PAS DE DIAGNOSTIC DE CANCER DE LA PROSTATE

Les hommes de familles de cancer du sein et de l'ovaire doivent se voir proposer un génotypage. Certains s'avèrent porteurs d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 (27, 28). L'étude IMPACT a évalué le dépistage du cancer de la prostate dans ce groupe de patients (27). Les patients de 40 à 69 ans se sont vus proposer de façon annuelle un toucher rectal et un dosage du PSA. Les biopsies systématiques (sans IRM préalable) étaient indiquées devant un toucher rectal suspect ou un PSA supérieur à 3 ng/ml. Les patients avec une mutation de BRCA2 ont eu une incidence de cancer de la prostate significativement supérieure à celle des patients sans mutation (19,4 contre 12 cas par 1000 patients/année). Le taux de cancers cliniquement significatifs (groupes de D'Amico intermédiaire et haut risque et cT3-4) était significativement supérieur chez les patients avec mutation de BRCA2 par rapport aux patients sans mutation (77% contre 40%). Les résultats de cette étude n'étaient pas concluants pour les patients porteurs d'une mutation de BRCA1.

Un diagnostic individuel précoce associant toucher rectal et PSA total semble donc logique chez les patients ayant une mutation de BRCA2 pour identifier les cancers de la prostate cliniquement significatifs. Nous ne disposons pas actuellement de données sur les conséquences d'un tel dépistage ciblé en survie spécifique, en survie globale, ni en qualité de vie. Cependant, les hommes porteurs d'une mutation BRCA1 doivent être informés de leur sur-risque spécifique de présenter un cancer de la

prostate.

Les hommes porteurs d’une mutation de BRCA2 doivent être informés de leur sur-risque spécifique de présenter un cancer de la prostate, et une forme de mauvais pronostic. Les modalités de ce diagnostic sont résumées dans le **Tableau 3**. Il a été montré dans cette population, un bénéfice à une détection précoce basée sur l’IRM et le dosage du PSA avec deux stratégies distinctes en fonction de l’âge : pour les hommes de moins de 55 ans, un bénéfice à la réalisation de l’IRM indépendamment du dosage du PSA (rôle négligeable du PSA) et après 55 ans, la réalisation de l’IRM motivée par une augmentation du taux de PSA > 3 ng/ml (29).

Tableau 3. Modalités de détection précoce

DETECTION PRÉCOCE	MODALITÉ
Qui	Homme avec probabilité de survie estimée >10 ans
Préalable	Information (comprenant les modalités thérapeutiques dont la surveillance active et leurs risques de morbidité induite potentielle)
	Consentement
	Recherche d’antécédents familiaux de cancer de la prostate
	Recherche d’une ethnie Africaine ou Afro-Caribéenne
Comment	Toucher rectal
	PSA total
Quand	A partir de 50 ans (voire 40 ou 45 ans si ATCD familiaux ou facteurs de risque ethniques)
	Tous les 2 à 4 ans, fréquence adaptée au risque individuel et à la probabilité de survie

Les recommandations de dépistage sont listées dans **les Tableaux Recommandations 3 et 4.**

Recommandation	Grade
Un dépistage du cancer de la prostate doit être effectué chez les hommes ayant une mutation des gènes BRCA2 ou HOXB13, ayant été informés de façon loyale et ayant donné leur accord pour la procédure afin de s'assurer qu'elle corresponde à leurs attentes	Fort

Tableau 3. Dépistage du CaP en cas de mutation germinale.

DEPISTAGE	Modalités	Grade de recommandation
Qui	Hommes présentant une mutation de BRCA2 ou de HOXB13	Fort
Préalable	Information	Fort
	Consentement	Fort
Comment	Interrogatoire	Fort
	Toucher rectal	Fort
	PSA total	Fort
	+/- IRM multiparamétrique	Faible
Quand	À partir de 40 ans	Faible
	Tous les ans	Faible

Tableau 4. Modalités du dépistage individuel chez les patients présentant une mutation germinale BRCA2 ou HOXB13.

2.3. GÉNÉTIQUE DES FORMES MÉTASTATIQUES

Le cancer de la prostate métastatique présente des altérations génomiques complexes, parfois prédictives de l'efficacité de certaines thérapies ciblées. Il apparaît nécessaire de stratifier ces patients en fonction de leur profil génomique. Des mutations somatiques des gènes de réparation de l'ADN sont observées dans plus de 20% des cancers métastatiques, la majorité d'entre elles concernant BRCA2 et ATM (30). Ces mutations au sein du tissu tumoral sont fréquemment associées à des mutations germinales (31).

Ces mutations peuvent avoir un rôle pronostique, mais aussi prédictif de l'efficacité de certains traitements ciblés. Un nombre croissant d'études suggère que des mutations (somatiques ou germinales) des gènes de réparation de l'ADN (BRCA1, BRCA2, ATL, PALB2, FANCA, CHEK2, CDK12, ATM, ATR, MLH1, MRE11A, NBN, RAD51C) puissent être prédictives de l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme poly-ADP ribose polymérase (PARP) (32, 33). Les conditions pratiques de recherche de mutations somatiques des gènes de réparation de l'ADN ont fait l'objet d'une mise au point dédiée du CC-AFU (23).

Les gènes suppresseurs de tumeur tels que PTEN sont aussi impliqués dans le développement du cancer de la prostate. L'inactivation de PTEN par délétion ou mutation est identifiée jusqu'à 50 % des tumeurs résistantes à la castration. La perte de la fonction de l'homologue de la phosphatase et de la tensine (PTEN) entraîne l'activation de la voie PI3K-AKT (phosphoinositide 3-kinase-RAC-alpha sérine/thréonine-protéine kinase). Environ 3 à 5% des cancers localement avancés T4, N1 ou M1a présentent une instabilité microsatellite (MSI) en rapport avec des mutations somatiques des gènes de réparation des mésappariements (MSH2, MSH6). La moitié des patients avec une MSI semblent répondre favorablement à un traitement par anti-PD-1/PD-L1 (34).

3. DÉPISTAGE ET DÉTECTION PRÉCOCE

Le dépistage organisé du cancer de la prostate consisterait à rechercher la maladie de façon systématique dans une population asymptomatique. Les termes synonymes sont « dispositif de dépistage » ou « dépistage de masse ». Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de l'ensemble de cette population avec pour objectif la réduction de la mortalité spécifique et le maintien, ou l'amélioration de la qualité de vie de la population dépistée, éventuellement ajustée aux coûts de la démarche. Cette démarche doit démontrer son efficacité et son innocuité à l'échelle de la population concernée d'un état. La détection précoce du cancer de la prostate consiste à rechercher la maladie chez un patient asymptomatique considéré individuellement. Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de cet individu avec un objectif spécifique individuel. Il s'agit d'une pratique médicale réalisant la synthèse de données scientifiques et des objectifs de santé propres à ce patient, issue d'un colloque singulier entre un médecin et ce patient.

3.1. DÉPISTAGE ORGANISÉ

Aucune étude n'a établi selon les critères de l'OMS le bénéfice du dépistage organisé du cancer de la prostate pour l'état de santé de la population. La qualité des études portant sur le dépistage du cancer de la prostate est très discutable et leur méta-analyse ne peut être validée du fait de leur hétérogénéité et de leurs faiblesses (35-37). Parmi les essais randomisés de dépistage, l'ERSPC est l'étude la plus solide, représentative d'une application clinique sur la population européenne. Elle a prouvé qu'un dépistage organisé, pratiqué de 50 à 69 ans par un dosage du PSA total, avec proposition de biopsie si PSA ≥ 3 ng/ml, apporte un gain de survie spécifique de 21 % à 16 ans (38). Avec l'augmentation du suivi de

l'étude, on observe non seulement une diminution persistante de la mortalité, mais, surtout, une diminution du nombre de patients à dépister (570) et à traiter (18) pour obtenir ce résultat. Nous restons dépourvus de données interprétables sur les conséquences du dépistage sur la qualité de vie des patients (39-41). Dans la population générale, le bénéfice d'un dépistage n'a pas été strictement prouvé. Il n'est pas recommandé. Chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA2 ou HOXB13 une détection précoce est en revanche recommandée compte tenu du risque très élevé par rapport à la population générale (voir paragraphe ci-dessus).

3.2. DÉTECTION PRÉCOCE

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°5

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

Recommandation	Grade
Une détection précoce du cancer de la prostate doit être proposée chez les hommes ayant une probabilité de survie estimée au minimum à 10 ans, ayant été informés de façon loyale et ayant donné leur accord pour la procédure afin de s'assurer qu'elle corresponde à leurs attentes. L'information doit porter à la fois sur la détection, le diagnostic, mais aussi sur les modalités thérapeutiques du cancer de la prostate, intégrant la surveillance active et les éventuelles séquelles des prises en charge	Fort
La détection précoce du cancer de la prostate doit être initiée à 50 ans, voire plus précocement selon le profil de risque du patient (à 45 ans en cas d'antécédents familiaux ou d'origine afro-antillaise ; à 40 ans en cas de mutation germinale BRCA2 ou HOXB13). Elle sera interrompue lorsque la survie du patient sera estimée inférieure à 10 ans. La fréquence de détection doit être de 2 à 4 ans, mais elle doit être adaptée au profil de risque du patient. C'est la tolérance au risque de chaque patient qui doit déterminer l'attitude qui lui est appropriée	Fort

Tableau 5. Détection précoce dans la population générale.

3.2.1. A qui proposer une détection précoce ?

Ce bénéfice semble restreint aux hommes ayant une probabilité de survie prolongée d'au moins 10 ans (42). La difficulté majeure consiste à estimer cette probabilité individuellement par la combinaison de l'âge chronologique, des morbidités compétitives et surtout de l'état fonctionnel. Il est nécessaire d'informer les patients des bénéfices, mais aussi des incertitudes et des effets néfastes potentiels de la

démarche. Il faut s'assurer que la démarche de détection précoce et ses conséquences éventuelles correspondent aux attentes du patient. La détection précoce peut donc s'envisager chez des hommes chez lesquels l'incidence de la maladie est significativement élevée, c'est à dire les hommes âgés de 50 ans voire 40 ans, a fortiori s'ils ont des antécédents familiaux de cancer de la prostate ou sont d'origine Africaine ou Afro-Caribéenne (43-45).

3.2.2. Quels moyens utiliser pour réaliser une détection précoce ?

La démarche de détection précoce s'effectue en deux étapes. La première repose sur le toucher rectal et le PSA total, ainsi que la recherche d'antécédents familiaux et les origines ethniques. En fonction du risque de cancer significatif évalué à cette première étape, l'évaluation du risque individuel sera éventuellement complétée. En cas de risque jugé faible, le rythme de surveillance sera prévu. En cas de risque jugé élevé, une évaluation plus complète du risque individuel par un calculateur de risque (nomogrammes), le calcul de la densité du PSA, et/ou une IRM multiparamétrique pourra être proposée.

3.2.3. Quand et à quelle fréquence réaliser une détection précoce (Tableau 3) ?

L'initiation de la procédure se fait, de façon consensuelle, à 50 ans pour la population générale (37). En cas d'origine Africaine ou Afro-Caribéenne l'initiation peut se faire à 40 ou 45 ans (43, 44). Pour les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate, on recommande habituellement une initiation à 40 ou 45 ans, mais on peut discuter une détection plus précoce, 10 ans avant le cas le plus jeune diagnostiqué dans la famille (44). Le conseil d'interrompre la procédure est guidé par l'estimation d'une survie inférieure à 10 ans pour la population générale, sachant qu'il n'y a pas de données solides au-delà de 70 ans (42). L'établissement de la fréquence de détection dans la population générale peut reposer sur les données de l'étude ERSPC, c'est-à-dire tous les 2 à 4 ans (38). Il n'y a pas d'argument en faveur d'une détection annuelle. L'intervalle de 2 ans souvent proposé semble être suffisant, même en cas de risque jugé élevé si l'IRM est normale, en revanche la surveillance devrait être plus rapprochée en cas d'IRM positive (PIRADS 4-5) avec des biopsies négatives (46). On peut discuter une adaptation individuelle de cette fréquence en fonction de la valeur du PSA total (47-49). L'analyse a posteriori de la population incluse dans l'étude PLCO a montré que 52% des patients avaient un PSA initial inférieur à 1 ng/ml (50). Seuls 2,5% de ces patients ont eu un diagnostic de cancer de la prostate et 1,4% un diagnostic de cancer cliniquement significatif. Une étude a été effectuée à partir d'une cohorte Suédoise de 3809 hommes suivis 25 ans (51). Deux modèles ont été utilisés pour prédire le risque de cancer de la prostate selon la valeur du PSA total à 45 et à 60 ans. Les valeurs de référence reposaient sur un dosage de PSA tous les deux ans avec des biopsies en cas de valeur supérieure à 4 ng/ml. Chez les hommes dont le PSA total était inférieur à 1 ng/ml à 45 ans et qui n'auraient réalisé un nouveau dosage que 8 ans plus tard, 47% de tests auraient été évités, 0,9 à 2,1% de diagnostics de cancers non-significatifs auraient été évités, mais 3,1 à 3,8% de décès spécifiques supplémentaires seraient survenus. Chez les hommes dont le PSA total était inférieur à 1 ng/ml à 60 ans et qui n'auraient plus eu de dosage ultérieur, 12,8 à 16% de tests auraient été évités, 5 à 24% de diagnostics de cancers non-significatifs auraient été évités, mais 5 à 13% de décès spécifiques supplémentaires seraient survenus. On constate à la fois l'intérêt et les limites d'une telle adaptation individuelle. Au total, l'âge d'initiation, de fin de la détection, et de sa fréquence dépendent à la fois du profil de risque du patient et de sa propre tolérance au risque. Récemment, van Poppel et al. ont proposé un arbre décisionnel, basé sur un avis d'experts, pour adapter le rythme de la détection précoce au risque individuel (52). L'arbre décisionnel adapte la fréquence des consultations et

des tests PSA selon le taux initial, et intègre l'IRM dans la prise de décision en cas de risque jugé élevé sur les données cliniques et biologiques. Le seuil de 3 ng/ml est retenu dans cet arbre décisionnel pour enclencher une stratification du risque. En cas de risque élevé, une IRM est demandée. En cas de risque faible, un suivi clinique est suffisant. En cas de PSA <1 ng/ml, un contrôle à 5 ans est demandé.

4. DIAGNOSTIC

4.1. TOUCHER RECTAL

Le toucher rectal est indispensable dans la démarche de diagnostic préalablement à la prescription du dosage du PSA total (53). Un toucher rectal suspect est une indication de biopsies prostatiques même en cas de PSA « normal » (<4 ng/ml) puisqu'il a été montré qu'on pouvait observer près de 15% de cancer de la prostate dont une proportion significative de lésions à haut risque (54). En matière de pronostic, la classification TNM clinique garde un intérêt (55).

4.2. BIOMARQUEURS

4.2.1. PSA

Le PSA est caractéristique de l'épithélium prostatique et non du cancer de la prostate. Les méthodes de mesure du PSA n'amènent plus aujourd'hui à des variations importantes entre laboratoires. En revanche, la mesure du PSA peut avoir des variations intra-individuelles significatives, ce qui justifie, avant de retenir une valeur de PSA, de confirmer la valeur après un délai d'une à deux semaines minimum. Sur le long terme ces variations sont ensuite minimales et une modification de plus de 30% de la valeur doit induire une démarche diagnostique si la variation à la hausse est confirmée (56). Un épisode de rétention aiguë d'urine, une prostatite bactérienne, un sondage ou une intervention endoscopique, les biopsies ou toute manœuvre amenant à une manipulation à proximité de la prostate peuvent artificiellement augmenter le dosage du PSA et font suggérer de contrôler le dosage à distance (minimum deux semaines, voire plus à distance). Le risque de cancer de la prostate augmente avec la valeur du PSA total. Bien qu'il n'existe pas de consensus formel, les résultats issus des deux essais randomisés sur le dépistage de masse et les données issues de PCPT indiquent qu'il paraît adapté de conseiller une consultation en urologie pour évaluer l'intérêt d'une démarche de diagnostic individuel précoce à partir d'un taux de PSA de 3 ng/ml (38, 50, 54).

4.2.2. Dérivés du PSA

La densité du PSA est le taux de PSA divisé par le volume de la prostate (en ml). Cette formule permet de prendre en compte le fait qu'il existe une sécrétion de PSA par les cellules d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Bien que les données de haut niveau de preuve sur ce sujet soient insuffisantes, il est admis (accord d'experts) que cet élément doit entrer en jeu dans la réflexion sur la démarche diagnostique vis-à-vis d'un éventuel diagnostic de cancer de la prostate (57). Il est également évoqué son intérêt dans la réflexion autour de la surveillance active (58). L'étude des variations du PSA (temps de doublement, cinétique du PSA) semble avoir un intérêt essentiellement après diagnostic et traitement. Comme indiqué dans le chapitre précédent, une variation confirmée brutale de plus de 30% doit amener à envisager une démarche diagnostique (56). Le PSA libre (le plus souvent utilisé sous la forme d'un ratio

PSA libre/PSA total) n'a plus d'intérêt diagnostique au vu des modifications de la démarche diagnostique apportées par l'utilisation de l'IRM.

4.2.3. Autres biomarqueurs dans la démarche diagnostique avant IRM

En 2020, l'IRM a été proposée dans la démarche diagnostique pour optimiser les biopsies. Cette évolution de la démarche diagnostique a « écrasé » les bénéfices théoriques attendus des différents biomarqueurs. Un grand nombre d'études évaluant les biomarqueurs ont été réalisées dans un parcours diagnostique n'incluant pas l'IRM, et ne permettent pas de les positionner dans la stratégie diagnostique actuelle. Quelques études, rares et de faible valeur méthodologique, ont comparé les valeurs diagnostiques de biomarqueurs (index PHI, PCA3, Select MDX, nomogrammes) à l'IRM. Au total, seuls le PSA et les variables cliniques intégrées dans les nomogrammes semblent permettre de prédire une IRM négative mais le faible niveau de preuve de ces études ne permet pas, actuellement, de retenir d'autres biomarqueurs sériques à ce stade de la prise en charge. Les biomarqueurs urinaires pourraient avoir un intérêt dans des cas sélectionnés de patients avec une première série de biopsies négatives. Cet intérêt doit cependant être analysé avec la modification de la démarche diagnostique proposée aujourd'hui incluant l'IRM (59, 60).

4.3. NOMOGRAMMES ET CALCULATEURS DE RISQUE

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

4.4. IMAGERIE

4.4.1. Échographie

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du cancer de la prostate. Elle n'a aucune place pour la détection et le bilan d'extension. Elle est utilisée pour l'évaluation du volume prostatique, l'évaluation du résidu post-mictionnel et pour le guidage des biopsies. L'échographie de contraste avec injection de microbulles et l'élastographie avaient été proposées pour sensibiliser les prélèvements et augmenter la rentabilité de l'échographie, mais ces deux techniques n'ont pas su faire la preuve de leur valeur ajoutée et ne sont pas recommandées (61, 62). L'échographie ultrasensible à haute résolution, système à haute fréquence (29 MHz), aussi appelée micro-échographie, pourrait avoir un intérêt pour le diagnostic initial du cancer de la prostate, notamment en permettant d'effectuer des biopsies sous contrôle direct de la lésion (63). L'interprétation des images nécessite une courbe d'apprentissage et est maintenant mieux codifiée à l'aide du score PRI-MUS (64). Une récente revue systématique de la littérature avec méta-analyse montre des taux de détection comparables des biopsies ciblées par micro-échographie comparées aux biopsies ciblées guidées par IRM (65). Une étude prospective récente a montré également l'intérêt de la micro-échographie pour l'évaluation de

l'extension extra-capsulaire chez 104 patients opérés d'une prostatectomie totale, avec une sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et positive de 72%, 88%, 80% et 83%, respectivement (66).

4.4.2. IRM

4.4.2.1. Technique

Les critères d'acquisition doivent répondre aux critères PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) (67, 68). L'examen peut être effectué à 1,5 ou à 3 T, et doit être multiparamétrique avec des séquences morphologiques T2W (dans plusieurs plans de l'espace) une séquence de perfusion (DCE) à haute résolution temporelle et une séquence de diffusion (DWI) avec une haute valeur de b au moins ≥ 1400 acquise ou calculée. Compte tenu de la faible valeur ajoutée de l'injection de produit de contraste pour la détection tumorale et en l'absence de tout traitement antérieur, les protocoles sans injection de produit de contraste dits bi-paramétriques sont à l'étude, uniquement dans le cadre d'une détection tumorale (67). L'imagerie bi-paramétrique pourrait être une solution séduisante pour répondre à la demande croissante d'IRM prostatique (réduction du coût et du temps d'examen, réduction des potentiels risques liés à l'injection de produit de contraste). Les avantages et inconvénients doivent être pris en compte et adaptés au niveau de risque des patients. Dans tous les cas, cette imagerie nécessite des critères qualité et d'interprétation optimaux au risque d'une baisse de performance diagnostique en routine clinique. Des études prospectives comparatives sont encore nécessaires pour valider définitivement la place de l'imagerie bi-paramétrique et en particulier pour quel groupe de patient elle serait bénéfique (69, 70).

4.4.2.2. Interprétation

Le compte-rendu doit être détaillé avec : – La mesure du volume prostatique et le calcul de la densité de PSA associée – La description de chacune des zones suspectes (ou cibles) identifiées et analysées avec la dernière version du score PI-RADS disponible – Le bilan d'extension locorégional – Un schéma standardisé reprenant les cibles avec leur localisation et leur score de suspicion – Une planche résumée avec les images clefs nécessaire pour les biopsies ciblées.

4.4.2.3. Performance de l'IRM pour la détection du cancer de la prostate en fonction du grade ISUP

4.4.2.3.1. ISUP ≥ 2

Dans la revue Cochrane qui compare la performance de l'IRM prostatique aux biopsies de saturation ($n \geq 20$ carottes biopsiques) dans une population de patients naïve de toute biopsie ou dans le cadre d'une deuxième série de biopsies, la sensibilité et la spécificité de l'IRM étaient respectivement de 0,91 (95% intervalle de confiance (IC): 0,83-0,95) et de 0,37 (95% IC: 0,29-0,46) pour la détection d'un cancer ISUP grade ≥ 2 (71). Pour la détection d'un cancer ISUP grade ≥ 3 la sensibilité et la spécificité étaient de 0,95 (95% IC: 0,87-0,99) et de 0,35 (95% IC: 0,26-0,46) respectivement.

4.4.2.3.2. ISUP 1

Les cancers de petit volume $< 1 \text{ cm}^3$ et bien différenciés ISUP 1 sont plus difficiles à détecter. Comparativement aux biopsies de saturation, la sensibilité et la spécificité de l'IRM pour la détection des ISUP 1 est de 0,70 (95% IC: 0,59-0,80) et de 0,27 (95% IC: 0,19-0,37) (72, 73).

4.4.2.4. Performance des biopsies ciblées par l'IRM comparativement aux biopsies systématiques pour la détection d'un cancer ISUP grade ≥ 2

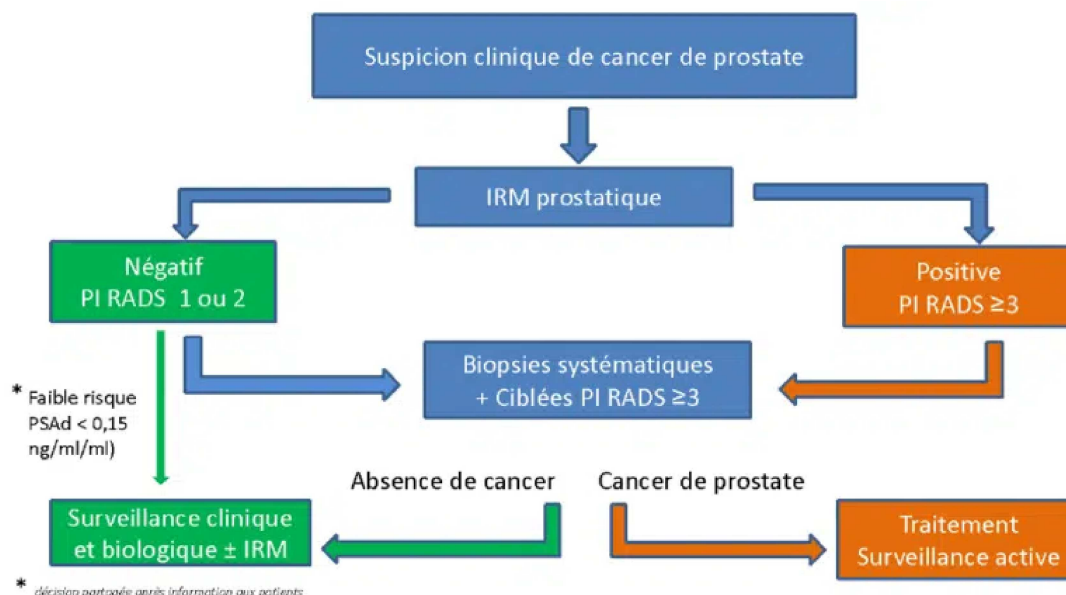
La comparaison des données de 25 études de la récente méta-analyse Cochrane a montré un ratio de détection entre les biopsies ciblées et les biopsies systématiques en faveur des biopsies ciblées : 1.12 (95% CI: 1.02-1.23) pour ISUP grade ≥ 2 et 1.20 (95% CI: 1.06-1.36) pour ISUP grade ≥ 3 (71). Trois études multicentriques ont évalué la performance de l'IRM prostatique dans une population de patients naïfs de toute biopsie. L'étude PRECISION a comparé un bras avec biopsies systématiques sans IRM (n=248) et un bras IRM, avec biopsies ciblées si IRM positive (PI-RADS ≥ 3) et sans biopsie en cas d'IRM négative (n=252). Le taux de détection des cancers ISUP grade ≥ 2 était significativement plus élevé dans le bras avec IRM (95/252, 38% versus 64/246, 26%, p=0,005) (74). Le nombre de patients avec un cancer cliniquement non significatif était significativement plus faible dans le groupe IRM (n=23 (9%) vs n=55 (22%), p<0.001). Cette étude, qui a ensuite été confirmée par d'autres études randomisées, valide la stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif (75). L'étude « MRI first » est une étude prospective multicentrique ayant inclus 251 patients (76). Tous les patients inclus avaient une IRM puis des biopsies systématiques en cas d'IRM négative, ou des biopsies systématiques et ciblées en cas d'IRM positive (PI-RADS ≥ 3). Les biopsies ciblées ont détecté davantage de cancers ISUP grade ≥ 2 que les biopsies systématiques, mais la différence n'était pas significative ; (32.3% vs. 29.9%, p = 0.38; ratio de détection : 1.08). Le taux de détection des cancers ISUP grade ≥ 3 était lui significativement supérieur avec les biopsies ciblées (19.9% vs. 15.1%, p = 0.0095; détection ratio : 1.32). Le taux de détection des cancers significatifs était supérieur avec une approche combinée (biopsies systématiques associées à des biopsies ciblées). L'étude 4M incluait 626 patients naïfs de biopsie (77). Tous les patients avaient des biopsies systématiques et ceux avec une IRM positive (définie par un score PI-RADS ≥ 3 , 4, 5) des biopsies ciblées sous IRM. Le ratio de détection des biopsies ciblées versus systématiques pour la détection d'un cancer ISUP grade ≥ 2 était de 1.09. Dans un essai prospectif randomisé et dans une population bénéficiant d'un dépistage systématique du cancer de la prostate, il a été montré la non-infériorité d'une stratégie basée sur l'image avec l'IRM comme outil de triage en cas de PSA ≥ 3 ng/ml (biopsies prostatiques systématiques et ciblées uniquement en cas de positivité de l'IRM) comparativement à la stratégie standard de biopsies systématiques d'emblée pour la détection d'un cancer cliniquement significatif (78, 79).

4.4.2.5. Indications de l'IRM avant biopsies

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°6

L'IRM permet d'augmenter l'identification des cancers de la prostate significatifs et de guider les biopsies prostatiques. Son indication est posée par le spécialiste après une évaluation individuelle du risque de cancer de prostate et avant toute première série de biopsie prostatique (**Figure 1**).

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



Si une première série de biopsies négatives a été réalisée sans IRM préalable et qu'il persiste une suspicion de cancer, une IRM doit être réalisée avant une nouvelle série de biopsies prostatiques. Dans un contexte de biopsies initiales ou répétées, une IRM normale (PI-RADS 1-2) ne permet pas d'écarter formellement l'existence d'un cancer significatif. La densité du PSA (PSAd < 0,15 ng/ml/ml) permet d'identifier un groupe de très faible risque (60).

Dans la situation où l'IRM est douteuse (PI-RADS 3, Likert 3), les biopsies systématiques et ciblées sont recommandées. Cependant, la densité de PSA pourrait avoir un rôle pour pondérer cette indication. En effet, Falagario et al. ont montré dans une étude rétrospective multicentrique incluant 2512 hommes qu'en cas d'IRM douteuse (PI-RADS 3, LIKERT 3), réaliser des biopsies uniquement si PSAd > 0.2 ng/ml/ml permettait d'éviter 44% de biopsies au risque de méconnaître 11% de cancers cliniquement significatifs (80). Ce risque pouvait être < 5% pour un seuil de PSAd > 0.10ng/ml/ml.

Recommandation	Grade
Une IRM prostatique multiparamétrique est systématique avant biopsies	Fort
En cas d'IRM positive, définie par un PIRADS ≥ 3, des biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques sont recommandées	Fort
En cas d'IRM normale (score PIRADS 1 ou 2), devant une forte suspicion de cancer, les biopsies systématiques restent indiquées.	Fort
En cas d'IRM normale (score PIRADS 1 ou 2), et devant une faible suspicion de cancer lors de l'évaluation initiale incluant une faible densité du PSA (<0.15 ng/ml/gr), les biopsies systématiques peuvent être omises	Faible

Tableau 6. Schéma biopsique en fonction de l'IRM.

4.4.3. Tomographie par émission de positons couplée à l'IRM (TEP/IRM)

Une méta-analyse récente colligeant les données de 9 études / 353 patients comparant les performances de la TEP/IRM, tous radiopharmaceutiques confondus, à l'IRM multiparamétrique pour la détection de lésions, a rapporté des sensibilité et spécificité poolées de l'examen TEP/IRM à 78.3% et 89.9% respectivement, et de 60.3% et 88.7% pour l'IRM (81). Les auteurs ont rapporté que la TEP/IRM faisait moins de diagnostics douteux (PI-RADS 3 en IRM versus une échelle de Likert en 5 point pour la TEP/IRM) et que l'utilisation de ligands radiomarqués du PSMA semblait présenter des performances meilleures que les autres radiotraceurs. Les causes de faux positifs rapportés de la TEP/IRM dans la caractérisation de lésions prostatiques sont, pour du [68Ga] Ga-PSMA-11, des lésions d'inflammation/prostatite chronique, d'hyperplasie prostatique bénigne, de petite prolifération acinaire atypique (82, 83). Dans tous les cas, les données sont actuellement largement insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'utilité en routine de la TEP/IRM, d'autant que l'accès à cet examen reste extrêmement limité. Aucune donnée suffisante n'est disponible à ce jour pour recommander l'imagerie TEP/TDM ou TEP/IRM, quel que soit le radiopharmaceutique, pour la détection précoce du cancer de la prostate.

4.5. BIOPSIES

4.5.1. Précautions pré-biopsies

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 prostatite, infection symptomatique de l'appareil urinaire ou génital, facteurs de risque de résistance aux quinolones) repose sur l'interrogatoire. Il est recommandé d'éliminer, par un interrogatoire ciblé, une possible infection urinaire. En dehors d'une situation clinique pouvant faire évoquer une infection urinaire masculine, devant faire préférer le report des biopsies, il n'est pas recommandé de réaliser un ECBU avant biopsies de la prostate par voie endorectale (Avis d'experts) (84).

4.5.1.1. Gestion du risque hémorragique (Tableau 4)

Il est recommandé d'informer le patient du risque thrombotique et hémorragique et de lui expliquer la stratégie thérapeutique envisagée. La présentation par le patient d'un document précisant la pathologie à l'origine de la prescription du traitement antiagrégant ou anticoagulant, le type de stents dont il est porteur, et les traitements prescrits facilite l'évaluation et lui permet de participer à la décision. En raison de l'absence de démonstration de son efficacité, la transfusion prophylactique systématique de concentrés plaquettaires n'est pas recommandée. Tableau 4. Recommandations d'arrêt des principaux traitements antiagrégants plaquettaires et anticoagulants avant une biopsie prostatique

	Traitement	Délai arrêt	Relais	Biologie
Antiagrégants plaquettaires	Aspirine	Maintien	Non	Non

	Clopidogrel (Plavix®)	J-5	Aspirine	Non
	Prasugrel (Efient®)	J-7	Non*	Non
	Ticagrélor (Brilique®)	J-5	Non*	Non
Anticoagulants oraux directs		J-3		
	Rivaroxaban (Xarelto®)	J-3	Non	Non
	Apixaban (Eliquis®)	J-3	Non	Non
	Edoxaban (Lixiana®)	DFG ≥ 50 ml/min J-4 DFG 30-50 ml/min J-5	Non	Non
	Dabigatran (Pradaxa®)		Non	Non
Antivitamine K	Warfarine (Coumadine®)	J-5**	HBPM/HNF**	INR
	Fluindione (Previscan®)			J-10 à J-7
	Acenocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®)			J-1

* traitement généralement non prescrit en monothérapie, l'aspirine est à poursuivre ** selon INR 7 à 10j avant le geste, indication et nature de l'anti-vitamine K

4.5.1.1.1. Antiagrégants plaquettaires

Les biopsies prostatiques sont un geste à risque hémorragique faible à modéré. L'interrogatoire ciblé est l'outil à privilégier pour évaluer le risque hémorragique d'un patient sous antiagrégant plaquettaire, un bilan d'hémostase systématique n'est pas utile. Les biopsies prostatiques peuvent être réalisées sous aspirine. La réalisation de biopsies prostatiques n'est pas recommandée sous clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor. En cas de traitement par clopidogrel seul, il est recommandé d'effectuer un relais par aspirine (Avis d'experts). En cas de bithérapie aspirine + autre antiagrégant (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), l'aspirine doit être poursuivie, et la durée d'arrêt du second antiagrégant la plus courte possible (Avis d'experts). Le délai d'interruption des traitements est précisé dans le **Tableau 4** (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1294540/fr/antiagregants-plaquettares-prise-en-compte-des-risques-thrombotique-et-hemorragique-en-cas-de-geste-endoscopique-chez-le-coronarien).

4.5.1.1.2. Anticoagulants

Le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant par antivitamine K peut être considéré comme élevé. Le délai d'interruption et relais éventuel dépend de la nature de l'antivitamine K, de son indication et de l'INR mesuré 7 à 10 jours avant et la veille de l'intervention.

La gestion des anticoagulants oraux directs (AOD) dépend du type de traitement et de la fonction rénale. Le **Tableau 4** résume les recommandations d'arrêt et relais des principaux traitements. Il n'y a plus de place pour les relais anticoagulants ni pour la mesure des concentrations d'AOD sauf situations exceptionnelles. La reprise de l'anticoagulation à dose curative doit être envisagée dès que l'hémostase le permet (24-72h), et à dose prophylactique 6 heures après en cas de nécessité de thromboprophylaxie veineuse (85).

4.5.1.2. Antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques par voie transrectale. Les fluoroquinolones systémiques restent recommandées en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte, à condition de monitorer les taux de résistance locaux aux fluoroquinolones (86).

En cas d'allergie, d'intolérance ou de suspicion de résistance aux quinolones, l'option alternative est la ceftriaxone (Avis d'experts). La fosfomycine-trométamol est une alternative intéressante, son efficacité sera comparée aux quinolones dans l'essai PROFOSFO français. Compte tenu de l'absence de comparaison à grande échelle entre l'antibioprophylaxie probabiliste et celle adaptée à l'écouvillonnage rectal (antibioprophylaxie ciblée), sa réalisation n'est pas recommandée en routine (87).

Il n'est pas nécessaire d'ajouter à cette antibioprophylaxie une éventuelle prophylaxie de l'endocardite infectieuse. Il est recommandé de ne pas traiter par antibiotiques plusieurs jours un patient ayant une biopsie de prostate, devant un risque majoré d'infection (88).

En cas de réalisation de biopsies par voie transpérinéale, les résultats d'une méta-analyse récente montrent qu'il est possible de se passer de l'antibioprophylaxie sans augmentation significative du risque d'infection fébrile post-biopsie (89).

4.5.1.3. Préparation rectale

La préparation du rectum par un lavement évacuateur préopératoire n'est pas recommandée.

4.5.2. Réalisation des biopsies

4.5.2.1. Anesthésie

L'anesthésie recommandée est l'anesthésie locale (Avis d'experts). Par voie transrectale, une anesthésie locale par bloc périprostatique à la lidocaïne à 1% est recommandée. La voie transrectale échoguidée avec l'utilisation d'une aiguille 22 G est la technique de choix.

L'instillation intrarectale de gel anesthésiant est moins efficace que le bloc périprostatique. L'analgésie au MEOPA est possible, avec un personnel soignant formé et une salle équipée, dans un environnement médicalisé. Les biopsies par voie transpérinéale peuvent également être réalisées sous anesthésie locale après injection d'anesthésique local en sous cutané et en périprostatique, en superficie et en profondeur au niveau du noyau périnéal (90). Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée en cas de

mauvaise tolérance de l’anesthésie locale, de sténose anale, d’antécédents de chirurgie ou de pathologie anorectale.

4.5.2.2. Antiseptie cutanéomuqueuse

Une préparation rectale à la povidone iodée a montré son intérêt lors de la réalisation de biopsies par voie transrectale pour réduire le risque infectieux. La préparation cutanée du périnée est recommandée lors de la réalisation de biopsies transpérinéales (91) (92). Le **Tableau Recommandation 7** résume les précautions selon la voie d’abord utilisée.

	Voie transrectale	Voie transpérinéale	Grade
Bilan pré-biopsie			
ECBU	Non recommandé	Non recommandé	Faible
Bilan de coagulation (hors traitement anticoagulant)	Si anomalie de l’hémostase clinique	Si anomalie de l’hémostase clinique	Fort
Préparation du patient			
Lavement rectal évacuateur	Non recommandé	Non recommandé	Fort
Antisepsie	Recommandée (désinfection rectale à la povidone iodée)	Recommandée (préparation cutanée du périnée)	Fort
Antibioprophylaxie	Recommandée	Non recommandée	Fort

Tableau 7. Résumé des précautions pré-biopsies – recommandations selon la voie d’abord.

4.5.2.3. Voie transpérinéale versus transrectale

La voie transpérinéale a montré son intérêt pour la réduction du risque d’infection post-biopsie (grade fort). Pour cette raison, cette voie d’abord doit être privilégiée chaque fois qu’elle est techniquement possible (grade faible) (89). Une méta-analyse récente montre des résultats supérieurs pour la détection des cancers de la zone antérieure avec la voie transpérinéale (93). La voie transpérinéale a également montré son intérêt pour aider à la reclassification des patients en cas de discordance entre les résultats de l’IRM et des biopsies prostatiques par voie transrectale (94).

4.5.2.4. Schéma biopsique

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°8

4.5.2.4.1. Biopsies initiales : biopsies systématiques et ciblées

Le schéma standard recommandé pour les biopsies systématiques par voie transrectale correspond à 12 prélèvements. Pour chaque lobe, les prélèvements visent à échantillonner les zones médiale et latérale, de la base à l’apex. Par voie transpérinéale, le template MUSIC peut être proposé comme schéma

standard à 12 biopsies (Avis d'experts).<https://musicurology.com/wp-content/uploads/2022/02/MUSIC-TP-Biopsy-Template-Final.pdf>

Recommandation biopsies prostatiques	Grade
Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation des biopsies par voie transrectale.	Fort
L'anesthésie locale est recommandée	Fort
Une préparation cutanée est recommandée avant la réalisation des biopsies par voie transpérinéale.	Faible
L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée en cas de voie transpérinéale.	Fort
Une analgésie par bloc péri-prostatique est recommandée pour la réalisation des biopsies	Fort
Le schéma standard des biopsies systématisées comporte 12 prélèvements	Fort
Les biopsies ciblées peuvent être réalisées de manière cognitive, assistée par un logiciel de fusion d'images ou sous IRM, sans preuve de supériorité formelle d'une méthode par rapport à l'autre.	Fort
En cas de stade métastatique avec infiltration massive de la prostate, la réalisation d'au moins 6 prélèvements est recommandée pour permettre de futures analyses moléculaires.	Faible

Tableau 8. Recommandations biopsies prostatiques.

En cas d'IRM positive, définie par un score PI-RADS ≥ 3 , des biopsies ciblées (minimum 3-4) sont associées à des biopsies systématiques. L'augmentation du nombre de biopsies ciblées par lésion permet d'améliorer la détection des cancers significatifs et la prédiction du grade, surtout en cas de lésion cible de petite taille et de score PI-RADS 3, et permet de réduire le risque d'erreur de ciblage (95-97). Les biopsies ciblées peuvent être réalisées par un guidage visuel (repérage cognitif), ou en utilisant des techniques de fusion d'images IRM-échographie. Les biopsies ciblées sous IRM (in-bore) ont également fait la preuve de leur précision, mais nécessitent un plateau technique dédié et sont moins accessibles en pratique. Une étude randomisée et une méta-analyse n'ont pas montré, dans des centres experts, de supériorité d'une technique par rapport à l'autre (98) (99).

En cas d'IRM non suspecte, l'indication des biopsies prostatiques peut être rediscutée avec le patient après évaluation du risque individuel de cancer de la prostate à partir des données cliniques (antécédents familiaux), biologiques (densité de PSA) et de calculateurs de risque. La densité de PSA est à ce jour le marqueur le plus évalué associé au risque de détection d'un cancer cliniquement significatif en cas d'IRM non suspecte (100). Chez des patients avec une densité de PSA $< 0,15$ ng/ml/ml et une IRM non suspecte ou équivoque (PI-RADS 1-3), il est possible dans le cadre d'une décision médicale partagée, de surseoir à la réalisation de biopsies prostatiques et de poursuivre une surveillance clinique (toucher rectal) et biologique (PSA) (101) (102). En cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et

étendu à l'ensemble de la glande, un schéma complet n'est pas forcément nécessaire pour le diagnostic. Néanmoins, un minimum de 6 prélèvements est recommandé afin de disposer d'une quantité de matériel tumoral suffisant pour de futures analyses moléculaires (Avis d'experts).

4.5.2.4.2. Indications de re-biopsies

En cas de suspicion persistante de cancer de la prostate après une série de biopsies négatives, notamment en cas de discordance entre biopsies et imagerie, une nouvelle série de biopsies peut être indiquée. Devant la faible valeur-ajoutée des biopsies systématiques dans cette indication, il est possible de proposer uniquement la réalisation de biopsies ciblées (71, 103). La présence sur les précédentes biopsies de lésions de PIN ne justifie pas à elle-seule la réalisation de nouvelles biopsies (grade faible) (104).

4.5.2.4.3. Biopsies de saturation

Les biopsies de saturation ne sont pas recommandées, notamment du fait de leur risque infectieux et du faible rendement diagnostique pour les lésions antérieures.

4.5.2.4.4. Biopsies des vésicules séminales

Les indications de biopsie 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.

4.5.2.4.5. RTUP à visée diagnostique

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

4.5.3. Complications

L'hémospérmié et l'hématurie représentent les complications les plus fréquentes. Une dysfonction érectile transitoire (diminution du score IIEF-5 durant 1 à 6 mois), ainsi qu'une majoration des symptômes du bas appareil urinaire peuvent survenir dans environ 25% des cas. Les infections urinaires symptomatiques constituent le premier motif d'hospitalisation après biopsies prostatiques par voie transrectale. Leur fréquence est d'environ 5%, avec 3% d'infections fébriles (88). 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. Le risque de rétention aiguë d'urines semble plus élevé avec la voie transpérinéale (jusqu'à 10%), sous réserve d'un nombre de biopsies réalisées souvent plus important (105).

5. ANATOMOPATHOLOGIE

5.1. DONNÉES CLINIQUES MINIMALES

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

inhibiteurs de la 5 alpha réductase), ainsi que : – Pour les biopsies : les données du toucher rectal, la notion de biopsies antérieures et leurs résultats, la cartographie des zones biopsiées. – Pour les pièces de prostatectomies : les résultats des biopsies, la présence d’artéfacts chirurgicaux (incisions capsulaires).

5.2. SCORE DE GLEASON MODIFIÉ

La classification définie par Gleason en 1966 comportait 5 grades architecturaux allant de 1 à 5, dont la somme définissait 9 scores de 2 à 10. Ce système a été revu lors des conférences de consensus de l’ISUP (International Society of Urological Pathology), en 2005 puis en 2014, avec certaines précisions apportées récemment (106, 107). 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 de Gleason 2 (1+1) et d’éviter les scores de Gleason 3 et 4. La définition du grade 4, limité dans le système initial aux glandes fusionnées, a été étendue aux petites glandes mal formées à lumière difficilement visible, aux lésions cribriformes (initialement classées grade 3), et aux lésions gloméruloïdes.

Plusieurs défauts persistaient dans cette classification. Tout d’abord, la presque totalité des cancers de la prostate diagnostiqués actuellement ont un score minimal de 6, correspondant à des cancers très bien différenciés. Il est de ce fait difficile pour les patients de comprendre qu’ils ont un cancer indolent, alors que leur score se situe dans la médiane de l’échelle de Gleason. De plus, le score de Gleason stricto sensu ne fait pas de différence entre les scores 7 (3 majoritaire) et 7 (4 majoritaire). Une nouvelle classification a donc été proposée par l’ISUP, avec 5 groupes pronostiques (**Tableau 5**) (108).

La valeur pronostique de cette classification en 5 groupes a été validée rétrospectivement par des études multi-institutionnelles, et améliore la concordance entre les résultats des biopsies et ceux de la prostatectomie (109) (110). L’association des grades sur biopsies et pièces opératoires a été récemment précisée (106, 107). Il a été montré que l’architecture cribriforme est associée à un pronostic péjoratif par rapport aux autres formes de grade 4 (111).

Tableau 5. Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016.

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

5.3. ANATOMOPATHOLOGIE DES BIOPSIES (TABLEAUX 6 ET 7)

Concernant les biopsies systématiques, le score ISUP doit être résumé pour chaque site (sextant). Concernant les biopsies ciblées, un score ISUP global doit être précisé pour chaque cible, quel que soit le nombre de biopsies ciblées (106).

Sur les biopsies systématiques, la longueur tumorale calculée en comptant dans la mesure le tissu sain intermédiaire entre les foyers tumoraux (par rapport à l'addition de longueur des foyers tumoraux) est davantage corrélée au volume tumoral sur les pièces de prostatectomie (112).

Le carcinome intra-ductal est une prolifération tumorale intra-canaulaire correspondant vraisemblablement à la colonisation de canaux prostatiques par un adénocarcinome invasif situé à proximité. La présence d'une composante intra-ductale est associée à des caractéristiques pathologiques défavorables, et constitue un facteur de mauvais pronostic indépendant des autres paramètres, quel que soit le traitement. Le carcinome intra-ductal est de plus associé à un taux élevé d'altérations génomiques, concernant notamment les gènes de réparation de l'ADN. Cet aspect doit être impérativement rapporté sur les comptes-rendus, et constitue une contre-indication à la surveillance active. Sur biopsies, la composante intra-ductale est le plus souvent associée à une composante infiltrante, mais peut rarement se présenter sous forme isolée. Dans ce cas, il est recommandé soit de traiter les patients, soit de répéter immédiatement les biopsies (113).

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

En cas de PIN de haut grade ou de foyer suspect, une analyse immunohistochimique et une double lecture sont recommandées. Il peut être difficile de distinguer les lésions de PIN de haut grade du carcinome intra-ductal, dans ce cas l'appellation de « prolifération intra-ductale atypique » peut être utilisée, et doit inciter à re-biopsier s'il s'agit d'une lésion isolée (114).

Tableau 6. Prise en charge des biopsies.

Par l'urologue	Biopsies adressées soit en flacons remplis de fixateur, soit en cassettes
	Flacons ou cassettes identifiés par site
	Au moins 1 flacon par sextant, 1 flacon par cible
	Nécessité de séparer les biopsies ciblées et les biopsies en sextant.
	Renseignements cliniques : PSA, données du toucher rectal, éventuellement résultats de l'IRM, traitements antérieurs (radiothérapie, traitement focal, traitement hormonal,

	inhibiteurs de la 5 alpha réductase), notion de biopsies antérieures et résultats
Par le pathologiste	Pas plus de 2 biopsies par cassette Au moins 3 niveaux de coupe Coloration par l'HES (Hématoxyline, Eosine, Safran) En cas de doute sur un foyer tumoral, étude immunohistochimique en utilisant un anticorps dirigé contre les cellules basales et un anticorps dirigé contre les cellules tumorales (P504S), si possible en cocktail

Tableau 7. Résultats: données indispensables dans le compte-rendu pour chaque site et chaque cible.

En cas de cancer	Longueur de la biopsie Longueur de cancer Type histologique (acinaire, ductal, autre) Groupe de grading (score) ISUP, en précisant le % de haut grade Préciser si • Extension extra capsulaire • Infiltration péri-nerveuse • Invasion vasculaire • Composante cribriforme en cas de grade 4 • Composante intra-ductale
En cas d'absence de cancer infiltrant	Longueur de la biopsie Préciser si • PIN de haut grade • Foyer atypique type ASAP • Carcinome intra-ductal isolé • Prostatite marquée ou granulomateuse

De nombreux biomarqueurs ont été développés pour affiner la stratification sur matériel biopsique. Les tests tissulaires disponibles commercialement sont résumés dans le **Tableau 8**. Malgré un intérêt potentiel indéniable, ces tests présentent des limites. Avant toute recommandation en pratique clinique,

il est nécessaire de les évaluer prospectivement, dans le contexte actuel de l’apport de l’IRM. Tableau 8. Biomarqueurs tissulaires pouvant être utilisés sur biopsies.

Tableau 8. Biomarqueurs tissulaires pouvant être utilisés sur biopsies.

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

SA : surveillance active ; PT : prostatectomie totale

5.4. ANATOMOPATHOLOGIE APRÈS PROSTATECTOMIE

5.4.1. Prostate (Tableaux 9 et 10)

Le groupe ISUP sur les prostatectomies s’établit en tenant compte du grade le plus **représenté**, et du grade le plus **élevé s’il correspond au moins à 5% du foyer (115)**. Si le foyer est constitué de 3 grades (3, 4, et 5), et si le grade 5 correspond à moins de 5% du foyer, il faut le mentionner en tant que grade tertiaire, mais ne pas l’inclure dans le calcul. En cas de grade 3 très minoritaire (<5%), on n’en tient pas compte (111).

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

Tableau 9. Prise en charge de la pièce de prostatectomie.

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

Tableau 10. Résultats : données indispensables dans le compte-rendu de prostatectomie.

Poids, taille, modalités d'inclusion

Siège du ou des foyers tumoraux

Evaluation du volume tumoral (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure du grand axe de chaque foyer)

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

En cas d'extension extra prostatique

- Préciser la (ou les) localisation(s)
- Quantifier (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure radiale en mm)

Stade pTNM (2017)

Préciser si

- Infiltration péri-nerveuse (optionnel)
- Invasion vasculaire

Statut des limites d'exérèse : si positives, préciser

- La (ou les) localisation(s)

Quantifier (gralogueur linéaire en mm)

5.4.2. Curage ganglionnaire

Prise en charge : Il est recommandé pour les pathologistes d'inclure en totalité soit l'ensemble du produit de curage (ganglions et tissu adipeux), soit la totalité des ganglions identifiables macroscopiquement (116).

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

5.5. ANATOMOPATHOLOGIE APRÈS TRAITEMENT (TABLEAU 11)

5.5.1. Radiothérapie

La radiothérapie induit des modifications dans le tissu tumoral et non tumoral, à type de vacuolisation cytoplasmique, d'augmentation de la taille des noyaux, et d'altérations architecturales. Ces modifications peuvent être associées à une diminution de taille ou une disparition des nucléoles dans les cellules cancéreuses, avec une difficulté supplémentaire pour diagnostiquer les foyers tumoraux. La radiothérapie, comme les autres traitements, n'affecte pas l'immunomarquage p63/p504, ce qui permet de redresser le diagnostic si besoin. Les effets du traitement doivent être évalués dans le tissu non

tumoral, et théoriquement le score ISUP n'est réalisable sur les foyers tumoraux que lorsque les modifications liées à la radiothérapie sont minimales (117). La radiothérapie n'étant pas susceptible de faire baisser artificiellement le score ISUP, il peut être licite en cas de score ISUP faible (1 ou 2) de le préciser.

5.5.2. Traitements focaux

Ces traitements induisent tout d'abord une nécrose de coagulation, puis des foyers de fibrose, mais l'architecture glandulaire du tissu résiduel reste intacte, et en cas de persistance de foyers tumoraux, il est théoriquement possible d'établir un score ISUP (117).

5.5.3. Traitement hormonal

Il a été montré que l'administration prolongée d'inhibiteurs de la 5-alpha réductase ne modifie pas l'architecture glandulaire, permettant l'établissement d'un score ISUP (118). Les traitements par suppression androgénique ou les hormonothérapies de nouvelle génération sont susceptibles d'induire une perte d'architecture glandulaire et une surévaluation du score ISUP, sans modifier l'immunomarquage p63/p504. De ce fait, il n'est pas recommandé, sauf exception, d'assigner un score ISUP après hormonothérapie (119).

Tableau 11. Analyse pathologique après traitement.

Traitement	Critères diagnostiques		Évaluation du score ISUP
Radiothérapie	Morphologiques	P63/p504	Variable
	Variable	Maintenue	
Traitements focaux	Non modifiés	Maintenue	Oui
Inhibiteurs 5-alpha réductase	Non modifiés	Maintenue	Oui
Traitement hormonal	Modifiés	Maintenue	Non

5.5.4. Biopsies des métastases, biopsies liquides et cellules tumorales circulantes

Les biopsies sur les sites métastatiques sont effectuées dans deux types de circonstances : soit en cas de doute diagnostique (taux de PSA bas et/ou métastase viscérale), soit quand il est nécessaire d’obtenir du matériel tumoral supplémentaire pour analyse moléculaire dans le cadre de tests avant thérapie ciblée. Dans le premier cas, la tumeur est fréquemment indifférenciée, et une analyse immunohistochimique est souvent nécessaire pour confirmer l’origine prostatique et/ou rechercher une différenciation neuroendocrine (120). Le recours aux biopsies liquides et la mise en évidence de cellules tumorales circulantes restent actuellement du domaine de la recherche, et ne sont pas encore effectués en pratique clinique.

6. STADIFICATION

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°9

6.1. CLASSIFICATIONS

Recommandation	Grade
La classification en stades repose sur la classification TNM	Fort
Le système de l’International Society of Urological Pathology de 2014 doit être utilisé pour le grade tumoral	Fort

Tableau 9. Recommandations classifications.

6.1.1. TNM

Les classifications TNM 2016 et pTNM sont présentées dans les **Tableaux 12 et 13**.

Tableau 12. Classification TNM 2016.

T Tumeur primitive	T0 : tumeur primitive non retrouvée
	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie

	• T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5. • T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué 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 • T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins • T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes
	T3 : extension au-delà de la prostate • T3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
	T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	Nx : ganglions régionaux non évalués
	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1 : atteinte ganglionnaire régionale
	N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)
M	Mx : métastases à distance non évaluées

Métastases à distance	
	M0 : absence de métastase à distance
	M1 : métastases à distance • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Tableau 13. Classification pTNM 2016 (AJCC 8^{ème} édition) *

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

* : pas de stade pT1

** : envahissement de faisceaux musculaires lisses épais

6.1.2. D'Amico

La classification de risque la plus connue et utilisée reste la classification de d'Amico (Tableau 14).

Tableau 14. Classification de D'Amico.

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

6.1.3. Score CAPRA

Le Score CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment), développé par l'université de San Francisco, est utilisé pour prédire le risque de récurrence après traitement, de développement de métastases et de mortalité spécifique. Ce score est basé sur l'âge, la valeur de PSA, le stade de la tumeur au toucher rectal, les grades primaires et secondaires de Gleason, et le pourcentage de biopsies positives. A chacun de ces paramètres est associée une valeur allant de 0 à 4, dont la somme, comprise entre 0 et 10, correspond au score total. Un score de Capra entre 0 et 2 correspond à un risque faible ; entre 3 et 5, à un risque intermédiaire ; supérieur ou égal à 6, à un risque élevé. Ses performances prédictives pourraient être supérieures à celles de la classification de D'Amico (121).

6.1.4. Score STAR-CAP

Le score STAR-CAP, publié récemment, a été développé à partir d'une cohorte multicentrique internationale de patients cT1-4 N0-1 M0 opérés ou irradiés, pour prédire le risque de mortalité spécifique par cancer de la prostate (122). Ce score est basé sur l'âge, la valeur de PSA, le stade de la tumeur au toucher rectal (cT), la présence de ganglions (cN), les grades primaire et secondaire de Gleason et le pourcentage de biopsies positives. A chacun de ces paramètres est associé une valeur allant de 0 à 8, dont la somme comprise entre 0 et 27 correspond au score total. La multitude des paramètres du score ont abouti à une répartition des patients en 9 catégories finales, à la différence du score de d'Amico et du score CAPRA subdivisés en 3 catégories. Ses performances prédictives dans cette population semblaient supérieures à celles du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et du score CAPRA. Le calcul du score STAR-CAP se fait via le lien suivant : .

6.2. BILAN D'EXTENSION

6.2.1. Extension loco-régionale

Le TR est recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du CaP. Il permet de détecter, dans certains cas, des tumeurs cliniquement significatives avec un taux de PSA non suspect ou des cancers agressifs exprimant peu le PSA. Les données du TR surtout pour les tumeurs localement

avancées ($\geq$ cT3) sont associées à un risque évolutif majoré après traitement local. Un TR suspect est un facteur de risque indépendant de mortalité par cancer de la prostate. Le TR permet d'évaluer les possibilités d'exérèse dans les stades localement avancés si une prise en charge chirurgicale est envisagée.

L'IRM est l'examen de référence pour le bilan d'extension loco-régionale du cancer de la prostate. Le bilan d'extension se fait dans le même temps que la détection. L'IRM prostatique de détection demandée avant biopsies doit donc être une IRM pelvienne permettant l'évaluation ganglionnaire. Les résultats de la méta-analyse de de Rooij et al montraient une sensibilité et une spécificité respectivement pour la détection des stades T3a, T3b et tout stades T3 de 0.57 (95% CI: 0.49-0.64) et 0.91 (95% CI: 0.88-0.93), 0.58 (95% CI: 0.47-0.68) et 0.96 (95% CI: 0.95-0.97), et 0.61 (95% CI: 0.54-0.67) et 0.88 (95% CI: 0.85-0.91) (123). L'IRM ne détecte pas les extensions microscopiques et sa performance augmente avec la mesure radiaire de l'extension avec une sensibilité allant de 14 à 100% pour les extensions de <1mm et > 3 mm (124). L'imagerie multiparamétrique (séquences de perfusion et de diffusion) augmente la performance de l'examen (sensibilité : 89% et spécificité : 92%) et la reproductibilité inter-observateur (125, 126). La performance de l'examen est meilleure à 3T avec une performance qui varie de 67 à 93%. La variabilité inter-lecteur est forte (kappa de 0.41 à 0.68) (125). L'association de l'IRM aux données cliniques permet d'augmenter la prédiction d'une extension extra prostatique (127).

6.2.2. Extension ganglionnaire

6.2.2.1. Marqueurs et données biopsiques

Le nombre de biopsies positives et le pourcentage d'envahissement tumoral des biopsies sont des facteurs prédictifs indépendants d'envahissement ganglionnaire (128). Le score ISUP sur les biopsies est également un facteur prédictif puissant avec un Odds Ratio de 3 pour les scores ISUP 5 comparativement aux scores ISUP 4 (IC à 95% 1,3-7,6). Le taux de PSA total combiné au stade clinique et au score ISUP sur les biopsies permet de prédire le risque d'extension ganglionnaire en utilisant les tables de Partin, Briganti, Roach, et Gandaglia (128-130).

6.2.2.2. Imagerie

6.2.2.2.1. Scanner

Le scanner est inutile, si une IRM prostatique avec acquisition ganglionnaire est disponible. Il reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM (131).

6.2.2.2.2. IRM

Les critères sémiologiques principaux sont les mêmes qu'en tomодensitométrie avec une sensibilité de 39% et une spécificité de 82% (131). Ces critères principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions

obturateurs, 10 mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale). Les envahissements microscopiques sont indétectables. Un nomogramme associant les données de l'IRM (stade clinique IRM et diamètre maximum de la lésion), des données biologiques (taux de PSA) et les données histologiques des biopsies systématiques et ciblées permet de prédire le risque d'extension ganglionnaire et pourrait éviter jusqu'à 60% des curages ganglionnaires (130).

6.2.2.2.3. Tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP/TDM)

6.2.2.2.3.1. TEP/TDM au [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)

La TEP/TDM au FDG n'a pas d'indication dans le bilan ganglionnaire en raison du fréquent faible métabolisme du glucose dans le cancer de la prostate (132).

6.2.2.2.3.2. TEP/TDM à la [18F]flurorocholine (FCH)

Seule la [18F]flurorocholine est disponible en France où elle dispose depuis 2010 d'une autorisation de mise sur le marché pour la stadification initiale des cancers de la prostate à haut risque. Son rôle reste limité dans la stadification initiale ganglionnaire du fait de sa sensibilité modérée, variant de 33% à 80% sur les principales études prospectives avec standard de vérité histologique, pour des spécificités variant de 88% à 98% sur les mêmes études (133, 134). Une méta-analyse publiée en 2013 des performances de détection des ganglions métastatiques pelviens rapporte des sensibilité et spécificité de la TEP/TDM à la FCH variant de 42 à 56% et de 94 à 99%, respectivement (135). Il existe un risque de faux négatifs pour des ganglions < 5 mm. Les performances sont également moins bonnes en cas d'ISUP faible (1-2).

6.2.2.2.3.3. TEP/TDM aux ligands radiomarqués de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (Prostate Specific Membran Antigen ou PSMA)

Il existe plusieurs ligands du PSMA radiomarqués avec du gallium-68 (PSMA-11) ou du fluor-18 (DCFPyl; PSMA-1007). Les sensibilités et spécificité de détection des métastases ganglionnaires pelviennes sur standard histologique, tout radioligands confondus, sont de 31% à 80% et 90% à 100% respectivement (136) (137). Les performances semblent moins bonnes pour les cancers de prostate à bas risque et à risque intermédiaire.

Dans l'étude prospective randomisée australienne proPSMA portant sur 300 patients, les performances de la TEP/TDM au [68Ga]Ga-PSMA-11 a été comparée à celle du couple TDM et scintigraphie osseuse avec acquisition tomoscintigraphique couplée à la TDM (bilan conventionnel) dans le bilan d'extension des cancers de la prostate à haut risque (138). Les sensibilité, spécificité et exactitude pour la détection des

ganglions pelviens de la TEP/TDM au [68Ga]Ga-PSMA-11 dans cette étude étaient de 83%, 99% et 95% respectivement, statistiquement supérieure à celles du bilan conventionnel de 23%, 96% et 77%. Dans cet essai, l'exactitude diagnostique au niveau patient de la TEP/TDM au PSMA-11 (92%) était supérieure à celle de l'imagerie conventionnelle (65% ; $p < 0.0001$). Aucune donnée comparative évaluant la TEP/TDM à la FCH et la TEP/TDM aux ligands du PSMA n'est disponible. 6.2.2.2.4. Tomographie par émission de positons couplée à l'IRM (TEP/IRM) Une méta-analyse récente a rapporté des sensibilité et spécificité de la TEP/IRM, tous radiotraceurs confondus, dans la stadification N de 64% et 97% (139). Toutefois, aucune différence de performance entre TEP/IRM et TEP/TDM, avec du PSMA-11, n'a été rapportée (140).

6.2.2.3. Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate améliore la stadification ganglionnaire des patients à risques intermédiaire et élevé. Il est considéré comme la méthode de stadification ganglionnaire de référence. Quand il est indiqué, il est recommandé de le réaliser au cours de la prostatectomie totale. Le curage ganglionnaire de stadification seul n'est indiqué que si le résultat modifie la prise en charge. L'examen extemporané n'est plus recommandé. La technique du ganglion sentinelle (prélèvement des premiers relais ganglionnaires drainant la prostate) est difficilement accessible, et reste en évaluation (141-143).

6.2.3. Extension métastatique

6.2.3.1. Biologie

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

6.2.3.2. Imagerie

6.2.3.2.1. Scintigraphie osseuse avec acquisition tomoscintigraphique couplée à la TDM

Les performances de détection des métastases de la scintigraphie osseuse dépendent principalement du taux de PSA. Une méta-analyse a évalué ces taux à 2,3 % des patients si le PSA est inférieur ou égal à 10 ng/ml, 5,3 % si le PSA est entre 10,1 et 19,9 ng/ml, et 16,2 % si le PSA est entre 20 et 49,9 ng/ml (144). Ce taux de détection est aussi variable en fonction du score de Gleason, évalué à 5,6 % en cas de Gleason ≤ 7 et de 29,9 % en cas de Gleason ≥ 8 . Les sensibilité et spécificité de la scintigraphie osseuse ont nettement augmenté depuis l'apparition des caméras hybrides permettant de réaliser des acquisitions volumétriques dites tomoscintigraphiques (TEMP pour tomoscintigraphie d'émission monophotonique) couplées à une tomomodensitométrie (TDM). Ainsi, les sensibilité et spécificité de la scintigraphie osseuse avec acquisition TEMP/TDM sur un champ couvrant le thorax, l'abdomen et le pelvis sont de 90-96% et 94% respectivement (145). Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses. Elle est indiquée chez les patients à haut risque de D'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 3 majoritaire. Elle n'est pas indiquée chez les patients à faible risque. Elle est recommandée chez les patients symptomatiques, quel que soit le taux de PSA.

6.2.3.2.2. IRM corps entier

L'IRM de diffusion corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires de façon non irradiante et sans produit de contraste (146). Ses performances sont supérieures à la scintigraphie osseuse couplée aux radiographies standard pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire (146, 147). Une méta-analyse a montré que l'IRM de diffusion corps entier était supérieure à la TEP/TDM à la choline (FCH et radiomarquée au carbone-11) pour la détection des lésions osseuses mais avec une moindre spécificité (148).

6.2.3.2.3. Tomodensitométrie

En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner thoraco-abdomino-pelvien reste utile pour détecter des métastases viscérales (149).

6.2.3.2.4. TEP/TDM au [18F]fluorure de sodium (FNa)

Le FNa est un traceur métabolique s'accumulant dans l'os en formation. Les sensibilité et spécificité de la TEP/TDM au FNa dans la stadification osseuse initiale des cancers de prostate à haut risque sont de 94-100 % et 54-100% respectivement, supérieures à celles de la scintigraphie osseuse (149). Cependant, la TEP/TDM au FNa est moins spécifique que la TEP/TDM à la FCH et ne détecte pas les métastases extra-osseuses.

6.2.3.2.5. TEP/TDM à la fluorocholine (FCH)

La TEP/TDM à la FCH détecte précocement les lésions osseuses infra-radiologiques (intra-médullaires) avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10 ng/ml. Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses (149). Les sensibilité et spécificités de la TEP/TDM à la FCH dans la détection des métastases osseuses chez les patients à haut risque sont de 85-91% et 91-96% respectivement (148, 149). Une méta-analyse publiée en 2014 a rapporté les meilleures performances de la TEP/TDM à la FCH par rapport à la scintigraphie osseuse pour la détection des métastases osseuses (148). Il n'existe pas de données pertinentes sur les performances de la détection des lésions métastatiques extra-osseuses par TEP/TDM à la FCH.

6.2.3.2.6. TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA

Les principales études publiées rapportent les performances du ligand PSMA-11 marqué au gallium-68. Ainsi, dans l'essai proPSMA, les sensibilité et spécificité de la TEP/TDM au PSMA-11 dans la détection des lésions osseuses étaient de 92% et 99% respectivement (138). L'essai prospectif « PROSTAGE » évaluant le ligand du PSMA-1007 marqué au fluor-18 chez 80 patients avec un cancer de prostate à haut risque, a rapporté des sensibilité et spécificité de 94-100% et 90% respectivement (150). Pour la TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA également, il n'existe actuellement pas de données pertinentes sur les performances de la détection des lésions métastatiques extra-osseuses.

6.2.3.2.7. Impact de l'imagerie de médecine nucléaire sur la décision thérapeutique en situation de stadification initiale

L'impact de la scintigraphie osseuse sur la stratégie thérapeutique en situation de stadification initiale est de 15%, dont 11% de modifications majeures (passage d'une stratégie curative à une stratégie palliative) (138). L'impact de la TEP/TDM au FNa sur la stratégie thérapeutique a été évalué à 12.2% d'impact majeur (151). Pour la TEP/TDM à la FCH, il est évalué à 22%, dont 20% d'impact majeur (152). Enfin, pour la TEP/TDM au [68Ga]Ga-PSMA-11, il est évalué à 28%, dont 18% de modifications majeures, statistiquement supérieur à l'imagerie conventionnelle (138).

6.2.4. Synthèse sur le bilan d'extension

TABEAU DES RECOMMANDATIONS N°10

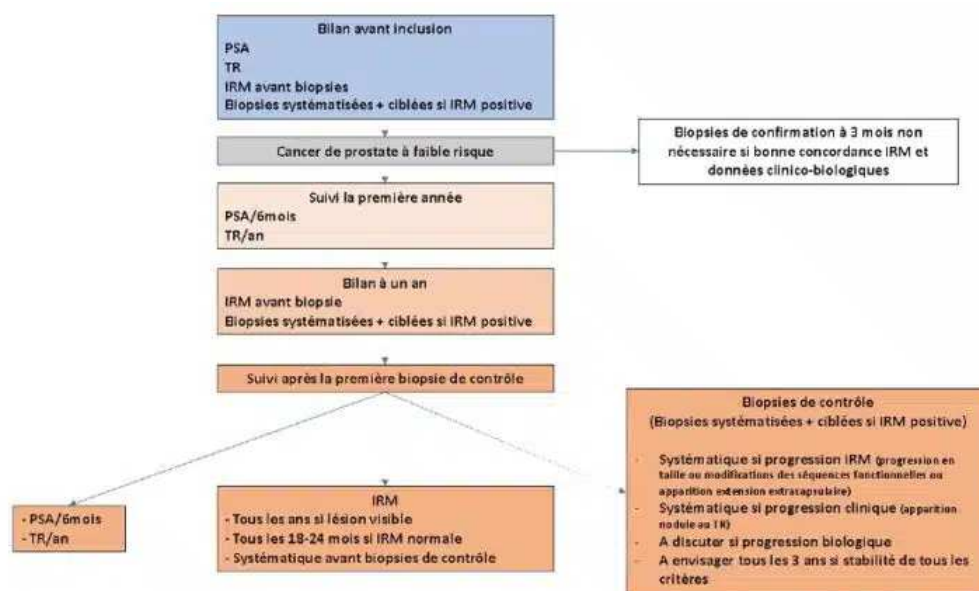
		Grade
Patients à faible risque	IRM prostatique et pelvienne* Pas de bilan complémentaire	Fort
Patients à risque intermédiaire	IRM prostatique et pelvienne* Scintigraphie osseuse avec acquisition	Fort

	TEMP/TDM (si ISUP = 3)	
Patients à haut risque – Bilan standard	IRM prostatique et pelvienne* Scintigraphie osseuse avec acquisition TEMP/TDM + TDM TAP	Fort
Patients à haut risque – Bilan optionnel	L'imagerie TEP/TDM peut s'envisager en bilan d'extension. La TEP/TDM à la FCH peut s'envisager en bilan d'extension. L'impact bénéfique de son utilisation sur les résultats oncologiques n'est pas démontré La TEP/TDM au [68Ga]Ga-PSMA-11 est supérieure à la scintigraphie osseuse avec acquisition TEMP/TDM associée au TDM pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance. L'impact bénéfique de son utilisation sur les résultats oncologiques n'est pas démontré **	Faible Faible Fort

*(réalisée avant les biopsies)

** pas d'AMM actuellement dans cette indication

Tableau 10. Bilan d'extension local, ganglionnaire et métastatique.



7. MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

7.1. ABSTENTION SURVEILLANCE (WATCHFUL WAITING)

L'abstention-surveillance ou watchful waiting consiste à proposer une surveillance en vue de ne proposer un traitement à visée palliative qu'à ceux devenant symptomatiques ou métastatiques. Elle s'adresse aux patients avec un cancer initialement localisé avec une espérance de vie limitée en raison de leurs pathologies associées. Elle est à différencier de la surveillance active. En cas de polypathologie, quel que soit le grade de la tumeur localisée, le risque de mourir d'une autre cause est bien supérieur à la mortalité spécifique par cancer de la prostate à 5 et 10 ans quel que soit l'âge (153). Dans l'essai SPCG4, dans une population de patients de moins de 75 ans avec une espérance de vie de plus de 10 ans, prise en charge par observation ou prostatectomie totale, le bénéfice de la prostatectomie en survie spécifique, a été observé chez les plus de 65 ans lors de la dernière actualisation avec un suivi médian de 23 ans (154). 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 (155). Le bénéfice attendu en cas de traitement local pour un cancer localisé n'est envisagé qu'après 10 ans de survie, il est considéré comme non significatif chez les patients avec une espérance de vie limitée (156) (**Tableau 15**).

Tableau 15. Essais randomisés comparant le traitement local à la surveillance pour un cancer de la prostate localisé.

	Suivi médian	Nombre de patients	Groupes	Risque	Mortalité	Mortalité

	(ans)				Globale (%)	par cancer (% ou relative)
SPCG-4	23.6	695	Chirurgie vs WW	Faible Intermédiaire	71.9 vs 83.8	19.6 vs 31.3
PIVOT	18.6	713	Chirurgie vs WW	Faible Intermédiaire	68 vs 73	NR
ProtecT	7.6	713	Chirurgie vs radiothérapie vs SA	Faible Intermédiaire	10 vs 10 vs 11	0.92 vs 0.75 vs 1.5

WW : watchful waiting ; NR : non rapporté ; SA : surveillance active

7.2. SURVEILLANCE ACTIVE

7.2.1. Rationnel

Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. La validité de cette approche a été confirmée par plusieurs séries prospectives, certaines ayant maintenant un suivi prolongé. L'essai du groupe ProtecT est la seule étude ayant comparé directement chirurgie, radiothérapie et surveillance active (SA) (156, 157). De 1999 à 2009, 82 429 hommes ont eu un dosage de PSA dans le cadre d'un programme de dépistage. Un cancer de la prostate a été diagnostiqué chez 2264 patients, et 1643 ont accepté d'être randomisés entre chirurgie, radiothérapie (associée à une SAd de 3-6 mois) et SA. Les caractéristiques de la population étaient les suivantes : âge moyen : 62 ans ; PSA médian : 4,6 ng/ml ; ISUP 1 : 77% ; T1c : 76%, sans différence entre les trois groupes. Il faut noter que plus de 20% des patients avaient un ISUP 2 ou 3 et 2% un ISUP ≥4. Il n'y avait pas de différence de mortalité spécifique ou mortalité globale à 10 ans mais une différence significative entre SA et chirurgie / radiothérapie pour le risque de progression clinique ou de métastases. Les modalités de SA étaient critiquables dans cet essai. En matière de qualité de vie globale, d'anxiété et de dépression, il n'y avait pas de différence entre les trois approches. L'actualisation en 2020 a rapporté un bénéfice en survie spécifique du traitement radical sur la surveillance (mortalité spécifique de 0,67-0,73% versus 1,85%), mais sans différence significative (p=0,08) (158).

7.2.2. Critères de sélection

7.2.2.1. Critères clinico-biologiques et pathologiques

Les critères de sélection des patients éligibles à la surveillance active varient d'une étude à l'autre (**Tableau 16**). Ils sont basés sur l'examen clinique, le PSA total, le score ISUP et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envahissement par carotte). La densité du PSA est également utilisée, notamment dans l'étude PRIAS européenne. Le but de ces critères est de sélectionner au mieux la population à bas risque sans restreindre de façon drastique le nombre de patients éligibles. Actuellement, aucune comparaison prospective des différents critères n'a été effectuée. Néanmoins, les autres critères de faible risque (ISUP 1 principalement) semblent pertinents car ayant démontré une sécurité oncologique dans de larges études.

Tableau 16. Protocoles de surveillance active.

	N	Cohorte	Critères d'inclusion	Monitoring	Progression	Suivi
University of Toronto	993	Unicentrique	ISUP 1 et PSA < 10 ou ISUP 2 et PSA < 20 et EV < 10 ans	TR+PSA/3m 2 ans, puis /6m Biopsie à 1 an puis /3-4 ans	PSADT < 3 ans (jusqu'à 2009) ISUP 2 Clinique	6,4 ans (0,2-19,8)
UCSF	321	Unicentrique	T1-T2 PSA < 10 ISUP 1 < 33% biopsies+	TR+PSA /3-6m Biopsie /1-2 ans	PSAV > 0.75 ISUP 2	3,6 ans
PRIAS	2494	Multicentrique	T1-T2 PSA < 10 PSAD < 0.2 ISUP 1	TR+PSA/3m 2 ans puis /6m Biopsie 1-4-7 ans	PSADT < 3y ISUP 2 Progression biopsique	1,6 ans

			1-2 biopsies+			
Göteborg	341	Unicentrique	T1 ISUP 1 PSA < 10*	TR+PSA /3-6m Biopsie dans les 3 ans	PSA ISUP 2 Progression biopsique	6 ans
Beaumont Hospital	80	Unicentrique	T1 ISUP 1 PSA < 10 1-2 biopsies + < 50%/biopsie	TR+PSA/3m 1 an puis /4m 2 ans puis /6m IRM 6m Biopsie 1-3-6 ans	PSADT <3 ans ISUP 2 Progression biopsique Clinique	3,1 ans
University of Miami	230	Unicentrique	T1-T2 ISUP 1 PSA < 10 1-2 biopsies + < 20%/biopsie	TR+PSA/3-4 m 2 ans puis /6m Biopsie /1 an	ISUP 2 Progression biopsique	2,7 ans
Royal Marsden Hospital	471	Unicentrique	T1-T2 PSA<15 < 50% / biopsies ISUP 1 OR ISUP 2 si > 65 ans	TR+PSA/3m 1 an puis /4m 1 an puis /6m Biopsie 1-3-5 ans	PSAV >1 ISUP 2 Progression biopsique	5,7 ans

Johns Hopkins University	1818	Unicentrique	T1 PSAD < 0.15 ISUP 1 1-2 biopsies + < 50% / biopsie	TR+PSA/6m Biopsie /1 an	ISUP 2 Progression biopsique	5 ans
REDEEM	155	Multicentrique	T1-T2 ISUP 1 PSA<11 1-3 biopsies + < 50% / biopsie	PSA/3m 1 an puis /6m TR 18m-3 ans Biopsie 18m-3 ans	ISUP 2 Progression biopsique	2,7 ans

* mais aussi 92 cas de risque intermédiaire et 6 cas de haut risque inclus

EV : espérance de vie ; m : mois

PSAD : PSA densité ; PSADT : PSA temps de doublement ; PSAV : PSA vitesse TR : toucher rectal

7.2.2.2. IRM

Ces critères ont été évalués avant l'ère de l'IRM pré-biopsies. La réalisation d'une IRM et de biopsies ciblées doit être systématique et leurs résultats doivent être pris en compte avant inclusion en surveillance active. L'IRM permet d'améliorer l'évaluation pathologique du cancer, notamment en cas d'utilisation de biopsies ciblées, et limite de façon significative le risque de mauvaise classification pronostique initiale. L'inclusion de l'IRM et des biopsies ciblées permettent de mieux sélectionner les patients à faible risque, sans restreindre la population éligible (159, 160).

7.2.2.3. Biomarqueurs

Les biomarqueurs (PCA3, kallikréines, PHI) et les scores génomiques comme outils de sélection n'ont pas encore leur place en pratique clinique courante malgré leur intérêt potentiel (59).

7.2.2.4. Biopsies de reclassification

Certains protocoles de SA prônent la réalisation de biopsies immédiates de confirmation, avec un risque de reclassification dans 20 à 30% des cas. A l'ère de l'IRM, les biopsies immédiates de confirmation ne doivent pas être systématiques, en cas d'évaluation initiale adéquate (IRM pré-biopsie suivie de biopsies

systématisées et ciblées en cas d'IRM positive) et de concordance des différents critères quant au faible risque du cancer. En l'absence d'IRM avant la première série de biopsies, une nouvelle série de biopsie paraît donc importante. Elle peut être discutée en fonction des données d'une IRM faite 2 à 3 mois après les biopsies initiales.

7.2.3. Modalités de surveillance

Les modalités de la surveillance active sont également variables d'une série à l'autre. Elles incluent systématiquement un contrôle régulier du PSA (tous les 3 à 6 mois, avec calcul du temps de doublement), un toucher rectal tous les 6 à 12 mois. La place de l'IRM dans le suivi de ces patients est en cours d'évaluation, et pourrait éviter des biopsies inutiles (161). L'IRM doit être répétée régulièrement. Des critères de progression IRM ont été décrits, avec une échelle de Likert spécifique. Une progression du score PI-RADS ou de la taille tumorale (Likert 4) ou du stade (Likert 5) doivent justifier des biopsies de contrôle. Le score PRECISE a ainsi été développé afin de grader la stabilité, la régression ou la progression des lésions IRM (162). Ce score est corrélé au risque de reclassification biopsique. Une stabilité de la lésion (score PRECISE 1 à 3) ou IRM normale (Likert 1-3) pourraient retarder la réalisation des biopsies de contrôle en cas de stabilité des autres critères. Un score PRECISE 4 ou 5 justifie la réalisation de biopsies de contrôle.

Les premières biopsies de contrôle sont programmées dans les 6 à 18 mois après le diagnostic, et doivent être précédées d'une IRM. Ces biopsies sont réalisées de manière systématique et ciblée en cas d'IRM positive. Une IRM de suivi normale ne permet pas d'éviter les biopsies de contrôle (161, 163). Le rythme des biopsies ultérieures est à adapter au profil de risque de chaque patient. L'étude ASIST a souligné après deux ans de suivi que la réalisation de biopsies de contrôle ciblées sur une lésion IRM réduisait de manière significative le risque de progression secondaire et donc d'échec de la surveillance active (164). Les biopsies de saturation ne sont pas indiquées (165).

7.2.4. Indications de traitement différé

L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif. Le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4 selon Gleason (ISUP 2 ou plus). Les progressions isolées du PSA ou du volume d'un cancer de grade ISUP 1 ne sont pas synonymes d'arrêt de la surveillance (166). Les taux de traitements secondaires diffèrent en fonction des critères retenus pour définir la progression. Ainsi, l'équipe du Johns Hopkins University a montré que le taux de progression était de 9 pour 100 patients et par année de suivi en prenant en compte tous les paramètres biopsiques et le taux de doublement du PSA comme critères de progression, avec seulement de 4 pour 100 patients et par année de suivi en ne considérant que l'apparition de grade 4 (167). Le risque de cancer ou de métastases a été évalué à moins de 1% avec un suivi médian de 5 ans (168).

7.2.5. Résultats oncologiques à long terme

Les résultats oncologiques (taux de traitement différé, survies) des principales séries internationales sont rapportés dans le Tableau 17. Le plus long suivi médian est de 6,4 ans (série de Toronto) avec moins de 3% de progression vers une maladie métastatique. La probabilité pour un patient de rester en

surveillance à 5 ans varie entre 59% et 67% (169-178). La durée médiane avant traitement différé est de 1,2 à 3 ans. Le taux de progression sur les biopsies de suivi est de 25-35% environ, ce qui est comparable aux critères pathologiques défavorables rapportés sur les pièces de prostatectomie des patients finalement opérés. Des séries comparatives avec appariement ont suggéré l'absence de différence significative entre pièces de prostatectomie totale réalisée au diagnostic ou après une période de surveillance (179, 180). L'impact d'une chimioprévention secondaire n'est pas prouvé (181, 182). Un essai prospectif randomisé a montré un bénéfice à la prise quotidienne de dutastéride sur le taux de reclassification biopsique à 3 ans (hazard ratio 0.62; intervalle 0.43–0.89) (183). Cependant, aucune différence en termes de survie n'a été rapportée et le suivi était court.

Tableau 17. Résultats des différentes études de surveillance active.

	Taux de traitement différé	Survie spécifique	Survie globale	Raisons d'arrêt de la surveillance	Perdus de vue
University of Toronto	27%	10 ans : 98%	10 ans : 80%	PSADT 44% ISUP 2 : 35% Patient 6% Biopsique 5%	2,5%
UCSF	24%	100%	10 ans : 98%	PSAV 31% ISUP 2 : 40% Patient 29%	NR
PRIAS	21%	100%	4 ans : 86,5%	PSADT 21% ISUP 2 : 41% Patient 9% Biopsique 38%	1,7%
Göteborg	37%	5 ans : 100%	10 ans : 81%	PSA 28% ISUP 2 /Biopsique 47% Patient 5%	NR

Beaumont Hospital	42.5%	100%	NR	PSA 18% ISUP 2 /Biopsique 68% IRM 12%	NR
University of Miami	14%	NR	NR	NR	NR
Royal Marsden Hospital	31%	8 ans : 98%	8 ans : 91%	PSAV 41% ISUP 2 /Biopsique 30% Patient 29%	NR
Johns Hopkins University	48%	100%	99%	ISUP 2 : 45% Biopsique 55%	10,7%
REDEEM	12%	NR	NR	NR	NR

NR : non rapporté

Les recommandations de surveillance active sont rapportées dans le **Tableau Recommandation 11**.

Le protocole de SA proposé par le CCAFU est résumé dans la **Figure 2**.

Figure 2 : Protocole de surveillance active proposé par le CCAFU

7.3. PROSTATECTOMIE TOTALE (PT)

7.3.1. Rationnel

La PT est un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé, qui offre des garanties carcinologiques à long terme (184). L'objectif de la PT est l'ablation de la totalité de la prostate et des vésicules séminales en permettant de respecter les structures responsables de la continence et de l'érection. Il n'y a pas d'âge seuil pour indiquer la PT mais le bénéfice en survie globale n'est présent qu'en cas d'espérance de vie > 10 ans (185). L'âge est un facteur insuffisant pour la décision thérapeutique et l'évaluation globale des comorbidités par des scores adaptés et validés est indispensable. Après un suivi de plus de 20 ans, la PT permettait de réduire toutes les causes de mortalité

(réduction de la mortalité spécifique de 44%), l'avantage le plus marqué était noté dans le groupe < 65 ans et pour les risques intermédiaires de D'Amico (184). L'actualisation de l'étude PIVOT avec un suivi médian de plus de 18 ans retrouve également un bénéfice en faveur de la chirurgie versus une simple surveillance en termes de survie globale. Ce bénéfice est surtout plus marqué dans les sous-groupes des hommes jeunes (< 65 ans), en bonne santé (score de Charlson = 0) et dans le sous-groupe à risque intermédiaire (155).

7.3.2. Indications

Ses indications sont celles du traitement curatif d'un cancer localisé ou localement avancé. La prostatectomie totale est envisageable pour les tumeurs de risque faible, elle est indiquée pour les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée pour les tumeurs à haut risque ou localement avancé avec la possibilité d'un traitement multimodal (186).

7.3.3. Voies d'abord

La PT peut être réalisée par voie ouverte, rétropubienne. Les approches mini-invasives se sont développées : laparoscopie ou laparoscopie robot assistée. Malgré une augmentation importante de la voie robot-assistée en Europe et en Amérique du Nord, les différentes analyses ne mettent pas en évidence de différence nette en matière de contrôle carcinologique et de récupération de la continence ou de la fonction érectile. Elles ne montrent qu'un avantage en transfusion sanguine, en durée d'hospitalisation et taux de réhospitalisation en cas de chirurgie mini-invasive (187, 188). Parmi tous les facteurs, la courbe d'apprentissage et le volume opératoire sont des déterminants majeurs de l'amélioration des résultats oncologiques et fonctionnels (189, 190).

7.3.4. Préparation à la chirurgie

La préhabilitation améliore les résultats fonctionnels après la chirurgie (191, 192). Elle peut comprendre des séances de kinésithérapie périnéale pré-opératoire, afin d'améliorer le retour à une continence urinaire précoce (193). Les traitements oncologiques néoadjuvants (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) ne sont pas recommandés en dehors d'essais cliniques. L'antibiothérapie péri-opératoire n'est pas recommandée.

7.3.5. Préservation nerveuse

Elle peut être effectuée chez la plupart des patients présentant un désir de conservation de leur fonction érectile en cas de cancer localisé. La préservation n'est pas recommandée dans les cas de risque élevé de franchissement capsulaire du côté homolatéral (cT3 ou cT2, toutes les biopsies envahies du même côté, ISUP > 2). L'IRM multiparamétrique et les nomogrammes préopératoires permettent d'évaluer le risque de franchissement capsulaire et d'adapter le geste chirurgical (194). Une échelle (stade 1 à 4) du risque carcinologique de la préservation en fonction des données préopératoires et de l'imagerie permet de mieux définir la technique chirurgicale à utiliser (195). La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections. La préservation de l'espace de Retzius et la préservation du col vésical en l'absence de lobe médian permettraient une récupération précoce de la continence en tenant compte du risque de marges chirurgicales (196).

7.3.6. Complications

Les complications de la PT sont peu fréquentes et ont diminué avec l'évolution des techniques. L'utilisation de différentes techniques a entraîné une variation du type et de l'incidence globale des complications (197). Les complications postopératoires les plus fréquentes sont la dysfonction érectile, l'incontinence à long terme et l'anéjaculation (198-200). Les revues systématiques rapportent des taux moyens de continence à 12 mois de 89 à 100% pour les patients traités par voie robot-assistée et de 80 à 97% pour les patients traités par voie ouverte. Récemment, une série prospective non randomisée rapportait à 1 an un taux d'incontinence de 20% versus 21%, et un taux de dysfonction érectile de 75% et 70% par voie ouverte versus robotique, respectivement. Une étude de phase III randomisée monocentrique comparant voie robotique et voie ouverte montre également des résultats fonctionnels similaires avec les deux techniques à 24 mois (189, 201). Les autres complications sont dominées par le saignement péri-opératoire, le risque de transfusion, les fuites anastomotiques, l'hématome pelvien et les lymphocèles. Les complications peropératoires sont rares et représentées par des plaies rectales, urétérales ou vasculaires. Les complications médicales sont le plus souvent infectieuses et thromboemboliques.

7.3.7. Curage ganglionnaire

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°12

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque (202). Un tel curage ganglionnaire améliore la qualité de l'évaluation ganglionnaire pour les patients de risques intermédiaire

et élevé (203). Le curage ganglionnaire est le meilleur moyen de stadification quand il est réalisé de façon étendue. Aucun examen d'imagerie n'offre cette précision. Concernant son indication, un calcul du risque d'envahissement ganglionnaire peut être réalisé en se basant sur des calculateurs (Briganti, Gandaglia, Partin, MSKCC ou formule de Roach) (130). L'examen extemporané n'est pas recommandé. La technique du ganglion sentinelle reste expérimentale et n'est pas recommandée. Le taux de complications est augmenté en cas de curage extensif (de l'ordre de 20%) avec une proportion plus importante de lymphocèle en cas d'approche extra-péritonéale (204). Une revue systématique récente a démontré que la réalisation d'un curage ganglionnaire pendant la PT n'a pas amélioré les résultats oncologiques, y compris la survie (205). Deux essais randomisés n'ont pas démontré de bénéfice en survie sans récurrence du curage étendu versus curage limité (206, 207). Cependant, il est généralement admis que le curage étendu fournit des informations importantes pour la stadification et le pronostic qui ne peuvent être égalées par aucune autre procédure actuellement disponible.

Recommandation	Grade
Le curage ganglionnaire n'est pas indiqué dans le groupe à faible risque.	Fort
Le curage ganglionnaire est recommandé dans le groupe à risque intermédiaire en cas de risque significatif (seuil variable selon le nomogramme utilisé)	Faible
Le curage ganglionnaire doit être réalisé dans le groupe à haut risque	Fort
Le curage ganglionnaire étendu n'apporte pas de bénéfice en survie sans récurrence, comparativement au curage limité ; il reste recommandé dans l'optique d'une meilleure stadification.	Fort

Tableau 12. Recommandations Curage ganglionnaire.

7.3.8. Résultats oncologiques

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°13

Les résultats des études actuellement disponibles ne retrouvent pas d'influence de la voie d'abord sur les résultats oncologiques (187). L'actualisation récente des études PIVOT et SPCGS-4 montre un bénéfice en survie globale, spécifique et sans métastase en faveur de la chirurgie versus la surveillance simple. Dans l'étude SPCGS-4, les survies globale, spécifique et sans métastase étaient respectivement de 28,1%, 80,4% et 73,4% dans le groupe chirurgie et 16,2%, 68,7% et 56,7% dans le groupe surveillance. Dans l'étude PIVOT, on observait une diminution du risque de décès global de 12% après chirurgie (154, 155).

Recommandation	Grade
La PT peut être proposée chez les patients présentant un cancer de faible risque et de risque intermédiaire, en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie (> 10 ans)	Fort
Une préservation nerveuse peut être réalisée chez les patients présentant un faible risque de franchissement capsulaire ipsilatéral qui doit être évalué en préopératoire (IRM, nomogrammes)	Faible
Toutes les voies d'abord chirurgicales peuvent être proposées	Fort
La PT peut être proposée dans la prise en charge du cancer de haut risque ou localement avancé. Il faut informer le patient de la possibilité d'une approche multimodale.	Fort
Les traitements néoadjuvants à la chirurgie ne sont pas recommandés (en dehors d'essais cliniques)	Fort

Tableau 13. Recommandations Prostatectomie totale (PT)

7.4. RADIOTHÉRAPIE (RT)

7.4.1. Curiethérapie

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

7.4.1.1. Curiethérapie interstitielle exclusive

Deux techniques sont actuellement réalisées :

- La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent en France d'Iode 125 (Curiethérapie à bas débit de dose ou LDR).
- La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par Iridium 192 en monothérapie (Curiethérapie HDR) consiste en l'implantation d'aiguilles dans la prostate, ultérieurement branchées sur un projecteur de source.

La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque de D'Amico : le contrôle biochimique à 10 ans avoisine alors 90% (208). De nombreuses données permettent de proposer la curiethérapie seule dans les cancers de pronostic intermédiaire favorable (ISUP2) (208-210). Les résultats carcinologiques sont alors équivalents à ceux obtenus avec les tumeurs de bon pronostic. Ainsi, dans une étude prospective de phase II, le taux de contrôle biochimique à 5 ans est de 97.3% (211). Les contre-indications relatives à la technique sont : un volume prostatique > 50-60 ml, l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants. Le jeune âge ne doit pas être une contre-indication à la curiethérapie, les résultats chez les

patients de moins de 60 ans étant équivalents à ceux des patients plus âgés. La suppression androgénique néoadjuvante n’est pas recommandée.

La curiethérapie interstitielle à bas débit expose à des complications urinaires immédiates et retardées. Par contre, elle semble être une des meilleures techniques de radiothérapie pour préserver la fonction érectile (212). 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 (213).

7.4.1.2. Curiethérapie en association avec la RT externe

Une des méthodes qui apparait particulièrement efficace pour accroître la dose prostatique est de réaliser un complément de dose (« boost ») par curiethérapie, soit par implants permanents d’iode 125 soit par curiethérapie à haut débit de dose. Ceci apparaît intéressant pour les patients de risque intermédiaire défavorables ou à haut risque (214, 215). Trois essais randomisés ont comparé radiothérapie externe avec ou sans boost par curiethérapie ; deux de ces essais avaient un bras contrôle sous-dosé (216). 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, au prix d’une toxicité urinaire accrue (217-219). Dans cette indication, la curiethérapie HDR semble montrer des résultats similaires à ceux de la curiethérapie LDR (220).

7.4.2. Radiothérapie externe (RTE)

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°14

Recommandation		Grade
Technique	La technique recommandée est l’irradiation en modulation d’intensité, guidée par l’image	Fort
	La RT-3D reste une option en cas d’irradiation prostatique seule.	Faible
Fractionnement	L’irradiation modérément hypofractionnée est équivalente à la RT normofractionnée, en cas d’irradiation prostatique seule	Fort
	L’irradiation stéréotaxique est une option en cas de cancer de risque faible ou intermédiaire	Faible

	favorable, sans irradiation pelvienne associée	
Dose	Une irradiation normofractionnée ≥ 76 Gy est recommandée, en l'absence d'hormonothérapie associée	Fort
	En cas d'hormonothérapie courte ou longue, une irradiation normofractionnée ≥ 76 Gy est recommandée	Faible
Irradiation ganglionnaire	Une irradiation ganglionnaire est préconisée pour les patients du groupe à haut risque de D'Amico	Faible
	Dans ce cas, une irradiation conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) est recommandée.	Fort
Curiethérapie associée à l'irradiation	Après irradiation externe à la dose de 45-50 Gy, un boost par curiethérapie prostatique est possible pour les lésions de risque intermédiaire défavorable ou à haut risque	Faible

Tableau 14. Recommandations Radiothérapie (RT)

7.4.2.1. RTE : technique

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

7.4.2.1.1. Escalade de dose

L'augmentation de dose (74 à 80 Gy) réalisée par photons, protons ou curiethérapie a été comparée à une dose conventionnelle (65-70 Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8-2 Gy/fraction) dans le cadre d'une irradiation exclusive. Une amélioration significative du contrôle biochimique, de la survie sans récidive clinique et de la survie spécifique est rapportée, mais sans amélioration de la survie globale. L'intérêt de l'augmentation de la dose n'est pas démontré en cas d'association à une suppression androgénique courte ou longue, certains arguments indirects plaident cependant pour associer à la fois suppression androgénique et RT à hautes doses (221, 222).

7.4.2.1.2. Hypofractionnement

L'hypofractionnement consiste à délivrer des doses par fraction plus élevées que 2 Gy, permettant de diminuer le nombre de séances. On distingue l'hypofractionnement modéré (entre 2.5 et 6 Gy/fraction) et l'hypo-fractionnement extrême (Dose/fraction $\geq$ 6 Gy).

L'hypofractionnement modéré a fait l'objet de plusieurs essais randomisés de phase III recherchant une supériorité de cette approche par rapport au fractionnement conventionnel : ces essais étaient négatifs (223, 224). Des essais d'équivalence ont été publiés et démontrent que les traitements hypofractionnés, avec des doses par fraction de l'ordre de 2.5 à 3.5 Gy permettent un contrôle biochimique équivalent sans augmentation majeure de la toxicité (225-227). Il faut signaler une toxicité rectale et urinaire plus fréquente, en particulier dans l'essai du RTOG 0415 où la RT en modulation d'intensité n'était pas obligatoire (227). L'hypofractionnement est un standard thérapeutique avec un risque de toxicité légèrement accrue et nécessitant donc une technique rigoureuse associant la modulation d'intensité avec un contrôle quotidien du positionnement de la prostate en IGRT. Le GETUG a publié des recommandations sur les indications, la délinéation et les contraintes de doses aux organes à risque, avec le schéma 60 Gy en 20 fractions, qui est celui le plus largement admis (228). Cet hypofractionnement n'a été validé que pour les cancers de risque faible ou intermédiaire, sans irradiation ganglionnaire.

L'hypofractionnement extrême (RT stéréotaxique) a fait l'objet de peu d'essais comparatifs. La tolérance à long terme, en particulier urinaire, apparaît satisfaisante. Ces études ont porté essentiellement sur des patients des groupes favorable et intermédiaire. Un seul essai randomisé est publié : il comparait une dose de 78 Gy en 39 fractions à une irradiation stéréotaxique (42.7 Gy en 7 fractions, 3 séances par semaine), sans suppression androgénique associée (229). Entre 2005 et 2015, 1054 patients ont été inclus, la plupart d'entre eux du groupe intermédiaire (89%). Avec un suivi médian de 5 ans, il n'y a pas de différence entre les deux groupes sur tous les critères d'efficacité (contrôle biochimique et/ou clinique : 84% dans les deux groupes). Initialement conçu comme un essai de supériorité, il a été ensuite transformé en essai d'équivalence, avec une borne pré-spécifiée de 4%. Les auteurs ont conclu à l'équivalence des deux schémas d'irradiation.

La radiothérapie stéréotaxique est une option thérapeutique validée par une méta-analyse de données prospectives incluant 45% de cancers favorables (230). La survie sans rechute biochimique à 5 ans parmi les 892 patients évaluable à 5 ans est de 96,7% à 5 ans. Les taux de toxicité génito-urinaire et gastro-intestinale de grade 2 / $\geq$ 3 sont faibles (12,3%/2,4% et 4,5%/0,4%, respectivement). Les résultats définitifs de l'étude de phase III PACE-B restent attendus mais des données de toxicité aiguë et tardive à 2 ans viennent confirmer les autres données de la littérature. Cette radiothérapie doit être délivrée en 5

séances, chez des patients sélectionnés, dans des centres ayant des machines dédiées avec une expertise en radiothérapie stéréotaxique des tumeurs mobiles, dans le respect strict d'un protocole ayant au minimum les exigences du protocole PACE-B (marqueurs fiduciaires, imagerie de repositionnement avant chaque séance, prescription de la dose) (230, 231). La radiothérapie stéréotaxique des cancers de la prostate localisés de bas risque ou de risque intermédiaire est une option, nécessitant des exigences techniques suffisantes. Elle est donc réservée aux centres expérimentés et doit être proposée au maximum dans des essais cliniques.

7.4.2.2. Volume d'irradiation

Le volume initial comprend la prostate. Il est habituel d'y inclure également les vésicules séminales (en tous cas le premier centimètre) pour les groupes intermédiaires défavorables et à haut risque. L'irradiation des aires ganglionnaires a montré des résultats discordants avec un bénéfice non démontré dans les deux essais de phase III évaluant spécifiquement leur intérêt (GETUG P01 ; RTOG 94-13). Les essais randomisés démontrant l'intérêt de la radiothérapie dans les tumeurs à haut risque ou localement avancées ont tous inclus une irradiation ganglionnaire. Néanmoins, récemment l'irradiation ganglionnaire a démontré un bénéfice en survie sans métastases uniquement chez des patients présentant un risque ganglionnaire $\geq 20\%$ dans l'essai de phase III monocentrique POP-RT (232). La place définitive de l'irradiation pelvienne et la sélection de patients pouvant le plus en bénéficier est en cours d'évaluation dans les 2 larges essais de phase III en attente de résultats (RTOG 0924 et PEACE 2).

7.4.2.3. Complications

Une évaluation rigoureuse de la toxicité a été réalisée dans les essais randomisés récents d'hypofractionnement qui incluaient un grand nombre de patients (>500 patients par bras). Pour résumer, on note une toxicité tardive urinaire de grade 2 dans 9-20% des cas et de grade 3 dans 1-3% des cas. En ce qui concerne la sphère digestive, une toxicité tardive de grade 2 dans 7-12% des cas et de grade 3 dans 1-3% des cas ont été rapportées. L'évaluation des toxicités de grade 2 (schématiquement, entraînant des désordres mineurs mais nécessitant une prise médicamenteuse) reste difficile, ce qui explique les larges différences observées. Un paramètre important est la fonction d'organe 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 (224-226, 229).

7.4.2.4. Contre-indications

Une maladie inflammatoire rectale active et la sclérodermie constituent des contre-indications à la RT externe. L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pendant la RT et de complications ultérieures. Un traitement chirurgical de l'adénome de la prostate avant de débiter la RT est possible (Avis d'experts). Après ce traitement chirurgical, la RT doit être différée de 8 à 12 semaines pour réduire le risque de complications urinaires et notamment de sténose urétrale. Ce délai peut être rallongé en cas de radiothérapie stéréotaxique. La présence de prothèses de hanche (en particulier bilatérales) ne constitue pas une contre-indication à la RT mais nécessite une technique et une dosimétrie adaptées.

7.4.2.5. Irradiation adjuvante ou de rattrapage

La dose habituelle est de 66 Gy. Le volume irradié inclut habituellement la loge de prostatectomie. L'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon le PSA pré-radiothérapie de rattrapage, les caractéristiques tumorales initiales et l'étendue du curage ganglionnaire réalisé. Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives, mais leur incidence reste limitée si la dose totale prescrite

est de 66 Gy et si l'irradiation n'est débutée que lorsque la continence est stabilisée (après 3 mois). Cinq à 10 % de complications de grade 3 sont rapportés, plus importantes lors de la radiothérapie adjuvante que lors du rattrapage. L'extension du volume d'irradiation, notamment au niveau ganglionnaire, majore probablement le risque d'effets secondaires tardifs notamment digestifs. La RCMI améliore les résultats dosimétriques et la tolérance digestive et urinaire.

7.4.2.6. Irradiation palliative

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

7.4.3. Qualité de vie des traitements de référence du cancer de la prostate localisé

L'évaluation des PRO (patient reported outcomes) permet une analyse des effets indésirables en fonction des stades de la maladie et des traitements par les patients (156). A 6 mois, l'effet de la radiothérapie (associé à une déprivation androgénique) sur la fonction sexuelle, en particulier la fonction érectile, n'était que légèrement inférieur à celui de la prostatectomie ; les troubles intestinaux et urinaires étaient majorés dans le groupe radiothérapie, avec une bonne récupération dans les mois suivants. La plupart des troubles urinaires, intestinaux, sexuels s'amélioraient à 5 ans. La prostatectomie était associée à un sur-risque d'incontinence urinaire par rapport aux autres options pour les hommes présentant un cancer de risque favorable et défavorable.

7.5. ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES EN COURS D'ÉVALUATION

7.5.1. HIFU

7.5.1.1. Indications

L'HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) est une thérapeutique développée depuis 20 ans pour traiter des patients sélectionnés présentant un cancer de la prostate localisé. Ce procédé ne permet pas de traiter les formes extra prostatiques, et le traitement des cancers de la prostate à haut risque ou à risque intermédiaire défavorable est déconseillé. Les trois grandes séries publiées de traitement total mettent en évidence un taux d'échec plus élevé selon le risque (233-235). Par ailleurs, le traitement des lésions de l'extrême apex n'est pas recommandé en raison de la nécessité de préserver une zone de sécurité par rapport au sphincter urinaire pour éviter l'incontinence (236).

7.5.1.2. Technique

L'HIFU est un procédé thermique de destruction tissulaire. Des ultrasons de haute intensité sont émis par un transducteur piézoélectrique transrectal ou transurétral, générant à leur point de convergence une élévation locale de la température à 60-70°C à l'origine d'une nécrose de coagulation. Deux mécanismes prédominent à la lésion tissulaire, l'effet thermique et la cavitation. Le traitement est réalisé sous

contrôle échographique avec possibilité de fusion IRM ou « in bore ». Le volume prostatique doit être limité à 50 cc avec dans certains cas une indication à une réduction chirurgicale préalable du volume. Il est possible de réaliser une ablation totale ou partielle de la prostate.

7.5.1.3. Résultats oncologiques

Une revue de la littérature publiée en 2015 portant sur 4000 patients rapporte une survie sans récurrence biologique à un an moins bonne avec l'HIFU par rapport à la radiothérapie, cette différence disparaissant à 5 ans. Néanmoins, l'absence de données prospectives et de résultats oncologiques à long terme ne permettent pas de considérer l'HIFU total comme un traitement standard curatif du cancer de la prostate (237).

7.5.1.4. Morbidité

Le risque de fistule prostatorectale est de 0 à 3% (238). Le taux de complications augmente avec le nombre de séances. Le taux d'incontinence urinaire varie selon les séries de 1 à 25%, selon la gravité et l'outil de mesure. L'obstruction du bas appareil varie de 10 à 30%. Environ 20 à 50% des patients ayant des rapports sexuels sans aide médicamenteuse avant traitement gardent cette fonction indemne.

7.5.2. Cryothérapie

7.5.2.1. Indications

La cryothérapie est un traitement mini-invasif proposé aux patients présentant un cancer localisé, comme une alternative aux traitements de référence essentiellement en cas de contre-indication. Elle peut être réalisée en première intention ou en traitement de rattrapage lors de récurrences locales documentées après irradiation. Les indications de traitement de première intention sont principalement les patients ayant un cancer de risque intermédiaire (stade clinique $\leq T2c$, PSA ≤ 20 ng/ml, un grade ISUP ≤ 3) (239). Le volume de la prostate est un facteur de sélection et il est déconseillé pour des raisons techniques de traiter les patients dont la glande a un volume supérieur à 60 cc.

7.5.2.2. Technique

Le mode d'action repose sur l'alternance de cycles de congélation-réchauffement du tissu. Le principe physiologique selon lequel la cryothérapie provoque la destruction cellulaire est basé sur l'effet Joule-Thomson. Des cryosondes sont positionnées au niveau du parenchyme prostatique, sous contrôle échographique et par voie transpérinéale. L'objectif sera d'atteindre localement des températures $< -40^{\circ}\text{C}$. A proximité des cryosondes les températures extrêmes vont déclencher la mort cellulaire. Plus à distance, la formation de microthromboses vasculaires, à l'origine d'une interruption du flux sanguin éliminant les sources d'oxygénation et de nutrition des tissus cibles, provoque la dénaturation des protéines et l'apparition d'une nécrose ischémique.

7.5.2.3. Résultats oncologiques

En 2015, Elshafei et al. ont montré dans une étude rétrospective de la Cryo On-Line Database de 2242 patients hormono-naïfs, composée de 21,1% 36,7% et 42,2% de risque faible, intermédiaire et élevé, une survie sans récurrence biologique (critères de Phoenix) à 5 ans respectivement de 82,6%, 71,1%, et 57,8%

(240). Levy et al. en 2009 ont rapporté dans une étude rétrospective à partir de la Cryo On-Line Database, les résultats de 2427 patients (241). Le taux d'échec (Phoenix) était respectivement de 29,6%, 38% et 74,8% selon le risque. Ramsay et al. dans une revue portant sur 3995 patients répartis en 19 études, notaient que si le taux de survie sans récurrence biologique à 1 an était inférieur après la cryothérapie comparativement à la chirurgie ou à l'irradiation, aucune différence significative n'était retrouvée à plus long terme (237).

7.5.2.4. Morbidité

Le taux de complications a diminué significativement avec les améliorations techniques. La dysfonction érectile est la complication la plus fréquente après cryothérapie avec des taux d'impuissance allant jusqu'à 90%, ce qui n'encourage pas à proposer cette technique aux patients qui souhaitent une préservation de leur sexualité (242). L'incontinence urinaire varie selon les séries de 1 à 8% et l'obstruction de 4 à 10%. Le risque de fistule prostatorectale, complication la plus redoutée, est devenu exceptionnel avec des taux < 1%.

7.5.3. Laser

7.5.3.1. Techniques

Il existe deux techniques de traitement par laser : – La photothérapie dynamique (Vascular-targeted photodynamic therapy (VTP)) qui utilise un laser d'une longueur d'onde de 753 nm et un agent photosensibilisant excité par la lumière pour produire une nécrose locale. – Le laser interstitiel (Focal Laser Ablation (FLA)) qui utilise un laser-diode d'une longueur d'onde de 980 nm, pour réaliser la destruction thermique des tissus.

7.5.3.2. Photothérapie dynamique

7.5.3.2.1. Résultats oncologiques

Une revue de la littérature de Kleinclauss et al a identifié environ 400 patients traités focalement dans des études de phase II-III, avec des taux de biopsies négatives post-traitement variant de 50 à 70% (243). Cette technique n'est actuellement pas disponible en France.

7.5.3.2.2. Morbidité

Les complications décrites sont principalement un syndrome obstructif temporaire dans environ 30% des cas, un taux de rétention aiguë d'urines de 10%, des troubles de l'érection de 16% et l'absence de fistule prostatorectale.

7.5.3.3. Laser interstitiel

Peu de données sont disponibles. Une synthèse selon la méthode DELPHI confirme sa faisabilité, une faible toxicité et une utilisation préférentielle dans le traitement focal (244). Il ne doit être utilisé que dans le cadre de la recherche clinique.

7.5.4. Électroporation irréversible

7.5.4.1. Technique

L'électroporation irréversible est une technique d'ablation tissulaire athermique qui utilise les impulsions d'un courant électrique continu à haut voltage et de faible énergie pour provoquer l'ouverture de pores transmembranaires et déclencher la mort cellulaire (245). Cette technique percutanée est pratiquée par un abord transperinéal sous contrôle échographique endorectal.

7.5.4.2. Résultats oncologiques et morbidité

Quelques séries publiées avec des effectifs très restreints décrivent des taux de récurrence de 0 à 33% et peu d'impact fonctionnel (incontinence urinaire : 0-10%, dysfonction érectile : 0-20%). La technique est utilisée en traitement total ou préférentiellement en focal (246).

7.5.5. Radiofréquence et micro-ondes

7.5.5.1. Technique

Le traitement par radiofréquences utilise la chaleur produite par des ondes radio pour générer un échauffement ablatif des tissus. Cette technique a déjà été proposée pour le traitement de l'adénome de prostate ou du cancer du rein. Les micro-ondes, dont la fréquence varie de 300 MHz à 300 GHz, vont avoir une action similaire au niveau tissulaire mais en utilisant une énergie électromagnétique.

7.5.5.2. Résultats oncologiques et morbidité

Il n'y a pas suffisamment de données pour citer des résultats.

7.5.6. Traitement focal

7.5.6.1. Rationnel

La thérapie focale est un concept récent de traitement du cancer de la prostate localisé. Les données ne sont pas encore matures sur des critères de jugement solides, pour établir des recommandations en dehors de protocoles ou d'études cliniques. Ce concept s'appuie sur : – La létalité de la tumeur index, même s'il existe un certain débat. – Les améliorations de la qualité des IRM. – Les biopsies ciblées avec

fusion d'images permettant de mieux localiser et caractériser la tumeur index (247, 248). Les critères d'éligibilité varient selon les équipes et les critères d'évaluation ne sont pas clairement identifiés. Dans les différents essais en cours, l'espérance de vie doit être supérieure à 10 ans (sans âge minimum), le PSA généralement retenu est inférieur à 15, le score ISUP < 3 et le TNM T1-T2, N0, M0 (249). Une réunion de consensus souligne la place primordiale de l'IRM pour la sélection des patients (250). La lésion index doit être traitée et le choix de la technique sera fonction de l'expérience de l'opérateur, et de la localisation de la lésion index. Certaines localisations comme l'apex semblent contre indiquer certaines techniques (HIFU notamment). L'hémi-ablation est une option intéressante en première intention et le traitement de rattrapage après échec de traitement focal est possible (251-253).

7.5.6.2. Technique

Parmi les sources d'énergies utilisées pour la thérapie focale, les mieux évaluées sont l'HIFU, la cryothérapie et la photothérapie dynamique, comparées à la curiethérapie, l'électroporation irréversible, le laser interstitiel, les micro-ondes et la radiofréquence.

7.5.6.3. Résultats oncologiques et fonctionnels

La thérapie focale ne peut faire l'objet de recommandations compte-tenu de l'absence de résultats oncologiques publiés à long terme (254). Néanmoins, trois techniques méritent d'être détaillées.

7.5.6.3.1. HIFU

Une étude prospective analyse les données de 111 patients à risque faible ou intermédiaire et traités par une hémi-ablation (255). Le suivi était de 30,4 mois. Les lésions de l'apex étaient un critère d'exclusion. Les biopsies de contrôle entre 6 et 12 mois étaient négatives dans 67% des cas, positives dans le lobe non traité dans 19% des cas, dans le lobe traité dans 12% des cas et dans les 2 lobes dans 2% des cas. Au total, 12 traitements radicaux de rattrapage (prostatectomie ou radiothérapie) et 11 retraitements par HIFU unilatéral ou total ont été effectués. Une étude rétrospective portant sur 1032 patients (19,7% de score ISUP 1, 63,4% ISUP 2, 15,4% ISUP 3 et 1,6% ISUP 4) rapporte un taux de survie sans récurrence significative (définie par l'absence de score ISUP 2 sur les biopsies de suivi) égal à 84%, 64% et 54% à 24, 60 et 96 mois de suivi. Dans ces délais, les taux de survie sans traitement de rattrapage étaient respectivement de 85, 59 et 46%. Les résultats étaient moins bons pour les patients ISUP 3 (256). Par ailleurs, sur le plan fonctionnel, les patients traités par HIFU focal étaient continents dans 98% des cas, avaient des troubles obstructifs dans 9,6% et une dysfonction érectile dans 12,8% (257).

7.5.6.3.2. Cryothérapie

La principale publication est celle de Ward et al avec 1160 patients (75% de faible risque) (258). Parmi les patients (14%) ayant des biopsies de suivi, 26% avaient une récurrence. 98,4% étaient sans protection, 58,1% ont conservé leurs érections, 1 fistule était décrite. L'analyse de la littérature montre une grande hétérogénéité des séries essentiellement rétrospectives.

7.5.6.3.3. Laser VTP (photothérapie dynamique)

Une étude randomisée portant sur 413 patients a comparé le laser VTP à la surveillance active (259). Avec un suivi de 24 mois, les sujets inclus étaient à faible risque et risque intermédiaire favorable. Le taux de biopsies négatives à 24 mois était de 49% vs 14% (SA) et une progression a été observée dans 28% vs 58%, en faveur du traitement focal. Un traitement radical a été nécessaire dans 6% vs 29% des cas. Concernant l'électroporation, les radiofréquences, le laser ablatif, les microondes et la curiethérapie : les résultats rapportés reposent sur de petites séries et il est difficile de conclure. La chirurgie de rattrapage, parfois plus complexe qu'une chirurgie de première intention, est faisable avec des résultats fonctionnels et oncologiques encore en cours d'évaluation (260).

7.5.6.4. Surveillance après traitement focal

Le PSA après traitement focal est d'interprétation difficile, d'autant plus qu'il n'existe pas de consensus sur une valeur attendue post-traitement ni de définition de la récurrence biologique. Le suivi oncologique repose essentiellement sur les biopsies pratiquées à 12 mois (zone traitée et zone non traitée), et l'IRM dont l'interprétation, parfois complexe, est préférentiellement basée sur l'étude des séquences de perfusion (249).

7.5.6.5. Place du traitement focal

L'absence de résultats oncologiques à long terme et de consensus sur les modalités de sélection, de traitement et de surveillance des patients ne permettent pas de classer le traitement focal comme un traitement de référence validé. Les patients doivent être informés du fait que le traitement focal n'est pas sans morbidité et qu'en cas de nécessité de re-traitement, les résultats peuvent être impactés par le traitement initial (261). La thérapie focale doit être considérée comme une technique en cours d'évaluation et donc proposée uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de registres prospectifs.

8. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

8.1. CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ DE FAIBLE RISQUE

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°15

La prise en charge tient compte des polypathologies associées influençant la probabilité de survie, de l'information donnée au patient, et de ses préférences. Cette information comprend une présentation des bénéfices et des risques de chaque traitement. Elle tient compte de l'âge au diagnostic (Données INSEE en 2020 : espérance de vie de 79,7 années pour les hommes), des troubles fonctionnels, des facteurs de morbidité compétitive, des diverses contre-indications et des préférences du patient. Les cancers à faible risque évolutif relèvent habituellement de la surveillance active ou en option d'un traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle) qui donnent les mêmes résultats carcinologiques à long terme (262). L'HIFU et la cryothérapie restent en cours d'évaluation, notamment dans le cadre d'un traitement focal.

Recommandation	Grade
Informer le patient de l'ensemble des effets secondaires des différents traitements dans le cadre d'une consultation d'annonce dédiée, et encourager une évaluation multidisciplinaire (urologue, oncologue radiothérapeute)	Fort
Surveillance simple de type Watchful Waiting (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options	Fort
La surveillance active est le traitement recommandé	Fort
Option : Prostatectomie totale	Fort
Option : Radiothérapie 74-80 Gy en 37-40 séances ou 60 Gy en 20 séances	Fort
Option : Curiethérapie	Fort
Option : Radiothérapie stéréotaxique 35-40 Gy en 5 séances (Absence de données à long terme)	Faible
Cryothérapie et HIFU uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	Fort
Traitement focal uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	Fort
Traitement hormonal : non recommandé	Fort

Tableau 15. Recommandations Traitement cancer de la prostate localisé à faible risque.

8.2. CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ DE RISQUE INTERMÉDIAIRE

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°16

Le groupe à risque intermédiaire est un groupe hétérogène, avec des pronostics très différents. Il a été montré que les patients du groupe intermédiaire avec un seul facteur de risque intermédiaire, ISUP 2 et moins de 50% de biopsies randomisées positives avaient un excellent pronostic, qu'ils soient traités par chirurgie ou radiothérapie (263). Ainsi, les patients à risque intermédiaire dit « favorable » ont un

pronostic se rapprochant des risques faibles, alors que ceux à risque défavorable se rapprochent des risques élevés (264).

Recommandation	Grade
Informer le patient de l'ensemble des effets secondaires des différents traitements dans le cadre d'une consultation d'annonce dédiée, et encourager une évaluation multidisciplinaire (urologue, oncologue radiothérapeute)	Fort
Surveillance simple de type Watchful Waiting (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options avec une probabilité de survie courte	Fort
Prostatectomie totale ± curage selon estimation du risque ganglionnaire	Fort
Radiothérapie 74 à 80 Gy en normofractionné ou 60vGy en 20 séances : – seule si intermédiaire favorable – ou associée à une hormonothérapie courte (6 mois) si risque intermédiaire défavorable	Fort
Radiothérapie stéréotaxique – seule si intermédiaire favorable – ou associée à une hormonothérapie courte (6 mois) si risque intermédiaire défavorable	Faible
Radiothérapie avec boost par curiethérapie (groupe intermédiaire défavorable)	Faible
Curiethérapie (groupe intermédiaire favorable)	Fort
Surveillance active pour des patients informés et sélectionnés sur des critères de faible volume tumoral, de faible pourcentage d'ISUP 2 et de faible densité	Faible

du PSA	
Cryothérapie et HIFU uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	Fort
Traitement focal uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	Fort
Traitement hormonal seul : non recommandé	Fort

Tableau 16. Recommandations Traitement cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire.

8.2.1. Surveillance active (SA)

Les principales séries de SA ne comportent qu'un nombre limité de patients avec un cancer de risque intermédiaire (265). Dans la principale série, le risque de survenue de métastases dans ce groupe comparé aux patients de bon pronostic était multiplié par 3 (266). Dans l'essai du groupe ProtecT, plus de 20% des patients étaient à risque intermédiaire ou haut risque (157). Si aucune différence n'a été observée en termes de survie spécifique à 10 ans, il existait une augmentation du risque de progression clinique ou de métastases dans le groupe surveillance. La SA dans le groupe des patients à risque intermédiaire doit se limiter à des patients sélectionnés et informés des risques à long terme. Parmi les critères de sélection, la majorité des groupes de consensus s'accordent sur un faible pourcentage de grade 4 (<10%), un nombre de biopsies positives avec ISUP 2 limité (le plus souvent 2 maximum), et un PSA <10 ng/ml. Les données d'IRM orientent également la décision thérapeutique sans pouvoir définir actuellement des critères de sélection et de suivi stricts (166).

8.2.2. HIFU, cryothérapie et thérapie focale

Les études concernant l'HIFU, la cryothérapie et la thérapie focale, quelle que soit l'énergie utilisée, dans les cancers de risque intermédiaire, correspondent à des études observationnelles ou avec un suivi limité. Elles ne permettent pas de conclure à leur efficacité oncologique à long terme. Ces techniques ne pourront donc être proposées qu'aux patients non éligibles à une chirurgie ou une radiothérapie, ou dans le cadre d'un essai ou d'un registre prospectif. Les données de l'étude comparative, prospective, de large échelle, non randomisée, HIFI sont attendues pour 2023.

8.2.3. Prostatectomie totale (PT)

La prostatectomie totale est un des traitements de référence du cancer localisé, de risque intermédiaire [306]. Les essais randomisés montrent une réduction significative de la mortalité globale et de la mortalité spécifique dans le groupe PT vs surveillance. Dans l'étude SPCG-4, avec un suivi de 29 ans, le risque de décès par cancer de la prostate était de 19,6% après prostatectomie et de 31,3% en cas de watchful waiting (186). Les principaux facteurs de risque de décès spécifique étaient les marges positives, l'extension extra-capsulaire et surtout un score ISUP ≥ 3 . Les survies globale, spécifique et sans métastase étaient respectivement de 28,1%, 80,4% et 73,4%. Dans l'étude PIVOT, une diminution du risque de décès global de 12% est observée dans le bras chirurgie (155). Concernant la technique chirurgicale, une préservation vasculo-nerveuse peut être réalisée en fonction du statut érectile préopératoire du patient, en l'absence de franchissement capsulaire sur l'IRM. De nouveaux calculateurs basés sur les données IRM et les biopsies ciblées permettent de guider la planimétrie chirurgicale. Le risque d'envahissement ganglionnaire varie de 4 à 20% dans ce groupe (129). Le curage étendu doit être réalisé en cas de risque significatif par l'évaluation du nomogramme (seuil variable selon le nomogramme utilisé).

8.2.4. Radiothérapie (RT)

La RT est un des traitements de référence des cancers de la prostate des patients du groupe intermédiaire. L'essai PROTECT, avec plus de 20% des patients présentant un stade intermédiaire au diagnostic, confirme l'équivalence à 10 ans en matière de survie spécifique entre chirurgie et irradiation de 74 Gy combinée à 6 mois d'hormonothérapie.

Un schéma de radiothérapie hypofractionnée délivrant 60 Gy en 20 séances a démontré sa non-infériorité par rapport à un schéma en 78 Gy en 39 séances. L'essai CHHIP a confirmé la non-infériorité de ce schéma combiné à une suppression androgénique courte de 6 mois (226). La radiothérapie stéréotaxique délivrant 35 à 40 Gy en 5 séances est une option thérapeutique validée (230). La survie sans rechute biochimique à 5 ans est de 92,1%. La méta-analyse de Kishan et al. a rapporté une survie sans rechute biochimique à 7 ans de 87% pour des cancers intermédiaires favorables et 74% pour des cancers intermédiaires défavorables. Deux études de phase III incluant des cancers intermédiaires ont été rapportées (267). L'étude HYPO-RT PC qui a inclus principalement des cancers intermédiaires confirme une survie sans maladie à 5 ans de 84% et une non-infériorité d'un schéma de 42,7 Gy en 7 séances par rapport à une radiothérapie conventionnelle de 78 Gy en 39 séances (229).

Une hormonothérapie courte (6 mois) a démontré un bénéfice en survie globale chez des patients porteurs d'un cancer de prostate intermédiaire quand une dose faible de 64 Gy à 70 Gy était délivrée. Dans l'essai randomisé de Boston la survie globale à 5 ans était significativement meilleure avec l'association RT-SAd (88 % vs 78 % ; $p = 0,04$) (268). Ce bénéfice n'était conservé que chez les patients sans polypathologie associée moyenne ou sévère. Le RTOG 94-08 montrait 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 (269). Le bénéfice était 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 %, $p < 0,01$). Une hormonothérapie courte (6 mois) n'a pas démontré de bénéfice en survie globale chez des patients porteurs d'un cancer de prostate

intermédiaire quand une escalade de dose de 74-80 Gy était délivrée, à l'exception du sous-groupe des cancers intermédiaires défavorables. L'étude EORTC 22991 a inclus 819 patients randomisés entre une RT seule (70, 74 ou 78 Gy) ou associée à une suppression androgénique de 6 mois (221). On note un bénéfice en survie sans récurrence clinique et en survie sans événement avec une tendance vers une amélioration de la survie sans métastases (79,3% vs 72,7%, $p=0,065$) et de la survie globale chez les patients traités à 74 Gy ou 78 Gy avec un recul de 12 ans (270). Le bénéfice de cette suppression androgénique était équivalent quelle que soit la dose d'irradiation, ce qui a été récemment confirmé par la méta-analyse MARCAP basée sur données individuelles (271-273).

L'essai RTOG 0126 qui a randomisé 1532 patients porteurs d'un cancer de prostate à risque intermédiaire entre une radiothérapie 70,2 Gy et une escalade de dose 79,2 Gy, sans addition d'hormonothérapie, n'a pas démontré de bénéfice en survie globale (274). Par ailleurs, prolonger la durée d'hormonothérapie néoadjuvante n'a pas démontré de bénéfice en survie globale ou en termes de réduction des métastases à distance dans cette population à risque intermédiaire (273).

La durée et la séquence d'hormonothérapie recommandées sont donc de 4 à 6 mois (concomitant et adjuvant en l'absence d'irradiation pelvienne et 2 mois en néoadjuvant et concomitant lorsqu'une irradiation pelvienne est proposée). Le bénéfice de la suppression androgénique courte de 6 mois sur les rechutes biochimiques et le risque de décès par cancer à 70 Gy ou 76 Gy est supérieur à une radiothérapie exclusive de 76 Gy, avec un recul de plus de 11,3 ans (275). Néanmoins, il importe de différencier au sein du groupe intermédiaire les deux sous-groupes déjà décrits : les patients intermédiaires défavorables bénéficieraient d'une hormonothérapie associée alors que les intermédiaires favorables (1 seul facteur de risque, ISUP 2 et avec <50% de biopsies randomisées envahies) pourraient être traités par RT exclusive avec une dose minimale de 76 Gy (276). Le bénéfice de l'augmentation de dose apparaît utile en termes de rechute biochimique même en cas de suppression androgénique (221, 275). L'indication de cette suppression androgénique doit tenir compte des comorbidités cardiovasculaires associées dans une évaluation du risque compétitif. L'association radiothérapie externe et curiethérapie semble supérieure à la radiothérapie externe seule 78 Gy avec une réduction des rechutes biochimiques de moitié mais au prix d'une toxicité génito-urinaire significativement augmentée (18% de grades 3 versus 5%) (217). La curiethérapie exclusive à bas débit de dose peut être proposée aux patients du groupe intermédiaire s'ils n'ont qu'un facteur de mauvais pronostic : $PSA \leq 15$ ng/ml ou $ISUP < 3$ (277). Dans ce cas, il est impératif de disposer d'une IRM de bonne qualité ne montrant pas d'extension extra-prostatique.

8.3. CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ À HAUT RISQUE

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°17

Le groupe des tumeurs à haut risque est hétérogène. En se basant sur le nombre de facteurs défavorables ($PSA > 20$ ng/ml ; Stade clinique T3-T4 ; $ISUP \geq 4$), les survies spécifiques après chirurgie ou RT varient de 80 à 95% (278, 279). La présentation des tumeurs à haut risque a évolué. Les tumeurs à haut risque représentent 20 à 25% des nouveaux diagnostics de CaP selon la définition utilisée.

Recommandation	Grade
Informier le patient de l'ensemble des effets secondaires des différents traitements dans le cadre d'une consultation d'annonce dédiée, et encourager une évaluation multidisciplinaire (urologue, oncologue radiothérapeute)	Fort

La radio-hormonothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans	Fort
L'hormonothérapie longue (18 à 36 mois) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique, la survie sans métastase et la survie globale	Fort
Une hormonothérapie de 12 à 18 mois peut être proposée en cas de radiothérapie externe avec un complément en curiethérapie	Fort
Une irradiation pelvienne est recommandée	Faible
La prostatectomie totale peut être proposée dans la prise en charge du cancer de haut risque ou localement avancé. Le patient doit être informé de la possibilité d'une approche multimodale.	Fort
Une radio-hormonothérapie longue avec boost par curiethérapie peut être proposée	Faible
L'hormonothérapie seule est inférieure à la radio-hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans polypathologie sévère associée	Fort
En cas de maladie à très haut risque non métastatique (définie par la présence d'au moins deux critères parmi les suivants : ISUP 4-5, PSA >40, stade T3-4) et traitée par radio-hormonothérapie longue, l'ajout de 2 ans d'acétate d'abiratéron améliore la survie globale et sans métastase	Fort
La cryothérapie, l'HIFU, le traitement focal ne sont pas recommandés	Fort

Tableau 17. Recommandations Traitement cancer de la prostate localisé à haut risque.

8.3.1. Radio-hormonothérapie longue

Si le traitement local est la radiothérapie (RT), il est impératif d'y associer une hormonothérapie pour les tumeurs localement avancées (T3-T4). La radio-hormonothérapie 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 % ($p = 0,0043$) (280, 281).

La radio-hormonothérapie est supérieure à l'hormonothérapie seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la survie globale (282, 283). L'adjonction d'un traitement local est nécessaire pour optimiser la prise en charge de ces tumeurs localement avancées sans métastases à distance.

L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique 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 hormonothérapie longue (2 ans) améliore la survie sans métastase et la survie spécifique par rapport à une SAd de 4 mois même en cas de doses d'irradiation ≥ 74 Gy (222, 284). Une méta-analyse de 12 essais randomisés, faite sur données individuelles patient a confirmé le bénéfice de l'hormonothérapie, principalement lorsqu'elle était proposée en adjuvant, associée à la RT avec une réduction du risque de métastases de 17% (suivi médian 11,4 ans), quelle que soit la dose de RT (272).

L'essai canadien PCS IV a comparé 18 mois versus 36 mois et n'a pas trouvé de différence significative pour tous les critères de jugement évalués, hormis les rechutes biochimiques qui étaient significativement plus élevées dans le bras 18 mois (31% vs 25%) mais les doses de radiothérapie étaient faibles dans les 2 bras (70 Gy) (285). L'essai ASCENDE RT a comparé une radiothérapie avec escalade de dose de 78 Gy à une radiothérapie en association avec un complément en curiethérapie. Les patients recevaient une hormonothérapie de 12 mois. Une prolongation de la durée d'hormonothérapie à 18 mois voir 28 mois est recommandée pour des formes à haut risque en association avec une radiothérapie exclusive avec escalade de dose, alors que 12 à 18 mois peuvent suffire en cas d'escalade de dose combinant un complément de curiethérapie. Une étude récente a confirmé des durées d'hormonothérapie optimales en fonction de la dose de radiothérapie : 18 mois avec une radiothérapie combinée à un complément par curiethérapie et > 18 mois avec une radiothérapie exclusive avec escalade de dose (273).

Le nombre de facteurs de risques et/ou les comorbidités associées peuvent faire discuter le choix de la durée optimale entre 18 et 36 mois.

Dans le cadre des essais randomisés comparant la radiothérapie à la radio-hormonothérapie, une irradiation pelvienne était systématique avec une dose délivrée à la prostate de 70 Gy, mais le bénéfice réel de cette irradiation pelvienne reste discuté. L'essai monocentrique POP-RT a cependant démontré sur une petite série son bénéfice en termes de survie sans métastases chez des patients présentant un risque ganglionnaire $> 20\%$ selon le score de Roach (232). Les résultats à long terme de l'essai RTOG 94-13 semblent démontrer l'importance de la séquence d'initiation de l'hormonothérapie en fonction des volumes d'irradiation (286). En cas d'irradiation pelvienne, la survie sans progression était améliorée quand le traitement hormonal était initié 2 mois avant le début de la radiothérapie, alors qu'en l'absence

d'irradiation pelvienne, une hormonothérapie néoadjuvante semble délétère et doit être prescrite préférentiellement en concomitant et en adjuvant. Une méta-analyse a confirmé ces données chez les patients traités sans irradiation pelvienne avec un bénéfice en survie sans métastases quand l'hormonothérapie est adjuvante (287).

8.3.2. Prostatectomie totale (PT) + curage ganglionnaire étendu

La PT peut être réalisée chez des patients sélectionnés, porteurs d'un cancer de la prostate à haut risque dont le bilan d'extension est négatif. En cas de facteurs pathologiques défavorables sur la pièce opératoire, elle doit être envisagée dans le cadre d'un traitement multimodal. Le patient doit être prévenu de cette possibilité en pré-opératoire. Les résultats carcinologiques de la PT pour les maladies à haut risque sont hétérogènes et d'interprétation difficile en raison des multiples définitions utilisées et de l'association variable à un traitement adjuvant ou de rattrapage. Le taux de pT2 est élevé (35-44%) dans les séries récentes. La survie spécifique à 10 ans varie de 85 à 98%. Il n'existe pas d'étude randomisée comparant la PT à la radiothérapie ou la radio-hormonothérapie. Plusieurs séries rétrospectives comparatives et une méta-analyse ont suggéré que la PT serait au moins équivalente à la radio hormonothérapie, et pourrait offrir un avantage en survie spécifique par rapport à la radiothérapie (288-290). À l'inverse une équivalence voire une supériorité de la combinaison RT/curiethérapie/hormonothérapie sur la chirurgie a été montrée sur d'autres séries plus récentes (227, 291). Ces études sont grevées par de nombreux biais, et ne permettent pas de conclure sur la supériorité d'une approche sur l'autre. Un essai randomisé (SPCG-15) est en cours, comparant chirurgie et radio-hormonothérapie dans les cancers à haut risque. Un curage ganglionnaire étendu et une ablation large de la prostate doivent être réalisés. L'objectif de la chirurgie est une exérèse en marges saines. La planimétrie chirurgicale peut être adaptée dans des cas sélectionnés, afin de proposer une préservation nerveuse unilatérale (194). Il n'y a actuellement pas de bénéfice démontré à l'ajout d'un traitement systémique en néoadjuvant ou en adjuvant à la prostatectomie totale (en l'absence d'atteinte ganglionnaire). La suppression androgénique classique n'a pas montré d'impact oncologique fort, hormis une réduction des marges chirurgicales. Des essais sont en cours pour étudier l'impact des hormonothérapies de nouvelle génération (essai PROTEUS notamment).

8.3.3. Place de la chimiothérapie

Celle-ci a été essentiellement évaluée en association avec la radio-hormonothérapie.

– L'essai GETUG12 a comparé une hormonothérapie longue (3 ans) seule ou associée à 4 cycles de docétaxel/estramustine (292). Les patients pouvaient être opérés, mais seuls 5% des patients ont eu une prostatectomie totale. Avec un recul de 8 ans, la survie sans récurrence biologique est meilleure dans le groupe avec chimiothérapie (62 vs 50%, $p=0.017$) mais sans avantages publiés sur la survie sans métastases ni la survie globale.

– L’essai STAMPEDE est une étude randomisée, multi-bras, multi-étapes qui incluait des patients métastatiques mais aussi à haut risque (293). Ceux-ci devaient avoir au moins deux des caractéristiques suivantes : cT3-T4, score ISUP ≥ 4 et PSA ≥ 40 ng/ml. Dans le bras évaluant le docétaxel en adjuvant, dans le sous-groupe des patients non métastatiques (1145 patients dont 62% ont reçu une irradiation), la chimiothérapie améliore la survie sans récurrence biologique (HR : 0,6 ; $p=0.0002$), sans améliorer les autres paramètres.

– L’essai NRG/RTOG0521 a évalué, en combinaison avec une hormonothérapie longue (2 ans) et une irradiation (72.0 à 75.6 Gy), un traitement adjuvant par docétaxel (294). Chez 563 patients à haut risque, le docétaxel améliore la survie globale (à 6 ans, 86.0% vs 80.6% ; avec un test du log-rank unilatéral, $p=0.034$). Cependant, il y avait plus de décès intercurrents dans le bras sans docétaxel (36 vs 21) sans bénéfice sur la survie spécifique. La survie sans récurrence biologique est similaire dans les deux bras, et il existe une légère amélioration du taux de métastases à 6 ans (14% vs 9,1% ; $p=0,044$), suggérant un simple retard à l’apparition des métastases. Ces diverses considérations méthodologiques ne permettent pas de conclure définitivement sur l’intérêt du docétaxel adjuvant.

L’essai CALGB 90203 Alliance a évalué l’intérêt d’une chimiothérapie par docétaxel associée à la suppression androgénique, en situation néoadjuvante à la chirurgie (295). Malgré un bénéfice significatif en termes de survie globale et sans métastases, le critère de jugement principal (survie sans récurrence à 3 ans) n’était pas atteint, rendant cet essai négatif. Récemment, une méta-analyse des différents essais randomisés a souligné le bénéfice de l’association suppression androgénique et docétaxel au traitement local, pour les maladies à haut risque, avec des HR à 0,82 pour la survie globale et sans métastase, et 0,68 pour la survie spécifique (296). La toxicité importante du docétaxel limite cependant l’utilisation de ce régime en pratique clinique. La chimiothérapie n’est donc pas indiquée en routine.

8.3.4. Hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG)

La récente publication de l’essai STAMPEDE, qui est en fait une méta-analyse sur données individuelles de deux essais randomisés, a montré l’intérêt de l’ajout pendant 2 ans de l’acétate d’abiratéron, chez des patients à haut risque non métastatique recevant une suppression androgénique (297). Il est important de noter que les patients inclus devaient avoir au moins deux critères de haut risque parmi un stade T3-T4 défini en IRM, un PSA >40 ng/ml, un ISUP 4-5, ou avoir une maladie cN1 (39% de la population globale) sur un bilan d’imagerie conventionnelle. Au total, 85% de ces patients ont reçu une RT prostatique. Dans l’ensemble de cette population d’étude, l’ajout d’abiratéron (avec ou sans enzalutamide) permettait d’améliorer significativement la survie globale (HR 0,60 ; 0,48-0,73) et la survie sans métastases (HR 0,53 ; 0,44-0,64). Les bénéfices en survie spécifique et sans progression étaient également significatifs ($p<0.001$) en faisant un nouveau standard dans cette population. Les résultats des 2 essais de phase III ATLAS et ENZARAD sont attendus pour confirmer la place d’une HTNG en combinaison à une radio-hormonothérapie avec escalade de dose chez des patients à haut risque. Le bénéfice de cette combinaison chez des patients ayant une TEP/TDM négative au diagnostic reste également à démontrer.

8.3.5. Suppression androgénique isolée

L'hormonothérapie seule est inférieure à la radio-hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans polypathologie sévère associée (282, 283, 298). La suppression androgénique en monothérapie ne doit être proposée qu'en dernier recours chez des patients non éligibles à une radiothérapie avec des polypathologies sévères.

8.4. TRAITEMENT DES PATIENTS CN1 M0

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°18

Plusieurs séries récentes ont montré le bénéfice du traitement local dans cette situation : PT +/- associée à la suppression androgénique et radio-hormonothérapie (299-301). Ce bénéfice de l'ajout d'un traitement local a été évalué dans diverses études rétrospectives, résumées dans une revue systématique (299). Ces études montrent un bénéfice en survie globale et en survie spécifique de l'association d'une suppression androgénique à un traitement local (RT ou PT) avec des HR variant de 0.30 à 0.70 selon les études. C'est en particulier le cas de l'étude STAMPEDE (302). Pour les patients non métastatiques incluant les patients cN1 M0, le choix était laissé au clinicien de proposer ou non une irradiation prostatique avec ou sans irradiation pelvienne. Les deux groupes étaient comparables. La survie sans récurrence à 2 ans était de 89% dans le groupe irradié contre 64% sans irradiation (HR : 0,35, IC : 0,19-0,65). Il s'agit d'une analyse rétrospective, mais au sein d'une étude prospective. Le bénéfice de la PT chez les patients cN1 a ensuite été évalué dans une autre étude rétrospective qui a confirmé le bénéfice en survie pour les patients opérés (303). Le type de traitement local (PR versus RT) ne semble pas influencer les résultats oncologiques.

Sur la base de ces études, un traitement local est recommandé chez les patients atteints de la maladie cN1 au moment du diagnostic. C'est en particulier le cas si l'atteinte ganglionnaire n'est détectée que sur la TEP/TDM. En cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire pendant la chirurgie, la PT doit être poursuivie. Le curage étendu reste la référence dans cette situation.

L'étude STAMPEDE a évalué l'ajout de docétaxel et d'abiratéron, dans une sous-population non métastatique, incluant à la fois les patients cN0 et cN1 (293, 304). L'acétate d'abiratéron a été associée chez ces patients cN0/1 M0 à une amélioration non significative de la survie globale avec des données de survie encore immatures. L'ajout de docétaxel, et/ou d'acide zolédronique n'a procuré en revanche aucun avantage en matière de survie globale chez ces patients non métastatiques traités par suppression androgénique. On doit rappeler néanmoins que la dernière publication de STAMPEDE a démontré un bénéfice en survie globale à l'ajout de l'acétate d'abiratéron chez les cN1 diagnostiqués sur un scanner ou une IRM, niveau de preuve le plus élevé dans cette population (voir paragraphe ci-dessus) (297).

Recommandation	Grade
Un traitement local doit être proposé en cas de maladie cN1 M0 (chirurgie ou radio-hormonothérapie) selon les modalités décrites pour le traitement du cancer localisé à haut risque	Faible
En cas de maladie de stade cN1 M0 et traitée par radio-hormonothérapie longue, l'ajout de 2 ans d'acétate d'abiratéron améliore la survie globale et sans métastase	Fort

Tableau 18. Recommandations Traitement des cancers de la prostate cN1 M0.

9. SUIVI, TRAITEMENTS ADJUVANTS ET DE RATTRAPAGE APRÈS TRAITEMENT LOCAL

9.1. MODALITÉS DE SUIVI, DÉFINITION ET BILAN DE LA RÉCIDIVE BIOLOGIQUE (RB) APRÈS TRAITEMENT LOCAL

9.1.1. Modalités de suivi après traitement local

Le suivi après traitement local a pour but de vérifier l'absence de récurrence et d'évaluer la tolérance au traitement. En cas de récurrence, il permet de discuter l'intérêt d'un traitement complémentaire. La mesure du PSA et le toucher rectal sont les examens de première intention. Un premier dosage du PSA total est recommandé dans les 3 mois après l'intervention. S'il est indétectable, des contrôles ultérieurs sont recommandés tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans. Après PT, le PSA devient indétectable en 6 semaines, sa demi-vie étant de 3,15 jours. Il n'y a pas d'indication à réaliser de manière systématique une imagerie après PT ou RT, en dehors d'une récurrence biochimique ou clinique suivant le traitement local.

9.1.2. Définition de l'échec biologique après traitement local

L'échec biologique est défini soit par la récurrence biologique (RB), soit par la persistance d'un PSA détectable après l'intervention (305). Les différentes définitions de RB varient selon le traitement initial et sont illustrées dans le **Tableau 18**.

Tableau 18. Définitions de la récurrence biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate.

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

9.1.3. Bilan d'extension lors de la récurrence biologique après traitement local

Le délai de la récurrence et le temps de doublement du PSA (PSADT) après traitement local ont une valeur prédictive du site de la récurrence (locorégionale ou métastatique) et pronostique de la survie et de la réponse aux traitements complémentaires. Un PSADT < 10 mois est corrélé à un risque élevé de récurrence métastatique et de mortalité dans les 10 ans (306). Les caractéristiques anatomopathologiques post PT et biologiques en faveur d'une récurrence locale sont : un score ISUP < 3, une rechute biochimique apparaissant après un délai > 12 mois et un PSADT > 10 mois. Dans les autres cas, la récurrence est en faveur d'une récurrence métastatique (307).

Recommandation	Grade
Après prostatectomie totale, si les résultats de l'examen sont susceptibles de modifier la décision thérapeutique : – Si PSA < 1ng/ml, pas d'imagerie ou TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA – Si PSA > 1ng/ml, TEP/TDM à la fluorocholine, la [¹⁸F]fluciclovine ou aux ligands radiomarqués du PSMA	Fort
Après radiothérapie, si les résultats de l'examen sont susceptibles de modifier la décision thérapeutique : – TEP/TDM à la fluorocholine, la [¹⁸F]fluciclovine ou aux ligands radiomarqués du PSMA – IRM en cas de suspicion de récurrence locale isolée accessible à un traitement de rattrapage	Fort

Tableau 19. Bilan d'imagerie à réaliser en cas de récurrence biologique après traitement local

Après chirurgie, la TEP/TDM (FCH ou ligand radiomarqué du 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 précoce par radiothérapie est envisagé. La place de l'IRM pelvienne dans cette indication est à discuter au cas par cas en utilisant les critères « Prostate Imaging for Recurrence Reporting » (PI-RR) (308).

Après radiothérapie, l'IRM prostatique est l'examen de référence pour la détection d'une récurrence locale si le patient est candidat à un traitement de rattrapage. La caractérisation en IRM d'une rechute doit s'appuyer sur le score « Prostate Imaging for Recurrence Reporting » (PI-RR) (308) ; le PI-RADS n'étant pas applicable ; un score de suspicion (LIKERT de 1 à 5) doit être donné en cas de lésion suspecte pour adapter le schéma de biopsies (biopsies systématiques ± ciblées) (309). Un délai de 2 ans entre une radiothérapie ou une curiethérapie est à respecter avant de réaliser des biopsies prostatiques. La positivité de biopsies prostatiques avant ce délai n'est pas un facteur pronostique péjoratif, sachant que la réponse tumorale à l'irradiation peut s'effectuer sur plusieurs années (310). La TEP/TDM (1FFCH ou avec un ligand radiomarqué du PSMA) est l'examen de référence pour la détection des récurrences

ganglionnaires et métastatiques. Les performances diagnostiques de ces deux ligands, ainsi que leur impact sur la décision thérapeutique, sont illustrés dans le **Tableau 19**.

Tableau 19. Performance diagnostique comparative du TEP avec un ligand radiomarqué du PSMA (PSMA-11) et avec fluorocholine (FCH) pour la stadification initiale des CaP à haut risques et à la récurrence. Se : sensibilité Spe : spécificité

PSMA-11		Stadification initiale	Récurrence
Population		Haut risque	Tous PSA
Se	Patient	85%	70-73%
	N	83% (pelvis)	88-100%
	Os	92%	88-95%
Sp	Patient	98%	57-70%
	N	99% (pelvis)	98-100%
	Os	99%	92-95%
Impact sur la décision		28%	68%
FCH			
Population		Haut risque	Tous PSA
Se	N: 45-100%		N: 40%
	M: 85-91%		Os: 57%
Sp	N: 95-98%		N: 96%
	M: 91-96%		Os: 98%
Impact sur la décision		7%	39%

Le taux de positivité de la TEP/TDM à la FCH en situation de récurrence biologique du cancer de la prostate est d'environ 54% et augmente avec la valeur du PSA au moment de l'examen (311)(312)(313). En cas de

récidive après prostatectomie, la TEP/TDM à la FCH est à réserver à la RB avec PSA > 1ng/ml (314). En cas de PSA <2ng/ml, un temps de doublement court du PSA améliore la sensibilité de l'examen. En cas de récidive après traitement curatif non chirurgical, la TEP/TDM à la FCH peut être proposée en cas de projet de rattrapage en intention curative. Le taux de positivité de la TEP/TDM [68Ga]Ga-PSMA-11 (PSMA-11) en situation de récidive sont de 76%, variant aussi en fonction de la valeur de PSA (315). Les sensibilité et spécificité globales de la TEP/TDM au [68Ga]Ga-PSMA-11 en situation de récidive biologique sont de 88-90% et 98-100% respectivement pour la détection des métastases ganglionnaires pelviennes, 88% et 92-95% pour la détection des métastases osseuses (316). L'étude intermédiaire de l'essai NCT02899312 a analysé les performances d'un radioligand du PSMA radiomarké au fluor-18, le [18F]DCFPyl. Elle confirme l'innocuité de ce ligand et son taux important de détection des sites de rechute (60% si PSA < 0,5ng/ml et 78% si PSA < 1 ng/ml) et responsable d'une modification de l'intention de traitement chez 2/3 des patients (317). L'essai français prospectif multicentrique cross over ABX-CT-301 (NCT04102553), non encore publié, a retrouvé une supériorité de la TEP/TDM au ligand [18F]PSMA-1007 par rapport à la TEP/TDM à la FCH dans la récidive biologique, et permis l'obtention d'une AMM en France pour le [18F]PSMA-1007 dans cette indication en décembre 2021. Une TEP/TDM aux ligands radiomarkés du PSMA peut être proposée en bilan d'extension de la récidive du cancer de la prostate après prostatectomie dès une valeur de PSA à 0.2 ng/ml si les résultats de l'examen sont susceptibles de modifier la prise en charge, et sans que le délai de réalisation de l'examen retarde la prise en charge. En cas de récidive après traitement curatif non chirurgical, la TEP/TDM aux ligands radiomarkés du PSMA peut être proposée en cas de projet de sauvetage curatif. La [18F]fuciclovine est un radiotraceur récent approuvé par la FDA qui a également obtenu une AMM française dans la rechute biologique du cancer de la prostate. Ses sensibilité et spécificité sont de 91% et 40% toutes valeurs de PSA confondues, pour un impact rapporté sur la décision thérapeutique de 63% (318).

La [18F]fuciclovine a été rapporté comme améliorant la survie sans récidive des patients quand elle guidait la radiothérapie de sauvetage en cas de récidive post prostatectomie (319). Toutefois, ce radiotraceur n'a pas montré de supériorité par rapport au PSMA-11 (320).

9.2. TRAITEMENTS ADJUVANTS À LA PROSTATECTOMIE TOTALE (PT)

TABEAU DES RECOMMANDATIONS N°20

Situation clinique	Recommandation	Grade
pT3 et/ou R1/pN0	Information du patient sur le risque de récidive	Fort
	Surveillance biologique rapprochée	Fort
	Radiothérapie de rattrapage précoce en cas de récidive biologique	Fort
	Pas d'indication à une hormonothérapie adjuvante	Fort

pN1	Hormonothérapie adjuvante	
	Radiothérapie pelvienne associée à l'hormonothérapie à discuter selon les marges chirurgicales, l'importance de l'atteinte ganglionnaire, l'ISUP, les marges et l'extension extra-prostatique	Faible
	Surveillance si faible envahissement ganglionnaire et PSA post-opératoire indétectable, avec traitement de rattrapage précoce en cas d'évolutivité biologique	Faible

Tableau 20. Traitements adjuvants après chirurgie.

9.2.1. Radiothérapie (RT)

Les études prospectives randomisées du SWOG 8794, de l'EORTC 22911 et de l'ARO 96-02 – AP 09/95 ont évalué l'intérêt de la RT adjuvante à la PT (321-323). Ces 3 études ont conclu à l'efficacité de cette RT pour les tumeurs pT3 ou pTxR1, avec un bénéfice en termes de survie sans progression biologique, avec un gain d'environ 20 %. Seul le SWOG 8794 a montré, pour les tumeurs pT3 N0 M0, une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase (46 % vs 38 %) et de la survie globale (47 % vs 37 %) (322). Cet essai incluait un nombre important (53%) de patients avec un PSA détectable après chirurgie, constituant un biais dans la stratégie adjuvante, ces patients étant plutôt traités par une radiothérapie de rattrapage immédiate. La RT adjuvante engendre une toxicité urinaire de grade 3-4 dans moins de 3,5 % des cas, d'autant plus que le retour à la continence est acquis (Avis d'experts). Le bras contrôle, sans radiothérapie, de ces essais était laissé libre et l'on ignore si la radiothérapie de rattrapage était faite précocement ou même réalisée. La place de la RT adjuvante par rapport à une radiothérapie différée précoce à la récurrence biologique restait donc à définir. Trois essais récents ont comparé une RT adjuvante (PSA indétectable après PT) à une RT différée délivrée précocement au moment de la rechute biologique : l'essai anglais RADICALS-RT, l'essai français GETUG-AFU 17 et l'essai australien RAVES (324-326).

L'essai RADICALS-RT a inclus 1396 patients à risque de récurrence (marges positives : 67% ou pT3 : 77% ou ISUP 3-5 : 93%). La RB était définie par un taux de PSA ≥ 0.1 ng/ml. Dans le GETUG-AFU 17, les 424 patients inclus étaient pT3 et R1. Enfin, dans l'étude RAVES, sur les 333 patients inclus, 67% avaient des marges positives, 77% un pT3 et 95% un score ISUP ≥ 2 , constituant une population à faible risque de rechute.

Une méta-analyse sur données individuelles de ces trois essais a été réalisée (ARTISTIC) permettant d'avoir un niveau de preuve élevé, du fait du nombre de patients inclus (327). Elle confirme l'absence de bénéfice de la radiothérapie adjuvante, avec même une supériorité de la RT différée en termes de survie sans événement (OR 1,12). Dans ces essais, près de 60% des patients ne présentaient pas un risque élevé de rechute après PT, et ainsi auraient pu être préservés de la RT adjuvante. Les toxicités urinaires et

sexuelles étaient significativement plus faibles dans le bras RT différée (non réalisée chez un grand nombre de patients).

Ainsi, la radiothérapie de rattrapage est le traitement de référence, devant être initiée précocement, dès le premier signe de rechute biochimique (PSA >0,2ng/ml) sans dépasser le seuil de 0,5 ng/ml ; ce seuil a été identifié comme facteur indépendant diminuant significativement la survie des patients (328). La population de patients à très haut risque était faiblement représentée dans les essais RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 et en RAVES. Ainsi seuls les patients jeunes, combinant plusieurs facteurs anatomopathologiques péjoratifs (Gleason score 8-10 et stade pT3/4), et ayant récupéré une fonction urinaire de qualité doivent être informé d'un potentiel bénéfice de l'irradiation adjuvante (329). L'apport de la génomique, prédictive et pronostique, est en cours d'évaluation (330).

En conclusion, il n'y a plus d'indication à réaliser une radiothérapie adjuvante, mais les patients à haut risque de rechute biologique après chirurgie doivent être surveillés très régulièrement. Une radiothérapie différée précoce doit être proposée dès que la RB survient (PSA $\geq$ 0.2 ng/ml). Un bénéfice à la radiothérapie adjuvante a été évoquée chez des patients ayant au moins deux facteurs pronostiques défavorables (pT3-4 et ISUP 4-5), mais ces données sont uniquement rétrospectives, et non validées dans des essais de haut niveau de preuve (329). Cette discussion doit se faire avec le patient, en parlant notamment des effets secondaires et du sur-traitement possible du traitement adjuvant.

9.2.2. Suppression androgénique

Une suppression androgénique néo-adjuvante, avant PT, n'est pas recommandée. Une méta-analyse ne montre pas d'amélioration en survie globale ou spécifique, même si le taux de marges chirurgicales positives et de franchissement capsulaire était plus faible (331). En l'absence d'atteinte ganglionnaire, aucune étude n'a montré le bénéfice d'une suppression androgénique adjuvante et celle-ci ne rentre donc pas dans la stratégie multimodale.

9.2.3. Cas particulier du pN1

Une seule étude historique, fortement biaisée, a mis en évidence une amélioration statistiquement significative des survies globale et spécifique par suppression androgénique adjuvante chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire (332). Certaines données récentes rétrospectives mettent en évidence un excellent pronostic des patients ayant seulement un ou deux ganglions envahis lors d'un curage étendu, d'autant plus que les critères anatomopathologique pT et ISUP sont favorables (333-335). Ceux-ci pourraient être simplement surveillés.

Chez les patients pN1, la RT adjuvante associée à la suppression androgénique reste discutée. Une large étude rétrospective contemporaine 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 $\geq$ 2 et pT3 ou R1, et ceux avec 3-4 ganglions positifs (336). Une méta-analyse rapporte que l'association de la suppression androgénique à la RT adjuvante améliore la survie globale et la survie spécifique de manière significative (335). 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.

9.3. PSA DÉTECTABLE APRÈS PROSTATECTOMIE TOTALE (PT)

Le PSA doit être indétectable 6 semaines après la PT. L'existence d'un PSA détectable ($\text{PSA} \geq 0.1 \text{ ng/ml}$) après chirurgie est rare (environ 5-10% des cas) (337). 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 (338). Dans la majorité des cas, cette détectabilité témoigne d'une maladie résiduelle, soit à distance, soit locale. Le taux de progression chez les patients, quel que soit le traitement de la récurrence mis en place, dépasse 70%. La décision du type de traitement de rattrapage doit être prise en fonction des paramètres anatomopathologiques (statut ganglionnaire, marges, score ISUP, stade pT), des paramètres biologiques post-opératoires (taux immédiat post-opératoire du PSA et sa vélocité), ainsi que du bilan d'imagerie métabolique (339). Au vu de l'essai du SWOG 8794, dans lequel une majorité de patients avaient un PSA détectable, une radiothérapie complémentaire doit être envisagée. Ces éléments sont corroborés dans une revue systématique de la littérature intégrant 25 études. La place de la génomique et de l'imagerie moléculaire est à définir (340). L'étude de phase II AFU-GETUG 22 permettra de statuer sur l'intérêt d'ajouter une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie en cas de PSA détectable après PT.

9.4. TRAITEMENT DE LA RÉCIDIVE BIOLOGIQUE APRÈS PROSTATECTOMIE TOTALE (PT)

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°21

Le risque de récurrence biologique après PT 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 temps de doublement du PSA, le score ISUP de la pièce opératoire et l'intervalle entre la chirurgie et la RB (307). Après PT, les options thérapeutiques en cas de récurrence locale sont : la radiothérapie associée ou non à une hormonothérapie, l'hormonothérapie continue ou intermittente, la surveillance.

Recommandation	Grade
La surveillance peut être proposée en cas de RB après prostatectomie totale et de facteurs pronostiques favorables : Temps de récurrence > 3 ans, PSA-DT > 12 mois, ISUP≤2	Faible
La radiothérapie de rattrapage (64-66 Gy) peut être proposée en cas de RB après prostatectomie totale. Elle doit être réalisée précocément.	Fort

La réalisation d'une imagerie ne doit pas différer le traitement de rattrapage	Fort

Tableau 21. Traitements de la récurrence biologique (RB) après prostatectomie totale.

9.4.1. Modalités de prise en charge En cas de RB, la prise d'une hormonothérapie associée (6 mois) à la radiothérapie peut être proposée Fort

9.4.1.1. Place et technique de la radiothérapie de rattrapage

En présence d'une rechute biologique après PT, une radiothérapie de rattrapage précoce de la loge de prostatectomie est indiquée. Les critères en faveur d'une récurrence locale sont la présence de marges positives sur la pièce opératoire, un délai entre la chirurgie et la rechute biologique > 12 mois, un PSADT > 10 mois sans envahissement ganglionnaire au curage ou envahissement des vésicules séminales et un score ISUP ≤ 2 ou image en faveur d'une récurrence à l'IRM (341).

Un essai randomisé a comparé, en cas de récurrence biologique post-opératoire (PSA entre 0,4 et 1 ng/ml), une hormonothérapie par bicalutamide suivie, en cas de progression d'analogues de la LH-RH à une radiothérapie de rattrapage (66 Gy), suivie en cas d'échec par la même hormonothérapie (342). Le critère de jugement principal était le temps jusqu'à résistance au bicalutamide. L'essai est positif : le délai jusqu'à résistance au bicalutamide est de 8,6 ans dans le bras radiothérapie contre 5,6 ans dans le bras hormonothérapie seule ($p=0,001$; test unilatéral). Il n'y a aucun bénéfice en survie sans récurrence clinique ou en survie globale. Il s'agit du seul essai prospectif évaluant la radiothérapie de rattrapage : il montre une efficacité de la radiothérapie de rattrapage, mais le critère de jugement reste discutable. Les études rétrospectives sont discordantes. Une revue générale montre que 3 des 4 études ayant la puissance nécessaire mettent en évidence un bénéfice en survie globale en faveur de la radiothérapie de rattrapage (307).

Il est recommandé de délivrer la dose de 66 Gy à la loge de prostatectomie en fractionnement conventionnel ; l'irradiation doit être réalisée en modulation d'intensité guidée par l'image.

Deux essais randomisés n'ont pas démontré de bénéfice à l'escalade de dose au-delà de 64-66 Gy ; une toxicité pelvienne plus importante était retrouvée dans les bras escalade de dose de ces études (343, 344). L'hypofractionnement n'est pas encore validé dans ce contexte, et il est potentiellement source de complications urinaires plus fréquentes. La place de l'irradiation ganglionnaire reste à définir car son bénéfice en comparaison avec une hormonothérapie courte de 6 mois combinée à une radiothérapie de la loge de prostatectomie semble plus limité (345). Néanmoins, l'essai randomisé SPPORT a récemment montré un bénéfice en survie sans progression, en traitant le pelvis de manière concomitante à la radiothérapie de loge.

9.4.1.2. RT de rattrapage guidée par l'imagerie moléculaire

L'intégration de l'imagerie moléculaire changerait environ 2/3 des décisions thérapeutiques en cas de radiothérapie de rattrapage (346). L'essai Emory Molecular Prostate Imaging for Radiotherapy Enhancement (EMPIRE-1) est un essai contrôlé randomisé ouvert, monocentrique, de phase II/III,

comparant l'efficacité de la radiothérapie de rattrapage dans le cadre d'une imagerie conventionnelle versus une imagerie conventionnelle plus TEP/TDM à la [18F]fluciclovine (319). Les résultats ont montré une amélioration d'environ 12% de la survie sans événement à 3 ans ($p = 0,0028$) lorsque la TEP/TDM à la [18F]fluciclovine a été utilisée pour guider la stratégie thérapeutique et la délimitation du volume cible. La toxicité rapportée en utilisant les volumes guidés par la TEP/TDM à la [18F]fluciclovine était similaire à celle du groupe contrôle. Avec l'émergence de l'imagerie moléculaire, la rechute locale isolée dans la loge de prostatectomie est un élément fréquent, retrouvée autour de 8% des cas ; l'escalade de dose n'est pas validée dans cette situation et des études prospectives sont attendues (347).

9.4.1.3. Radiothérapie + suppression androgénique

L'adjonction d'une hormonothérapie à la radiothérapie de rattrapage 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 suppression androgénique par agonistes de la LH-RH (goséréline 6 mois) (348). La survie sans métastases à 120 mois était de 75 % chez les patients affectés au groupe RT plus goséréline contre 69 % chez les patients affectés au groupe radiothérapie seule (HR 0,73, $p = 0,0339$). Tous les sous-groupes analysés bénéficient de l'hormonothérapie (349).

L'essai RTOG 9601 a randomisé une irradiation de la loge de prostatectomie (64,8 Gy) seule ou en combinaison avec une suppression androgénique par bicalutamide pendant 2 ans (350). 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 $\geq 0,6$ ng/ml au moment de l'irradiation (122). En dessous de cette valeur, non seulement le bicalutamide donné pendant 2 ans n'améliore pas la survie, mais double le risque de décès d'autres causes, en particulier cardiaque ou neurologique. Ces deux essais autorisent à proposer, pour les patients ayant des formes à haut risque (PSADT court, ISUP >3 , taux de PSA $> 0,6$ ng/ml) une hormonothérapie plutôt courte associée à l'irradiation.

L'essai SPPORT a récemment confirmé le bénéfice de l'association RT et suppression androgénique dans le contexte de PSA détectable ou en récurrence après chirurgie (345).

9.4.2. Indications en pratique

La prise en charge doit être adaptée aux critères de gravité. Certains patients pourraient être simplement surveillés (récurrence tardive après chirurgie, avec un temps de doublement du PSA long et un score ISUP 1 ou 2 sur la pièce opératoire). La RT de rattrapage ciblant la loge de prostatectomie à la dose de 66 Gy est le seul traitement ayant une intention curative dans ce contexte. Si une RT est proposée, elle doit l'être de manière précoce, dès que le taux de PSA dépasse 0,2 ng/ml (351). Elle peut également être anticipée en cas de trois élévations consécutives au-dessus du seuil de 0,1 ng/ml (328). Elle doit être associée à une hormonothérapie, en cas de rechute dite à haut risque, si le taux de PSA avant RT est de 0,5 ng/ml, ou avec un temps de doublement court (<6 mois) ou un score ISUP sur la pièce opératoire ≥ 3 (348, 352). La place des hormonothérapies de nouvelle génération dans cette indication est en évaluation.

9.5. TRAITEMENTS DE LA RÉCIDIVE LOCALE APRÈS RADIOTHÉRAPIE (RT)

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°22

Après radiothérapie externe ou curiethérapie, chez un patient en bon état général, potentiellement éligible à un second traitement local, il importe de réaliser un bilan qui comprendra une TEP/TDM à la FCH ou avec un ligand radiomarqué du PSMA, puis, si celle-ci ne met pas en évidence de lésion à distance (ganglionnaire ou métastatique), une IRM prostatique. En cas de suspicion sur l'imagerie d'une récurrence locale isolée, une confirmation histologique est requise. Les biopsies pourront être réalisées de manière systématique, ou ciblée. Les biopsies doivent être réalisées au minimum 2 ans après l'irradiation. Le score ISUP post-irradiation est souvent artificiellement surestimé et n'a pas réellement de valeur pronostique.

Recommandation	Grade
La surveillance peut être proposée en cas de RB après radiothérapie et de facteurs pronostiques favorables	Faible
Après information des effets secondaires, un traitement local de rattrapage peut être proposé par chirurgie, HIFU, cryothérapie, ou curiethérapie, en cas d'absence d'atteinte à distance, et en cas de récurrence intraprostatique prouvée histologiquement	Faible

Tableau 22. Traitements de la récurrence biologique (RB) après radiothérapie.

9.5.1. Prostatectomie totale (PT) de rattrapage

La PT de rattrapage est la technique historique de référence car la plus ancienne et avec un recul important. Elle expose à un risque de morbidité plus important qu'une PT sans antécédent d'irradiation. La sélection des patients et l'information est primordiale : absence de polypathologie associée, information des risques d'effets secondaires, récurrence locale confirmée par biopsies prostatiques, tumeur potentiellement curable avant la radiothérapie ou la curiethérapie (< cT3b, PSA préopératoire < 10-15 ng/ml, ISUP biopsique < 4, cN0), temps de doublement du PSA > 12 mois, survenue de la récurrence biologique au moins 2 ans après la radiothérapie ou au moins 3 ans après la curiethérapie et absence de trouble mictionnel majeur ou de trouble de la continence. La survie sans récurrence biologique de la PT de rattrapage à 5 et 10 ans varie de 47-83 et 28-53% respectivement, la survie spécifique et globale à 10 ans de 70-83% et 54-89% respectivement. Le score ISUP et la valeur du PSA avant PT de rattrapage sont les 2 facteurs prédictifs les plus robustes de survie spécifique et sans récurrence biologique (260, 353). Le taux d'incontinence urinaire varie de 21 à 91%, de plaie rectale de 2 à 9% et de sténose anastomotique de 11 à 41%.

La PT de rattrapage peut être proposée chez les patients présentant une récurrence locale après RT ou curiethérapie, en cas de maladie localisée et peu agressive, avec un risque fonctionnel accru par rapport à un traitement de 1ère intention.

9.5.2. Curiethérapie de rattrapage

La curiethérapie est réalisable après radiothérapie externe ou après curiethérapie première. Plusieurs séries rétrospectives et prospectives ont mis en évidence des taux de survie sans rechute biochimique à 5 ans compris entre 60% et 75% (354).

L'essai de phase II multicentrique RTOG 0526 a mis en évidence 14% de toxicités génito-urinaire ou gastro-intestinale de grade 3 avec un recul médian de 54 mois (355). Seul le volume de prostate recevant 140 Gy était prédictif d'une toxicité génito-urinaire ou gastro-intestinale de grade 3, témoignant de l'importance de minimiser autant que faire se peut le volume à réimplanter (traitement partiel de la glande). Avec un recul de 6,7 ans, les taux de rechutes locales et métastatiques à 10 ans sont de 5% et 19%, respectivement. Le taux de survie sans maladie à 5 ans est de 61%. Les modalités exactes de l'implantation et des contraintes de dose ne sont pas consensuelles.

9.5.3. Radiothérapie stéréotaxique de rattrapage

Quelques séries de radiothérapie stéréotaxique ont été rapportées avec des résultats préliminaires, et des modalités variables (354). Une méta-analyse soulignait l'efficacité à court terme et la bonne tolérance de la ré-irradiation en conditions stéréotaxiques, engendrant moins de toxicités urinaires ou digestives que la PT de rattrapage (356). La sélection des patients apparaît essentielle : une confirmation histologique, un bon performance status et score IPSS sont nécessaires. Cette approche est réservée aux centres expérimentés, dans le cadre d'un essai. Une étude prospective est en cours pour évaluer de manière plus précise la radiothérapie stéréotaxique (GETUG 31) (357).

9.5.4. HIFU de rattrapage

Une des plus importantes séries de 290 patients ayant eu un échec de radiothérapie (50% d'hormonothérapie avant l'HIFU), rapporte une survie spécifique et sans métastase de 80% à 7 ans. La survie sans progression était respectivement à 5 ans selon le groupe à risque initial de 45%, 31% et 21%. Un paramétrage dédié doit être utilisé pour diminuer la morbidité (358, 359).

9.5.5. Cryothérapie de rattrapage

La survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 50 à 70% dans les différentes études, avec une probabilité de réponse durable dans le temps chez 50% des patients. L'apport de la technologie de troisième génération a permis l'amélioration des résultats fonctionnels : incontinence (8-12%), rétention et obstruction sous-vésicale (4-7%), douleur pelvienne, fistule uréthro-rectale (1-3,4%) (360, 361). La cryothérapie de rattrapage est indiquée chez les patients avec peu de comorbidités, une espérance de vie > 10 ans, une maladie localisée avant traitement, un PSA <10 ng/ml et un temps de doublement lent à la récurrence. Peu d'études évaluent ce traitement.

9.5.6. Hormonothérapie de rattrapage

La suppression androgénique au contraire des autres traitements n'a pas un objectif de curabilité mais cherche à retarder une évolution défavorable de la maladie. En l'absence de métastase décelée, le bénéfice d'une hormonothérapie précoce n'est pas clairement démontré. L'essai TROG 03.06 comparait une hormonothérapie immédiate à une instauration retardée chez 293 patients en récurrence biologique après traitement local ou bien non éligibles à un traitement local (362). Il semble exister un bénéfice en survie, à la limite de la significativité en faveur de la suppression androgénique précoce (à 5 ans, 86.4% vs 91.2%, $p=0.047$) ; cependant la différence n'est plus significative si l'on s'intéresse uniquement aux patients en récurrence biologique. Une revue de la littérature conclut que le bénéfice actuel de la suppression androgénique précoce dans cette situation (RB non métastatique) reste incertain et qu'elle ne peut pas être recommandée systématiquement (363). Les patients bénéficiant le plus de la suppression androgénique sont ceux présentant une forte suspicion de récurrence métastatique (PSADT < 6-12 months ou ISUP >2 et avec une longue espérance de vie). En l'absence de métastases, une hormonothérapie pourra être proposée chez les patients ayant un temps de doublement court (≤ 12 mois). L'hormonothérapie peut être continue ou intermittente. Un essai montre que l'hormonothérapie intermittente n'est pas inférieure à l'hormonothérapie continue en survie globale et spécifique avec un avantage retrouvé dans certains domaines de qualité de vie, plutôt pour les patients avec un temps de doublement long (364).

9.6. SUIVI DES AUTRES TRAITEMENTS LOCAUX

9.6.1. Suivi post HIFU

Il n'existe pas de définition absolue de la récurrence biologique après HIFU. Deux définitions sont retrouvées dans la littérature : nadir + 2 (Phoenix) ou nadir + 1,2 (Stuttgart). La récurrence est en général définie par plusieurs critères : biologiques, cliniques, radiologiques et biopsiques. La place de l'IRM est à préciser. Les modalités de rattrapage peuvent être un re-traitement par HIFU, la RT $\pm$ hormonothérapie, la PT.

9.6.2. Suivi post cryothérapie

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

9.6.3. Suivi post traitement focal

La conférence internationale de consensus de 2014 recommande la pratique de biopsies à 12 mois, la négativité étant un critère de succès (252). L'IRM multiparamétrique est l'examen de référence. Elle est programmée systématiquement pour l'évaluation du traitement, la détection d'une récurrence, la réalisation des biopsies ciblées et la planification du traitement de rattrapage. Dans cette indication le PI-RADS n'est pas applicable, un score de suspicion (LIKERT de 1 à 5) doit être donné en cas de lésion

suspecte (365). La prise en charge des récurrences n'est pas définie, et aucune recommandation ne peut être établie.

9.7. TRAITEMENT DE LA RÉCURRENCE GANGLIONNAIRE

9.7.1. Traitement local

9.7.1.1. Indications

Un traitement de la récurrence ganglionnaire pelvienne après traitement primaire de la prostate peut s'envisager chez des patients en bon état général et ayant une espérance de vie suffisante. L'examen de référence pour s'assurer de l'absence de localisations à distance est la TEP/TDM à la FCH ou avec un ligand radiomarqué du PSMA. Plusieurs revues de la littérature et séries rétrospectives ont étudié la faisabilité et la sécurité des traitements de rattrapages pour récurrence ganglionnaire pelvienne, par radiothérapie ou curage de rattrapage (366-368). La toxicité de ces traitements est acceptable et le taux de complications est faible.

9.7.1.2. Radiothérapie pelvienne de rattrapage

Le type de radiothérapie pelvienne varie selon les études (conformationnelle, IMRT, stéréotaxique), ainsi que les régimes de fractionnement. Les aires ganglionnaires suspectes sont traitées à dose curative et une irradiation pelvienne complète à visée prophylactique est associée dans la majorité des cas à une dose moindre. Le taux de réponse du PSA varie de 13% à 75% et la survie spécifique à 3 ans est de 93% (366). En cas de rechute après traitement local, l'essai de phase II monobras Oligopelvis a évalué l'efficacité et la tolérance d'une irradiation pelvienne avec escalade de dose sur les ganglions macroscopiquement envahis en TEP/TDM à la FCH, couplée à 6 mois de suppression androgénique. A 3 ans, la survie sans progression était de 58% et la tolérance était satisfaisante (toxicités pelviennes de grades ≥ 2 de l'ordre de 12%) (369). La TEP/TDM à la FCH ou au $[^{68}\text{Ga}]\text{GaPSMA-11}$ est reconnue pour sous-estimer l'étendue des métastases ganglionnaires. Une irradiation ganglionnaire étendue, plutôt que focalisée sur les ganglions visibles sur la TEP/TDM à la FCH, apparaît plus efficace (370). L'irradiation stéréotaxique sans irradiation ganglionnaire prophylactique peut être discutée chez des patients sélectionnés ayant des facteurs pronostiques favorables pour une maladie oligométastatique (intervalle libre à la rechute > 5 ans, $\text{PSA} < 4\text{ ng/mL}$, Temps de doublement du PSA > 1 an). L'essai PEACE V – STORM trial (NCT 3569241) randomise les patients présentant une rechute ganglionnaire entre une irradiation élective pelvienne combinée à un traitement dirigé contre la métastase ganglionnaire (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) couplée à une hormonothérapie courte versus la même approche sans irradiation pelvienne élective.

9.7.1.3. Curage de rattrapage

Le curage ne doit pas être limité aux données de l'imagerie car d'autres ganglions pelviens, ne fixant pas en TEP, quel que soit le radiopharmaceutique utilisé, sont positifs dans au moins un tiers des cas. Il doit emporter les aires iliaques, communes, internes et externes. Il est élargi en cas d'adénopathies pré-sacrées. L'extension au rétropéritoine, au-dessus de la bifurcation iliaque, est discutée en raison de l'augmentation potentielle de la morbidité. Les séries rapportent en moyenne 6 ganglions positifs (1-10) sur un total moyen de 20 ganglions retirés. Les taux de réponse PSA complète ($\text{PSA} < 0.2\text{ ng/mL}$ à 2 mois) varient de 13% à 73%, avec une survie sans progression biologique à 5 ans inférieure à 25%. La survie spécifique à 8 ans est estimée à 81% (368, 371). Les facteurs pronostiques sont le score ISUP, le délai entre la chirurgie initiale et la récurrence, l'utilisation d'une hormonothérapie à la récurrence, l'importance de l'atteinte ganglionnaire visible au TEP et le taux de PSA. Un calculateur de risque a été développé pour mieux identifier les candidats au curage de rattrapage (372).

9.7.1.4. Résultats oncologiques

Après traitement ciblé de la récurrence ganglionnaire (chirurgie ou radiothérapie), la survie sans récurrence est proche de 50% environ, après un suivi de 3 ans. Ce traitement pourrait permettre de retarder le recours à la suppression androgénique (366). Aucune donnée de bénéfice en survie globale ou spécifique n'est pour l'instant disponible. Environ deux tiers des patients recevaient de façon concomitante une hormonothérapie, conduisant à une surestimation du bénéfice oncologique du traitement ciblé de la récurrence, le bénéfice étant surtout biologique sur le taux de PSA, et transitoire. La grande hétérogénéité des études en termes de critères de jugement, de sélection des patients, de définition de la progression et de traitements adjuvants, ainsi que l'absence d'études prospectives avec suivi à long terme limitent pour l'instant le niveau de preuve d'une telle attitude. Les meilleurs résultats oncologiques sont atteints parmi les patients ayant une réponse PSA complète, un faible nombre de ganglions métastatiques, l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pelvienne et un PSA pré-curage < 4 ng/ml. Le bénéfice de la combinaison curage et RT pelvienne a été suggéré, montrant un taux de survie sans récurrence à 5 ans amélioré (26% à 71%) (373). Le meilleur niveau de preuve est celui de la radiothérapie élective couplée à l'irradiation pelvienne.

9.7.2. Traitement systémique

La suppression androgénique constitue le traitement palliatif de référence, par analogie avec les études de suppression androgénique en cas de récurrence biologique et en cas de maladie métastatique. La suppression androgénique est à envisager en l'absence de possibilité de traitement ciblé de la récurrence ganglionnaire. Le moment de mise en route rejoint les indications de traitement de la maladie paucimétastatique.

Recommandation	Grade
Les critères d'inclusion sont basés sur les données du toucher rectal, le PSA, l'IRM et les données biopsiques (systématisées +/- ciblées)	Fort
Les patients avec composante intraductale ou cribriforme sur les biopsies doivent être exclus de la SA	Fort
Une IRM suivie de biopsies ciblées et systématisées doit être réalisée : • Avant les biopsies diagnostiques Avant les biopsies de contrôle	Fort
L'IRM suivie de biopsies ciblées diminue le risque de reclassification biopsique initial et le risque d'échec de la SA	Fort
La surveillance repose sur un PSA tous les 6 mois, un examen clinique annuel, une IRM tous les 1 à 2 ans selon la présence ou non de lésions visibles.	Faible

Une biopsie de contrôle est nécessaire environ 12 mois après le début de la SA	Fort
La sortie de la SA est indiquée par l'apparition d'un grade plus élevé (ISUP 2 ou plus) sur les biopsies de contrôle	Fort

Tableau 11. Recommandations Surveillance Active (SA).

9. SUIVI, TRAITEMENTS ADJUVANTS ET DE RATTRAPAGE APRÈS TRAITEMENT LOCAL

9.1. MODALITÉS DE SUIVI, DÉFINITION ET BILAN DE LA RÉCIDIVE BIOLOGIQUE (RB) APRÈS TRAITEMENT LOCAL

9.1.1. Modalités de suivi après traitement local

Le suivi après traitement local a pour but de vérifier l'absence de récurrence et d'évaluer la tolérance au traitement. En cas de récurrence, il permet de discuter l'intérêt d'un traitement complémentaire. La mesure du PSA et le toucher rectal sont les examens de première intention. Un premier dosage du PSA total est recommandé dans les 3 mois après l'intervention. S'il est indétectable, des contrôles ultérieurs sont recommandés tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans. Après PT, le PSA devient indétectable en 6 semaines, sa demi-vie étant de 3,15 jours. Il n'y a pas d'indication à réaliser de manière systématique une imagerie après PT ou RT, en dehors d'une récurrence biochimique ou clinique suivant le traitement local.

9.1.2. Définition de l'échec biologique après traitement local

L'échec biologique est défini soit par la récurrence biologique (RB), soit par la persistance d'un PSA détectable après l'intervention (305). Les différentes définitions de RB varient selon le traitement initial et sont illustrées dans le **Tableau 18**.

Tableau 18. Définitions de la récurrence biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate.

Traitement	Définition de la récurrence biologique
Prostatectomie totale	PSA > 0,2 ng/ml et ascendant confirmé par 2 dosages successifs

Radiothérapie ± hormonothérapie	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiethérapie	PSA Nadir + 2 ng/ml
HIFU	PSA Nadir + 1,2 ng/ml

9.1.3. Bilan d'extension lors de la récurrence biologique après traitement local

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°19

Le délai de la récurrence et le temps de doublement du PSA (PSADT) après traitement local ont une valeur prédictive du site de la récurrence (locorégionale ou métastatique) et pronostique de la survie et de la réponse aux traitements complémentaires. Un PSADT < 10 mois est corrélé à un risque élevé de récurrence métastatique et de mortalité dans les 10 ans (306). Les caractéristiques anatomopathologiques post PT et biologiques en faveur d'une récurrence locale sont : un score ISUP < 3, une rechute biochimique apparaissant après un délai > 12 mois et un PSADT > 10 mois. Dans les autres cas, la récurrence est en faveur d'une récurrence métastatique (307).

Recommandation	Grade
Après prostatectomie totale, si les résultats de l'examen sont susceptibles de modifier la décision thérapeutique : – Si PSA < 1ng/ml, pas d'imagerie ou TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA – Si PSA > 1ng/ml, TEP/TDM à la fluorocholine, la [¹⁸F]fluciclovine ou aux ligands radiomarqués du PSMA	Fort
Après radiothérapie, si les résultats de l'examen sont susceptibles de modifier la décision thérapeutique : – TEP/TDM à la fluorocholine, la [¹⁸F]fluciclovine ou aux ligands radiomarqués du PSMA – IRM en cas de suspicion de récurrence locale isolée accessible à un traitement de rattrapage	Fort

Tableau 19. Bilan d'imagerie à réaliser en cas de récurrence biologique après traitement local

Après chirurgie, la TEP/TDM (FCH ou ligand radiomarqué du 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

précoce par radiothérapie est envisagé. La place de l'IRM pelvienne dans cette indication est à discuter au cas par cas en utilisant les critères « Prostate Imaging for Recurrence Reporting » (PI-RR) (308).

Après radiothérapie, l'IRM prostatique est l'examen de référence pour la détection d'une récurrence locale si le patient est candidat à un traitement de rattrapage. La caractérisation en IRM d'une rechute doit s'appuyer sur le score « Prostate Imaging for Recurrence Reporting » (PI-RR) (308) ; le PI-RADS n'étant pas applicable ; un score de suspicion (LIKERT de 1 à 5) doit être donné en cas de lésion suspecte pour adapter le schéma de biopsies (biopsies systématiques ± ciblées) (309). Un délai de 2 ans entre une radiothérapie ou une curiethérapie est à respecter avant de réaliser des biopsies prostatiques. La positivité de biopsies prostatiques avant ce délai n'est pas un facteur pronostique péjoratif, sachant que la réponse tumorale à l'irradiation peut s'effectuer sur plusieurs années (310). La TEP/TDM (1FFCH ou avec un ligand radiomarqué du PSMA) est l'examen de référence pour la détection des récurrences ganglionnaires et métastatiques. Les performances diagnostiques de ces deux ligands, ainsi que leur impact sur la décision thérapeutique, sont illustrés dans le **Tableau 19**.

Tableau 19. Performance diagnostique comparative du TEP avec un ligand radiomarqué du PSMA (PSMA-11) et avec fluorocholine (FCH) pour la stadification initiale des CaP à haut risques et à la récurrence. Se : sensibilité Spe : spécificité

PSMA-11		Stadification initiale	Récurrence
Population		Haut risque	Tous PSA
Se	Patient	85%	70-73%
	N	83% (pelvis)	88-100%
	Os	92%	88-95%
Sp	Patient	98%	57-70%
	N	99% (pelvis)	98-100%
	Os	99%	92-95%
Impact sur la décision		28%	68%
FCH			
Population		Haut risque	Tous PSA
Se	N: 45-100%		N: 40%
	M: 85-91%		Os: 57%

Sp	N: 95-98% M: 91-96%	N: 96% Os: 98%

Le taux de positivité de la TEP/TDM à la FCH en situation de récurrence biologique du cancer de la prostate est d'environ 54% et augmente avec la valeur du PSA au moment de l'examen (311)(312)(313). En cas de récurrence après prostatectomie, la TEP/TDM à la FCH est à réserver à la RB avec PSA > 1ng/ml (314). En cas de PSA <2ng/ml, un temps de doublement court du PSA améliore la sensibilité de l'examen. En cas de récurrence après traitement curatif non chirurgical, la TEP/TDM à la FCH peut être proposée en cas de projet de rattrapage en intention curative. Le taux de positivité de la TEP/TDM [68Ga]Ga-PSMA-11 (PSMA-11) en situation de récurrence sont de 76%, variant aussi en fonction de la valeur de PSA (315). Les sensibilité et spécificité globales de la TEP/TDM au [68Ga]Ga-PSMA-11 en situation de récurrence biologique sont de 88-90% et 98-100% respectivement pour la détection des métastases ganglionnaires pelviennes, 88% et 92-95% pour la détection des métastases osseuses (316). L'étude intermédiaire de l'essai NCT02899312 a analysé les performances d'un radioligand du PSMA radiomarqué au fluor-18, le [18F]DCFPyl. Elle confirme l'innocuité de ce ligand et son taux important de détection des sites de rechute (60% si PSA < 0,5ng/ml et 78% si PSA < 1 ng/ml) et responsable d'une modification de l'intention de traitement chez 2/3 des patients (317). L'essai français prospectif multicentrique cross over ABX-CT-301 (NCT04102553), non encore publié, a retrouvé une supériorité de la TEP/TDM au ligand [18F]PSMA-1007 par rapport à la TEP/TDM à la FCH dans la récurrence biologique, et permis l'obtention d'une AMM en France pour le [18F]PSMA-1007 dans cette indication en décembre 2021. Une TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA peut être proposée en bilan d'extension de la récurrence du cancer de la prostate après prostatectomie dès une valeur de PSA à 0.2 ng/ml si les résultats de l'examen sont susceptibles de modifier la prise en charge, et sans que le délai de réalisation de l'examen retarde la prise en charge. En cas de récurrence après traitement curatif non chirurgical, la TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA peut être proposée en cas de projet de sauvetage curatif. La [18F]fuciclovine est un radiotraceur récent approuvé par la FDA qui a également obtenu une AMM française dans la rechute biologique du cancer de la prostate. Ses sensibilité et spécificité sont de 91% et 40% toutes valeurs de PSA confondues, pour un impact rapporté sur la décision thérapeutique de 63% (318).

La [18F]fuciclovine a été rapporté comme améliorant la survie sans récurrence des patients quand elle guidait la radiothérapie de sauvetage en cas de récurrence post prostatectomie (319). Toutefois, ce radiotraceur n'a pas montré de supériorité par rapport au PSMA-11 (320).

9.2. TRAITEMENTS ADJUVANTS À LA PROSTATECTOMIE TOTALE (PT)

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°20

Situation clinique	Recommandation	Grade
pT3 et/ou R1/pN0	Information du patient sur le risque de récurrence	Fort

	Surveillance biologique rapprochée	Fort
	Radiothérapie de rattrapage précoce en cas de récurrence biologique	Fort
	Pas d'indication à une hormonothérapie adjuvante	Fort
pN1	Hormonothérapie adjuvante	
	Radiothérapie pelvienne associée à l'hormonothérapie à discuter selon les marges chirurgicales, l'importance de l'atteinte ganglionnaire, l'ISUP, les marges et l'extension extra-prostatique	Faible
	Surveillance si faible envahissement ganglionnaire et PSA post-opératoire indétectable, avec traitement de rattrapage précoce en cas d'évolutivité biologique	Faible

Tableau 20. Traitements adjuvants après chirurgie.

9.2.1. Radiothérapie (RT)

Les études prospectives randomisées du SWOG 8794, de l'EORTC 22911 et de l'ARO 96-02 – AP 09/95 ont évalué l'intérêt de la RT adjuvante à la PT (321-323). Ces 3 études ont conclu à l'efficacité de cette RT pour les tumeurs pT3 ou pTxR1, avec un bénéfice en termes de survie sans progression biologique, avec un gain d'environ 20 %. Seul le SWOG 8794 a montré, pour les tumeurs pT3 N0 M0, une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase (46 % vs 38 %) et de la survie globale (47 % vs 37 %) (322). Cet essai incluait un nombre important (53%) de patients avec un PSA détectable après chirurgie, constituant un biais dans la stratégie adjuvante, ces patients étant plutôt traités par une radiothérapie de rattrapage immédiate. La RT adjuvante engendre une toxicité urinaire de grade 3-4 dans moins de 3,5 % des cas, d'autant plus que le retour à la continence est acquis (Avis d'experts). Le bras contrôle, sans radiothérapie, de ces essais était laissé libre et l'on ignore si la radiothérapie de rattrapage était faite précocement ou même réalisée. La place de la RT adjuvante par rapport à une radiothérapie différée précoce à la récurrence biologique restait donc à définir. Trois essais récents ont comparé une RT adjuvante

(PSA indétectable après PT) à une RT différée délivrée précocement au moment de la rechute biologique : l'essai anglais RADICALS-RT, l'essai français GETUG-AFU 17 et l'essai australien RAVES (324-326).

L'essai RADICALS-RT a inclus 1396 patients à risque de récurrence (marges positives : 67% ou pT3 : 77% ou ISUP 3-5 : 93%). La RB était définie par un taux de PSA ≥ 0.1 ng/ml. Dans le GETUG-AFU 17, les 424 patients inclus étaient pT3 et R1. Enfin, dans l'étude RAVES, sur les 333 patients inclus, 67% avaient des marges positives, 77% un pT3 et 95% un score ISUP ≥ 2 , constituant une population à faible risque de rechute.

Une méta-analyse sur données individuelles de ces trois essais a été réalisée (ARTISTIC) permettant d'avoir un niveau de preuve élevé, du fait du nombre de patients inclus (327). Elle confirme l'absence de bénéfice de la radiothérapie adjuvante, avec même une supériorité de la RT différée en termes de survie sans événement (OR 1,12). Dans ces essais, près de 60% des patients ne présentaient pas un risque élevé de rechute après PT, et ainsi auraient pu être préservés de la RT adjuvante. Les toxicités urinaires et sexuelles étaient significativement plus faibles dans le bras RT différée (non réalisée chez un grand nombre de patients).

Ainsi, la radiothérapie de rattrapage est le traitement de référence, devant être initiée précocement, dès le premier signe de rechute biochimique (PSA $>0,2$ ng/ml) sans dépasser le seuil de 0,5 ng/ml ; ce seuil a été identifié comme facteur indépendant diminuant significativement la survie des patients (328). La population de patients à très haut risque était faiblement représentée dans les essais RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 et en RAVES. Ainsi seuls les patients jeunes, combinant plusieurs facteurs anatomopathologiques péjoratifs (Gleason score 8-10 et stade pT3/4), et ayant récupéré une fonction urinaire de qualité doivent être informés d'un potentiel bénéfice de l'irradiation adjuvante (329). L'apport de la génomique, prédictive et pronostique, est en cours d'évaluation (330).

En conclusion, il n'y a plus d'indication à réaliser une radiothérapie adjuvante, mais les patients à haut risque de rechute biologique après chirurgie doivent être surveillés très régulièrement. Une radiothérapie différée précoce doit être proposée dès que la RB survient (PSA ≥ 0.2 ng/ml). Un bénéfice à la radiothérapie adjuvante a été évoqué chez des patients ayant au moins deux facteurs pronostiques défavorables (pT3-4 et ISUP 4-5), mais ces données sont uniquement rétrospectives, et non validées dans des essais de haut niveau de preuve (329). Cette discussion doit se faire avec le patient, en parlant notamment des effets secondaires et du sur-traitement possible du traitement adjuvant.

9.2.2. Suppression androgénique

Une suppression androgénique néo-adjuvante, avant PT, n'est pas recommandée. Une méta-analyse ne montre pas d'amélioration en survie globale ou spécifique, même si le taux de marges chirurgicales positives et de franchissement capsulaire était plus faible (331). En l'absence d'atteinte ganglionnaire, aucune étude n'a montré le bénéfice d'une suppression androgénique adjuvante et celle-ci ne rentre donc pas dans la stratégie multimodale.

9.2.3. Cas particulier du pN1

Une seule étude historique, fortement biaisée, a mis en évidence une amélioration statistiquement significative des survies globale et spécifique par suppression androgénique adjuvante chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire (332). Certaines données récentes rétrospectives mettent en évidence un excellent pronostic des patients ayant seulement un ou deux ganglions envahis lors d'un curage étendu, d'autant plus que les critères anatomopathologique pT et ISUP sont favorables (333-335). Ceux-ci pourraient être simplement surveillés.

Chez les patients pN1, la RT adjuvante associée à la suppression androgénique reste discutée. Une large étude rétrospective contemporaine 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 3-4 ganglions positifs (336). Une méta-analyse rapporte que l'association de la suppression androgénique à la RT adjuvante améliore la survie globale et la survie spécifique de manière significative (335). 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.

9.3. PSA DÉTECTABLE APRÈS PROSTATECTOMIE TOTALE (PT)

Le PSA doit être indétectable 6 semaines après la PT. L'existence d'un PSA détectable (PSA ≥ 0.1 ng/ml) après chirurgie est rare (environ 5-10% des cas) (337). 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 (338). Dans la majorité des cas, cette détectabilité témoigne d'une maladie résiduelle, soit à distance, soit locale. Le taux de progression chez les patients, quel que soit le traitement de la récurrence mis en place, dépasse 70%. La décision du type de traitement de rattrapage doit être prise en fonction des paramètres anatomopathologiques (statut ganglionnaire, marges, score ISUP, stade pT), des paramètres biologiques post-opératoires (taux immédiat post-opératoire du PSA et sa vélocité), ainsi que du bilan d'imagerie métabolique (339). Au vu de l'essai du SWOG 8794, dans lequel une majorité de patients avaient un PSA détectable, une radiothérapie complémentaire doit être envisagée. Ces éléments sont corroborés dans une revue systématique de la littérature intégrant 25 études. La place de la génomique et de l'imagerie moléculaire est à définir (340). L'étude de phase II AFU-GETUG 22 permettra de statuer sur l'intérêt d'ajouter une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie en cas de PSA détectable après PT.

9.4. TRAITEMENT DE LA RÉCIDIVE BIOLOGIQUE APRÈS PROSTATECTOMIE TOTALE (PT)

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°21

Le risque de récurrence biologique après PT 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 temps de doublement du PSA, le score ISUP de la pièce opératoire et l'intervalle entre la chirurgie et la RB (307). Après PT, les options thérapeutiques en cas de récurrence locale sont : la radiothérapie associée ou non à une hormonothérapie, l'hormonothérapie continue ou intermittente, la surveillance.

Recommandation	Grade
La surveillance peut être proposée en cas de RB après prostatectomie totale et de facteurs pronostiques favorables : Temps de récurrence > 3 ans, PSA-DT > 12 mois, ISUP ≤ 2	Faible
La radiothérapie de rattrapage (64-66 Gy) peut être proposée en cas de RB après prostatectomie totale. Elle doit être réalisée précocement.	Fort
La réalisation d'une imagerie ne doit pas différer le traitement de rattrapage	Fort
En cas de RB de haut risque, une hormonothérapie associée (6 mois) à la radiothérapie peut être proposée	Fort

Tableau 21. Traitements de la récurrence biologique (RB) après prostatectomie totale.

9.4.1. Modalités de prise en charge

9.4.1.1. Place et technique de la radiothérapie de rattrapage

En présence d'une rechute biologique après PT, une radiothérapie de rattrapage précoce de la loge de prostatectomie est indiquée. Les critères en faveur d'une récurrence locale sont la présence de marges positives sur la pièce opératoire, un délai entre la chirurgie et la rechute biologique > 12 mois, un PSADT > 10 mois sans envahissement ganglionnaire au curage ou envahissement des vésicules séminales et un score ISUP ≤ 2 ou image en faveur d'une récurrence à l'IRM (341).

Un essai randomisé a comparé, en cas de récurrence biologique post-opératoire (PSA entre 0,4 et 1 ng/ml), une hormonothérapie par bicalutamide suivie, en cas de progression d'analogues de la LH-RH à une radiothérapie de rattrapage (66 Gy), suivie en cas d'échec par la même hormonothérapie (342). Le critère de jugement principal était le temps jusqu'à résistance au bicalutamide. L'essai est positif : le délai jusqu'à résistance au bicalutamide est de 8,6 ans dans le bras radiothérapie contre 5.6 ans dans le bras hormonothérapie seule ($p=0,001$; test unilatéral). Il n'y a aucun bénéfice en survie sans récurrence clinique ou en survie globale. Il s'agit du seul essai prospectif évaluant la radiothérapie de rattrapage : il montre une efficacité de la radiothérapie de rattrapage, mais le critère de jugement reste discutable. Les études rétrospectives sont discordantes. Une revue générale montre que 3 des 4 études ayant la puissance nécessaire mettent en évidence un bénéfice en survie globale en faveur de la radiothérapie de rattrapage (307).

Il est recommandé de délivrer la dose de 66 Gy à la loge de prostatectomie en fractionnement conventionnel ; l'irradiation doit être réalisée en modulation d'intensité guidée par l'image.

Deux essais randomisés n'ont pas démontré de bénéfice à l'escalade de dose au-delà de 64-66 Gy ; une toxicité pelvienne plus importante était retrouvée dans les bras escalade de dose de ces études (343, 344). L'hypofractionnement n'est pas encore validé dans ce contexte, et il est potentiellement source de complications urinaires plus fréquentes. La place de l'irradiation ganglionnaire reste à définir car son

bénéfice en comparaison avec une hormonothérapie courte de 6 mois combinée à une radiothérapie de la loge de prostatectomie semble plus limité (345). Néanmoins, l'essai randomisé SPPORT a récemment montré un bénéfice en survie sans progression, en traitant le pelvis de manière concomitante à la radiothérapie de loge.

9.4.1.2. RT de rattrapage guidée par l'imagerie moléculaire

L'intégration de l'imagerie moléculaire changerait environ 2/3 des décisions thérapeutiques en cas de radiothérapie de rattrapage (346). L'essai Emory Molecular Prostate Imaging for Radiotherapy Enhancement (EMPIRE-1) est un essai contrôlé randomisé ouvert, monocentrique, de phase II/III, comparant l'efficacité de la radiothérapie de rattrapage dans le cadre d'une imagerie conventionnelle versus une imagerie conventionnelle plus TEP/TDM à la [18F]fluciclovine (319). Les résultats ont montré une amélioration d'environ 12% de la survie sans événement à 3 ans ($p=0,0028$) lorsque la TEP/TDM à la [18F]fluciclovine a été utilisée pour guider la stratégie thérapeutique et la délimitation du volume cible. La toxicité rapportée en utilisant les volumes guidés par la TEP/TDM à la [18F]fluciclovine était similaire à celle du groupe contrôle. Avec l'émergence de l'imagerie moléculaire, la rechute locale isolée dans la loge de prostatectomie est un élément fréquent, retrouvée autour de 8% des cas ; l'escalade de dose n'est pas validée dans cette situation et des études prospectives sont attendues (347).

9.4.1.3. Radiothérapie + suppression androgénique

L'adjonction d'une hormonothérapie à la radiothérapie de rattrapage 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 suppression androgénique par agonistes de la LH-RH (goséréline 6 mois) (348). La survie sans métastases à 120 mois était de 75 % chez les patients affectés au groupe RT plus goséréline contre 69 % chez les patients affectés au groupe radiothérapie seule (HR 0,73, $p=0,0339$). Tous les sous-groupes analysés bénéficient de l'hormonothérapie (349).

L'essai RTOG 9601 a randomisé une irradiation de la loge de prostatectomie (64,8 Gy) seule ou en combinaison avec une suppression androgénique par bicalutamide pendant 2 ans (350). 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 $\geq 0,6$ ng/ml au moment de l'irradiation (122). En dessous de cette valeur, non seulement le bicalutamide donné pendant 2 ans n'améliore pas la survie, mais double le risque de décès d'autres causes, en particulier cardiaque ou neurologique. Ces deux essais autorisent à proposer, pour les patients ayant des formes à haut risque (PSADT court, ISUP >3 , taux de PSA $> 0,6$ ng/ml) une hormonothérapie plutôt courte associée à l'irradiation.

L'essai SPPORT a récemment confirmé le bénéfice de l'association RT et suppression androgénique dans le contexte de PSA détectable ou en récurrence après chirurgie (345).

9.4.2. Indications en pratique

La prise en charge doit être adaptée aux critères de gravité. Certains patients pourraient être simplement surveillés (récurrence tardive après chirurgie, avec un temps de doublement du PSA long et un score ISUP 1

ou 2 sur la pièce opératoire). La RT de rattrapage ciblant la loge de prostatectomie à la dose de 66 Gy est le seul traitement ayant une intention curative dans ce contexte. Si une RT est proposée, elle doit l'être de manière précoce, dès que le taux de PSA dépasse 0,2 ng/ml (351). Elle peut également être anticipée en cas de trois élévations consécutives au-dessus du seuil de 0,1 ng/ml (328). Elle doit être associée à une hormonothérapie, en cas de rechute dite à haut risque, si le taux de PSA avant RT est de 0,5 ng/ml, ou avec un temps de doublement court (<6 mois) ou un score ISUP sur la pièce opératoire ≥ 3 (348, 352). La place des hormonothérapies de nouvelle génération dans cette indication est en évaluation.

9.5. TRAITEMENTS DE LA RÉCIDIVE LOCALE APRÈS RADIOTHÉRAPIE (RT)

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS N°22

Après radiothérapie externe ou curiethérapie, chez un patient en bon état général, potentiellement éligible à un second traitement local, il importe de réaliser un bilan qui comprendra une TEP/TDM à la FCH ou avec un ligand radiomarqué du PSMA, puis, si celle-ci ne met pas en évidence de lésion à distance (ganglionnaire ou métastatique), une IRM prostatique. En cas de suspicion sur l'imagerie d'une récurrence locale isolée, une confirmation histologique est requise. Les biopsies pourront être réalisées de manière systématique, ou ciblée. Les biopsies doivent être réalisées au minimum 2 ans après l'irradiation. Le score ISUP post-irradiation est souvent artificiellement surestimé et n'a pas réellement de valeur pronostique.

Recommandation	Grade
La surveillance peut être proposée en cas de RB après radiothérapie et de facteurs pronostiques favorables	Faible
Après information des effets secondaires, un traitement local de rattrapage peut être proposé par chirurgie, HIFU, cryothérapie, ou curiethérapie, en cas d'absence d'atteinte à distance, et en cas de récurrence intraprostatique prouvée histologiquement	Faible

Tableau 22. Traitements de la récurrence biologique (RB) après radiothérapie.

9.5.1. Prostatectomie totale (PT) de rattrapage

La PT de rattrapage est la technique historique de référence car la plus ancienne et avec un recul important. Elle expose à un risque de morbidité plus important qu'une PT sans antécédent d'irradiation. La sélection des patients et l'information est primordiale : absence de polypathologie associée, information des risques d'effets secondaires, récurrence locale confirmée par biopsies prostatiques, tumeur

potentiellement curable avant la radiothérapie ou la curiethérapie (< cT3b, PSA préopératoire < 10-15 ng/ml, ISUP biopsique < 4, cN0), temps de doublement du PSA > 12 mois, survenue de la récurrence biologique au moins 2 ans après la radiothérapie ou au moins 3 ans après la curiethérapie et absence de trouble mictionnel majeur ou de trouble de la continence. La survie sans récurrence biologique de la PT de rattrapage à 5 et 10 ans varie de 47-83 et 28-53% respectivement, la survie spécifique et globale à 10 ans de 70-83% et 54-89% respectivement. Le score ISUP et la valeur du PSA avant PT de rattrapage sont les 2 facteurs prédictifs les plus robustes de survie spécifique et sans récurrence biologique (260, 353). Le taux d'incontinence urinaire varie de 21 à 91%, de plaie rectale de 2 à 9% et de sténose anastomotique de 11 à 41%.

La PT de rattrapage peut être proposée chez les patients présentant une récurrence locale après RT ou curiethérapie, en cas de maladie localisée et peu agressive, avec un risque fonctionnel accru par rapport à un traitement de 1ère intention.

9.5.2. Curiethérapie de rattrapage

La curiethérapie est réalisable après radiothérapie externe ou après curiethérapie première. Plusieurs séries rétrospectives et prospectives ont mis en évidence des taux de survie sans rechute biochimique à 5 ans compris entre 60% et 75% (354).

L'essai de phase II multicentrique RTOG 0526 a mis en évidence 14% de toxicités génito-urinaire ou gastro-intestinale de grade 3 avec un recul médian de 54 mois (355). Seul le volume de prostate recevant 140 Gy était prédictif d'une toxicité génito-urinaire ou gastro-intestinale de grade 3, témoignant de l'importance de minimiser autant que faire se peut le volume à réimplanter (traitement partiel de la glande). Avec un recul de 6,7 ans, les taux de rechutes locales et métastatiques à 10 ans sont de 5% et 19%, respectivement. Le taux de survie sans maladie à 5 ans est de 61%. Les modalités exactes de l'implantation et des contraintes de dose ne sont pas consensuelles.

9.5.3. Radiothérapie stéréotaxique de rattrapage

Quelques séries de radiothérapie stéréotaxique ont été rapportées avec des résultats préliminaires, et des modalités variables (354). Une méta-analyse soulignait l'efficacité à court terme et la bonne tolérance de la ré-irradiation en conditions stéréotaxiques, engendrant moins de toxicités urinaires ou digestives que la PT de rattrapage (356). La sélection des patients apparaît essentielle : une confirmation histologique, un bon performance status et score IPSS sont nécessaires. Cette approche est réservée aux centres expérimentés, dans le cadre d'un essai. Une étude prospective est en cours pour évaluer de manière plus précise la radiothérapie stéréotaxique (GETUG 31) (357).

9.5.4. HIFU de rattrapage

Une des plus importantes séries de 290 patients ayant eu un échec de radiothérapie (50% d'hormonothérapie avant l'HIFU), rapporte une survie spécifique et sans métastase de 80% à 7 ans. La survie sans progression était respectivement à 5 ans selon le groupe à risque initial de 45%, 31% et 21%. Un paramétrage dédié doit être utilisé pour diminuer la morbidité (358, 359). 9.5.5. Cryothérapie de rattrapage La survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 50 à 70% dans les différentes études, avec une probabilité de réponse durable dans le temps chez 50% des patients. L'apport de la technologie de troisième génération a permis l'amélioration des résultats fonctionnels : incontinence (8-12%), rétention et obstruction sous-vésicale (4-7%), douleur pelvienne, fistule uréthro-rectale (1-3,4%) (360, 361). La cryothérapie de rattrapage est indiquée chez les patients avec peu de comorbidités, une espérance de vie > 10 ans, une maladie localisée avant traitement, un PSA <10 ng/ml et un temps de doublement lent à la récurrence. Peu d'études évaluent ce traitement.

9.5.6. Hormonothérapie de rattrapage

La suppression androgénique au contraire des autres traitements n'a pas un objectif de curabilité mais cherche à retarder une évolution défavorable de la maladie. En l'absence de métastase décelée, le bénéfice d'une hormonothérapie précoce n'est pas clairement démontré. L'essai TROG 03.06 comparait une hormonothérapie immédiate à une instauration retardée chez 293 patients en récurrence biologique après traitement local ou bien non éligibles à un traitement local (362). Il semble exister un bénéfice en survie, à la limite de la significativité en faveur de la suppression androgénique précoce (à 5 ans, 86.4% vs 91.2%, $p = 0.047$) ; cependant la différence n'est plus significative si l'on s'intéresse uniquement aux patients en récurrence biologique. Une revue de la littérature conclut que le bénéfice actuel de la suppression androgénique précoce dans cette situation (RB non métastatique) reste incertain et qu'elle ne peut pas être recommandée systématiquement (363). Les patients bénéficiant le plus de la suppression androgénique sont ceux présentant une forte suspicion de récurrence métastatique (PSADT < 6-12 months ou ISUP >2 et avec une longue espérance de vie). En l'absence de métastases, une hormonothérapie pourra être proposée chez les patients ayant un temps de doublement court (≤ 12 mois). L'hormonothérapie peut être continue ou intermittente. Un essai montre que l'hormonothérapie intermittente n'est pas inférieure à l'hormonothérapie continue en survie globale et spécifique avec un avantage retrouvé dans certains domaines de qualité de vie, plutôt pour les patients avec un temps de doublement long (364).

9.6. SUIVI DES AUTRES TRAITEMENTS LOCAUX

9.6.1. Suivi post HIFU

Il n'existe pas de définition absolue de la récurrence biologique après HIFU. Deux définitions sont retrouvées dans la littérature : nadir + 2 (Phoenix) ou nadir + 1,2 (Stuttgart). La récurrence est en général définie par plusieurs critères : biologiques, cliniques, radiologiques et biopsiques. La place de l'IRM est à

préciser. Les modalités de rattrapage peuvent être un re-traitement par HIFU, la RT ± hormonothérapie, la PT.

9.6.2. Suivi post cryothérapie

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

9.6.3. Suivi post traitement focal

La conférence internationale de consensus de 2014 recommande la pratique de biopsies à 12 mois, la négativité étant un critère de succès (252). L'IRM multiparamétrique est l'examen de référence. Elle est programmée systématiquement pour l'évaluation du traitement, la détection d'une récurrence, la réalisation des biopsies ciblées et la planification du traitement de rattrapage. Dans cette indication le PI-RADS n'est pas applicable, un score de suspicion (LIKERT de 1 à 5) doit être donné en cas de lésion suspecte (365). La prise en charge des récurrences n'est pas définie, et aucune recommandation ne peut être établie.

9.7. TRAITEMENT DE LA RÉCURRENCE GANGLIONNAIRE

9.7.1. Traitement local

9.7.1.1. Indications

Un traitement de la récurrence ganglionnaire pelvienne après traitement primaire de la prostate peut s'envisager chez des patients en bon état général et ayant une espérance de vie suffisante. L'examen de référence pour s'assurer de l'absence de localisations à distance est la TEP/TDM à la FCH ou avec un ligand radiomarqué du PSMA. Plusieurs revues de la littérature et séries rétrospectives ont étudié la faisabilité et la sécurité des traitements de rattrapages pour récurrence ganglionnaire pelvienne, par radiothérapie ou curage de rattrapage (366-368). La toxicité de ces traitements est acceptable et le taux de complications est faible.

9.7.1.2. Radiothérapie pelvienne de rattrapage

Le type de radiothérapie pelvienne varie selon les études (conformationnelle, IMRT, stéréotaxique), ainsi que les régimes de fractionnement. Les aires ganglionnaires suspectes sont traitées à dose curative et une irradiation pelvienne complète à visée prophylactique est associée dans la majorité des cas à une dose moindre. Le taux de réponse du PSA varie de 13% à 75% et la survie spécifique à 3 ans est de 93% (366). En cas de rechute après traitement local, l'essai de phase II monobras Oligopelvis a évalué

l'efficacité et la tolérance d'une irradiation pelvienne avec escalade de dose sur les ganglions macroscopiquement envahis en TEP/TDM à la FCH, couplée à 6 mois de suppression androgénique. A 3 ans, la survie sans progression était de 58% et la tolérance était satisfaisante (toxicités pelviennes de grades ≥ 2 de l'ordre de 12%) (369). La TEP/TDM à la FCH ou au $[^{68}\text{Ga}]\text{GaPSMA-11}$ est reconnue pour sous-estimer l'étendue des métastases ganglionnaires. Une irradiation ganglionnaire étendue, plutôt que focalisée sur les ganglions visibles sur la TEP/TDM à la FCH, apparaît plus efficace (370). L'irradiation stéréotaxique sans irradiation ganglionnaire prophylactique peut être discutée chez des patients sélectionnés ayant des facteurs pronostiques favorables pour une maladie oligométastatique (intervalle libre à la rechute > 5 ans, PSA < 4ng/mL, Temps de doublement du PSA > 1 an). L'essai PEACE V – STORM trial (NCT 3569241) randomise les patients présentant une rechute ganglionnaire entre une irradiation élective pelvienne combiné à un traitement dirigé contre la métastase ganglionnaire (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) couplée à une hormonothérapie courte versus la même approche sans irradiation pelvienne élective.

9.7.1.3. Curage de rattrapage

Le curage ne doit pas être limité aux données de l'imagerie car d'autres ganglions pelviens, ne fixant pas en TEP, quel que soit le radiopharmaceutique utilisé, sont positifs dans au moins un tiers des cas. Il doit emporter les aires iliaques, communes, internes et externes. Il est élargi en cas d'adénopathies pré-sacrées. L'extension au rétropéritoine, au-dessus de la bifurcation iliaque, est discutée en raison de l'augmentation potentielle de la morbidité. Les séries rapportent en moyenne 6 ganglions positifs (1-10) sur un total moyen de 20 ganglions retirés. Les taux de réponse PSA complète (PSA < 0.2 ng/ml à 2 mois) varient de 13% à 73%, avec une survie sans progression biologique à 5 ans inférieure à 25%. La survie spécifique à 8 ans est estimée à 81% (368, 371). Les facteurs pronostiques sont le score ISUP, le délai entre la chirurgie initiale et la récurrence, l'utilisation d'une hormonothérapie à la récurrence, l'importance de l'atteinte ganglionnaire visible au TEP et le taux de PSA. Un calculateur de risque a été développé pour mieux identifier les candidats au curage de rattrapage (372).

9.7.1.4. Résultats oncologiques

Après traitement ciblé de la récurrence ganglionnaire (chirurgie ou radiothérapie), la survie sans récurrence est proche de 50% environ, après un suivi de 3 ans. Ce traitement pourrait permettre de retarder le recours à la suppression androgénique (366). Aucune donnée de bénéfice en survie globale ou spécifique n'est pour l'instant disponible. Environ deux tiers des patients recevaient de façon concomitante une hormonothérapie, conduisant à une surestimation du bénéfice oncologique du traitement ciblé de la récurrence, le bénéfice étant surtout biologique sur le taux de PSA, et transitoire. La grande hétérogénéité des études en termes de critères de jugement, de sélection des patients, de définition de la progression et de traitements adjuvants, ainsi que l'absence d'études prospectives avec suivi à long terme limitent pour l'instant le niveau de preuve d'une telle attitude. Les meilleurs résultats oncologiques sont atteints parmi les patients ayant une réponse PSA complète, un faible nombre de ganglions métastatiques, l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pelvienne et un PSA pré-curage < 4 ng/ml. Le bénéfice de la combinaison curage et RT pelvienne a été suggéré, montrant un taux de survie sans récurrence à 5 ans amélioré (26% à 71%) (373). Le meilleur niveau de preuve est celui de la radiothérapie élective couplée à l'irradiation pelvienne.

9.7.2. Traitement systémique

La suppression androgénique constitue le traitement palliatif de référence, par analogie avec les études de suppression androgénique en cas de récurrence biologique et en cas de maladie métastatique. La suppression androgénique est à envisager en l'absence de possibilité de traitement ciblé de la récurrence ganglionnaire. Le moment de mise en route rejoint les indications de traitement de la maladie paucimétastatique.

Références :

1. Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E, et al. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(5):650-8.
2. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. *Prog Urol.* 2015;25(9):536-42.
3. Brureau L, Emeville E, Helissey C, Thome JP, Multigner L, Blanchet P. Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Int J Cancer.* 2020;146(3):657-63.
4. Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3457-62.
5. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health.* 2015;15:913.
6. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(2):132-9.
7. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control.* 2015;26(11):1603-16.
8. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Jr., Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(12):2936-42.
9. Lenfant L, Leon P, Cancel-Tassin G, Audouin M, Staerman F, Roupert M, et al. Testosterone replacement therapy (TRT) and prostate cancer: An updated systematic review with a focus on previous or active localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020;38(8):661-70.
10. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301(1):39-51.
11. Unger JM, Hershman DL, Till C, Tangen CM, Barlow WE, Ramsey SD, et al. Using Medicare Claims to Examine Long-term Prostate Cancer Risk of Finasteride in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(11):1208-15.
12. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1192-202.
13. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-24.
14. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol.* 2014;66(6):1012-20.
15. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic*

Dis. 2013;16(3):254-9.

16. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1663-72.
17. Xu J, Lange EM, Lu L, Zheng SL, Wang Z, Thibodeau SN, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet*. 2013;132(1):5-14.
18. Nyberg T, Govindasami K, Leslie G, Dadaev T, Bancroft E, Ni Raghallaigh H, et al. Homeobox B13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk. *Eur Urol*. 2019;75(5):834-45.
19. Oh M, Alkhushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate*. 2019;79(8):880-95.
20. Patel VL, Busch EL, Friebel TM, Cronin A, Leslie G, McGuffog L, et al. Association of Genomic Domains in BRCA1 and BRCA2 with Prostate Cancer Risk and Aggressiveness. *Cancer Res*. 2020;80(3):624-38.
21. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. 2014;46(10):1103-9.
22. Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, Benlloch S, Ahmed M, Saunders EJ, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*. 2018;50(7):928-36.
23. Ploussard G, Beauval JB, Mathieu R, Barret E, Brureau L, Crehange G, et al. [DNA repair gene alterations testing in prostate cancer : A practical update by the prostate cancer committee of the french association of urology]. *Prog Urol*. 2022;32(3):155-64.
24. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):523-8.
25. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-53.
26. Carter HB, Helfand B, Mamawala M, Wu Y, Landis P, Yu H, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;75(5):743-9.
27. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*. 2019;76(6):831-42.
28. Barnes DR, Silvestri V, Leslie G, McGuffog L, Dennis J, Yang X, et al. Breast and Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variant Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(1):109-22.
29. Segal N, Ber Y, Benjaminov O, Tamir S, Yakimov M, Kedar I, et al. Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers-results from the first round of screening. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1545-52.
30. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479-505.
31. Tonon L, Fromont G, Boyault S, Thomas E, Ferrari A, Sertier AS, et al. Mutational Profile of Aggressive, Localised Prostate Cancer from African Caribbean Men Versus European Ancestry Men. *Eur Urol*. 2019;75(1):11-5.
32. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-102.
33. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, Castro E, Dorff T, Stirling A, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(9):1250-64.
34. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):471-8.
35. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD004720.

36. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014;311(11):1143-9.
37. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
38. 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.
39. Booth N, Rissanen P, Tammela TL, Maattanen L, Taari K, Auvinen A. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(1):39-47.
40. Vasarainen H, Malmi H, Maattanen L, Ruutu M, Tammela T, Taari K, et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol*. 2013;52(8):1615-21.
41. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*. 2012;367(7):595-605.
42. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, Briganti A, Catto JWF, Chapple CR, et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol*. 2019;76(2):142-50.
43. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015;75(4):390-8.
44. Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate*. 2011;71(9):985-97.
45. 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 a Large Multi-institutional Cohort. *Eur Urol*. 2021.
46. 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.
47. Lilja H, Ulmert D, Bjork T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol*. 2007;25(4):431-6.
48. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2023.
49. Preston MA, Batista JL, Wilson KM, Carlsson SV, Gerke T, Sjoberg DD, et al. Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2705-11.
50. Kovac E, Carlsson SV, Lilja H, Hugosson J, Kattan MW, Holmberg E, et al. Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level With Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Among Patients Aged 55 to 60 Years: A Secondary Analysis of a Cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919284.
51. Heijnsdijk EAM, Gulati R, Tsodikov A, Lange JM, Mariotto AB, Vickers AJ, et al. Lifetime Benefits and Harms of Prostate-Specific Antigen-Based Risk-Stratified Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(10):1013-20.
52. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, van den Bergh RCN, Barentsz JO, Roobol MJ. A European Model for an Organised Risk-stratified Early Detection Programme for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(5):731-9.
53. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54(3):581-8.
54. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-46.
55. Borkenhagen JF, Eastwood D, Kilari D, See WA, Van Wickle JD, Lawton CA, et al. Digital Rectal

Examination Remains a Key Prognostic Tool for Prostate Cancer: A National Cancer Database Review. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(7):829-37.

56. Bruun L, Becker C, Hugosson J, Lilja H, Christensson A. Assessment of intra-individual variation in prostate-specific antigen levels in a biennial randomized prostate cancer screening program in Sweden. *Prostate. 2005;65(3):216-21.*

57. Nordstrom T, Akre O, Aly M, Gronberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018;21(1):57-63.*

58. Stavrinides V, Papageorgiou G, Danks D, Giganti F, Pashayan N, Trock B, et al. Mapping PSA density to outcome of MRI-based active surveillance for prostate cancer through joint longitudinal-survival models. *Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021;24(4):1028-31.*

59. Manceau C, Fromont G, Beauval JB, Barret E, Brureau L, Crehange G, et al. Biomarker in Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel). 2021;13(17).*

60. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus. 2018;4(6):790-803.*

61. Cornelis F, Rigou G, Le Bras Y, Coutouly X, Hubrecht R, Yacoub M, et al. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. *Radiology. 2013;269(1):159-66.*

62. Schiffmann J, Grindei M, Tian Z, Yassin DJ, Steinwender T, Leyh-Bannurah SR, et al. Limitations of Elastography Based Prostate Biopsy. *J Urol. 2016;195(6):1731-6.*

63. Lughezzani G, Saita A, Lazzeri M, Paciotti M, Maffei D, Lista G, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol. 2019;2(3):329-32.*

64. Ghai S, Eure G, Fradet V, Hyndman ME, McGrath T, Wodlinger B, et al. Assessing Cancer Risk on Novel 29 MHz Micro-Ultrasound Images of the Prostate: Creation of the Micro-Ultrasound Protocol for Prostate Risk Identification. *J Urol. 2016;196(2):562-9.*

65. Sountoulides P, Pyrgidis N, Polyzos SA, Mykoniatis I, Asouhidou E, Papatsoris A, et al. Micro-Ultrasound-Guided vs Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol. 2021;205(5):1254-62.*

66. Fasulo V, Buffi NM, Regis F, Paciotti M, Persico F, Maffei D, et al. Use of high-resolution micro-ultrasound to predict extraprostatic extension of prostate cancer prior to surgery: a prospective single-institutional study. *World J Urol. 2022;40(2):435-42.*

67. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol. 2019;76(3):340-51.*

68. Bjurlin MA, Carroll PR, Eggener S, Fulgham PF, Margolis DJ, Pinto PA, et al. Update of the Standard Operating Procedure on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *J Urol. 2020;203(4):706-12.*

69. van der Leest M, Israel B, Cornel EB, Zamecnik P, Schoots IG, van der Lelij H, et al. High Diagnostic Performance of Short Magnetic Resonance Imaging Protocols for Prostate Cancer Detection in Biopsy-naïve Men: The Next Step in Magnetic Resonance Imaging Accessibility. *Eur Urol. 2019;76(5):574-81.*

70. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, Haider MA, Macura KJ, Margolis DJA, et al. PI-RADS Committee Position on MRI Without Contrast Medium in Biopsy-Naïve Men With Suspected Prostate Cancer: Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol. 2021;216(1):3-19.*

71. Drost FH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol. 2020;77(1):78-94.*

72. Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Yamashita T, Egashira N, et al. Prostate cancer: relationships between postbiopsy hemorrhage and tumor detectability at MR diagnosis. *Radiology. 2008;248(2):531-9.*

73. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology. 2011;258(2):488-95.*

74. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted

or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767-77.

75. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):534-42.

76. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):100-9.

77. van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2019;75(4):570-8.

78. Nordstrom T, Discacciati A, Bergman M, Clements M, Aly M, Annerstedt M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(9):1240-9.

79. Eklund M, Jaderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021;385(10):908-20.

80. Falagario UG, Jambor I, Lantz A, Ettala O, Stabile A, Taimen P, et al. Combined Use of Prostate-specific Antigen Density and Magnetic Resonance Imaging for Prostate Biopsy Decision Planning: A Retrospective Multi-institutional Study Using the Prostate Magnetic Resonance Imaging Outcome Database (PROMOD). *Eur Urol Oncol*. 2021;4(6):971-9.

81. Li M, Huang Z, Yu H, Wang Y, Zhang Y, Song B. Comparison of PET/MRI with multiparametric MRI in diagnosis of primary prostate cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2019;113:225-31.

82. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70(5):829-36.

83. Jena A, Taneja R, Taneja S, Singh A, Kumar V, Agarwal A, et al. Improving Diagnosis of Primary Prostate Cancer With Combined (68)Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen-HBED-CC Simultaneous PET and Multiparametric MRI and Clinical Parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(6):1246-53.

84. Bruyere F, Vallee M, Legeais D, Le Goux C, Malavaud S, Zahar JR, et al. [Short recommendations from the CIAFU: Interest of the urine bacterial culture performed before endo-rectal prostate biopsy]. *Prog Urol*. 2021;31(5):245-8.

85. Godier A, Garrigue D, Lasne D, Fontana P, Bonhomme F, Collet JP, et al. Management of antiplatelet therapy for non-elective invasive procedures or bleeding complications: Proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(3):199-216.

86. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*. 2000;85(6):682-5.

87. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*. 2017;104:11-21.

88. Bruyere F, Malavaud S, Bertrand P, Decock A, Cariou G, Doublet JD, et al. Probiotic: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *J Urol*. 2015;193(1):145-50.

89. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2021;205(3):653-63.

90. Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, Jameson C, Punwani S, Moore C, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(3):311-7.

91. Ramedani S, Clark JY, Knoedler JJ, MacDonald S, Kaag MG, Merrill SB, et al. Topical antiseptic at time of transrectal ultrasound prostate biopsy is associated with fewer severe clinical infections and improves antibiotic stewardship. *Prostate Int*. 2021;9(4):185-9.

92. Jazayeri SB, Kumar J, Nguyen S, Kuntz G, Alam MU, Tanneru K, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Methods Used to Reduce Infectious Complications Following Transrectal Prostate Biopsy. *Urology*. 2020;144:21-7.
93. Rai BP, Mayerhofer C, Somani BK, Kallidonis P, Nagele U, Tokas T. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transperineal Versus Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transrectal Prostate Biopsy-A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(6):904-13.
94. Bajeot AS, Covin B, Meyrignac O, Pericart S, Aziza R, Portalez D, et al. Managing Discordant Findings Between Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Magnetic Resonance Imaging-directed Prostate Biopsy-The Key Role of Magnetic Resonance Imaging-directed Transperineal Biopsy. *Eur Urol Oncol*. 2021.
95. Ploussard G, Beauval JB, Renard-Penna R, Lesourd M, Manceau C, Almeras C, et al. Assessment of the Minimal Targeted Biopsy Core Number per MRI Lesion for Improving Prostate Cancer Grading Prediction. *J Clin Med*. 2020;9(1).
96. Lu AJ, Syed JS, Ghabili K, Hsiang WR, Nguyen KA, Leapman MS, et al. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2019;76(1):14-7.
97. Leyh-Bannurah SR, Kachanov M, Beyersdorff D, Tian Z, Karakiewicz PI, Tilki D, et al. Minimum Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy Cores Needed for Prostate Cancer Detection: Multivariable Retrospective, Lesion Based Analyses of Patients Treated with Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2020;203(2):299-303.
98. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*. 2019;75(4):582-90.
99. Bass EJ, Pantovic A, Connor MJ, Loeb S, Rastinehad AR, Winkler M, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging targeted biopsy techniques compared to transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021.
100. Fiard G, Norris JM, Nguyen TA, Stavrinides V, Olivier J, Emberton M, et al. What to expect from a non-suspicious prostate MRI? A review. *Prog Urol*. 2020;30(16):986-99.
101. Buisset J, Norris JM, Puech P, Leroy X, Ramdane N, Drumez E, et al. Negative Prebiopsy Magnetic Resonance Imaging and Risk of Significant Prostate Cancer: Baseline and Long-Term Followup Results. *J Urol*. 2021;205(3):725-31.
102. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A, Olivier J. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;204(1):24-32.
103. Vesval Q, Fiard G, Villers A, Norris JM, Olivier J. Should we perform systematic biopsies in case of suspicious MRI for prostate cancer in 2020? A review of literature. *Prog Urol*. 2021;31(3):147-57.
104. Morote J, Schwartzmann I, Celma A, Roche S, de Torres IM, Mast R, et al. The current recommendation for the management of isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *BJU Int*. 2022;129(5):627-33.
105. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2017;71(3):353-65.
106. van Leenders G, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(8):e87-e99.
107. Epstein JI, Amin MB, Fine SW, Algaba F, Aron M, Baydar DE, et al. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(4):461-93.
108. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
109. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-35.

110. Hennes D, Sewell J, Kerger M, Hovens CM, Peters JS, Costello AJ, et al. The modified International Society of Urological Pathology system improves concordance between biopsy and prostatectomy tumour grade. *BJU Int.* 2021;128 Suppl 3:45-51.
111. van Leenders G, Kweldam CF, Hollemans E, Kummerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, et al. Improved Prostate Cancer Biopsy Grading by Incorporation of Invasive Cribriform and Intraductal Carcinoma in the 2014 Grade Groups. *Eur Urol.* 2020;77(2):191-8.
112. Karram S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI. Should intervening benign tissue be included in the measurement of discontinuous foci of cancer on prostate needle biopsy? Correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(9):1351-5.
113. Montironi R, Zhou M, Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Features and Prognostic Significance of Intraductal Carcinoma of the Prostate. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(1):21-8.
114. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2018;31(S1):S71-9.
115. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol.* 2011;24(1):6-15.
116. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol.* 2011;24(1):39-47.
117. Evans AJ, Ryan P, Van derKwaast T. Treatment effects in the prostate including those associated with traditional and emerging therapies. *Adv Anat Pathol.* 2011;18(4):281-93.
118. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(18):1375-83.
119. Bostwick DG, Meiers I. Diagnosis of prostatic carcinoma after therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(3):360-71.
120. Mahal BA, Yang DD, Wang NQ, Alshalalfa M, Davicioni E, Choeurng V, et al. Clinical and Genomic Characterization of Low-Prostate-specific Antigen, High-grade Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2018;74(2):146-54.
121. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol.* 2020;77(2):180-8.
122. 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.
123. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233-45.
124. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(4):845-52.
125. Futterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology.* 2005;237(2):541-9.
126. Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol.* 2012;22(10):2201-10.
127. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology.* 2004;232(1):133-9.
128. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013;111(1):22-9.
129. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61(3):480-7.

130. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol*. 2019;75(3):506-14.
131. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63(4):387-95.
132. Bhosale P, Balachandran A, Vikram R, Viswanathan C, Macapinlac H, Rohren E, et al. What Is the Clinical Significance of FDG Unexpected Uptake in the Prostate in Patients Undergoing PET/CT for Other Malignancies? *Int J Mol Imaging*. 2013;2013:476786.
133. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol*. 2008;54(2):392-401.
134. Kjolhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T, et al. (1)(8)F-fluorocholine PET/CT compared with extended pelvic lymph node dissection in high-risk prostate cancer. *World J Urol*. 2014;32(4):965-70.
135. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;63(6):1040-8.
136. Simsek DH, Sanli Y, Engin MN, Erdem S, Sanli O. Detection of metastases in newly diagnosed prostate cancer by using 68Ga-PSMA PET/CT and its relationship with modified D'Amico risk classification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1639-49.
137. Klingenberg S, Jochumsen MR, Ulhoi BP, Fredsoe J, Sorensen KD, Borre M, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for Primary Lymph Node and Distant Metastasis NM Staging of High-Risk Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2021;62(2):214-20.
138. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-16.
139. Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G, Artioli P, Cecchin D, Dal Moro F, et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(3):859-73.
140. Ling SW, de Jong AC, Schoots IG, Nasserinejad K, Busstra MB, van der Veldt AAM, et al. Comparison of (68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2021;33:61-71.
141. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(2):212-9.
142. Winter A, Kneib T, Henke RP, Wawroschek F. Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. *Int J Urol*. 2014;21(1):58-63.
143. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol*. 2013;63(3):450-8.
144. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
145. Palmedo H, Marx C, Ebert A, Kreft B, Ko Y, Turler A, et al. Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: diagnostic value and effect on patient management in oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):59-67.
146. Lecouvet FE, Simon M, Tombal B, Jamart J, Vande Berg BC, Simoni P. Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). *Eur Radiol*. 2010;20(12):2973-82.
147. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol*. 2010;39(4):333-43.

148. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014;43(11):1503-13.
149. Poulsen MH, Petersen H, Hoiland-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU Int.* 2014;114(6):818-23.
150. Anttinen M, Ettala O, Malaspina S, Jambor I, Sandell M, Kajander S, et al. A Prospective Comparison of (18)F-prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging, and Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). *Eur Urol Oncol.* 2021;4(4):635-44.
151. Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, Duan F, Quinn B, Shields AF. 18F-fluoride PET used for treatment monitoring of systemic cancer therapy: results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med.* 2015;56(2):222-8.
152. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;55(4):448-57.
153. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1335-41.
154. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer – 29-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2319-29.
155. 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.
156. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1425-37.
157. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1415-24.
158. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol.* 2020;77(3):320-30.
159. Luzzago S, de Cobelli O, Cozzi G, Peveri G, Bagnardi V, Catellani M, et al. A novel nomogram to identify candidates for active surveillance amongst patients with International Society of Urological Pathology (ISUP) Grade Group (GG) 1 or ISUP GG2 prostate cancer, according to multiparametric magnetic resonance imaging findings. *BJU Int.* 2020;126(1):104-13.
160. Ploussard G, Beauval JB, Lesourd M, Almeras C, Assoun J, Aziza R, et al. Impact of MRI and Targeted Biopsies on Eligibility and Disease Reclassification in MRI-positive Candidates for Active Surveillance on Systematic Biopsies. *Urology.* 2020;137:126-32.
161. Rajwa P, Pradere B, Quhal F, Mori K, Laukhtina E, Huebner NA, et al. Reliability of Serial Prostate Magnetic Resonance Imaging to Detect Prostate Cancer Progression During Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2021;80(5):549-63.
162. Giganti F, Kirkham A, Allen C, Punwani S, Orczyk C, Emberton M, et al. Update on Multiparametric Prostate MRI During Active Surveillance: Current and Future Trends and Role of the PRECISE Recommendations. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;216(4):943-51.
163. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol.* 2017;71(4):648-55.
164. Klotz L, Pond G, Loblaw A, Sugar L, Moussa M, Berman D, et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up. *Eur Urol.* 2020;77(3):311-7.
165. Bratt O, Holmberg E, Andren O, Carlsson S, Drevin L, Johansson E, et al. The Value of an Extensive

- Transrectal Repeat Biopsy with Anterior Sampling in Men on Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: A Comparison from the Randomised Study of Active Monitoring in Sweden (SAMS). Eur Urol. 2019;76(4):461-6.*
166. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol.* 2019;76(6):790-813.
167. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2185-90.
168. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. *Eur Urol.* 2020;77(6):675-82.
169. Forde JC, Daly PJ, White S, Morrin M, Smyth GP, O'Neill BD, et al. A single centre experience of active surveillance as management strategy for low-risk prostate cancer in Ireland. *Ir J Med Sci.* 2014;183(3):377-82.
170. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amissah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol.* 2013;64(6):981-7.
171. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(5-6):171-8.
172. Jain S, Loblaw A, Vesprini D, Zhang L, Kattan MW, Mamedov A, et al. Gleason Upgrading with Time in a Large Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *J Urol.* 2015;194(1):79-84.
173. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):272-7.
174. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013;63(4):597-603.
175. Preston MA, Feldman AS, Coen JJ, McDougal WS, Smith MR, Paly JJ, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: Need for intervention and survival at 10 years. *Urol Oncol.* 2015;33(9):383 e9-16.
176. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol.* 2013;189(1 Suppl):S19-25; discussion S.
177. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2013;63(1):101-7.
178. Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, Bratt O, Bill-Axelson A, Stattin P. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(2):233-8.
179. Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, Perez N, Shinohara K, Carroll PR. Immediate versus delayed radical prostatectomy: updated outcomes following active surveillance of prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68(3):458-63.
180. van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, Aus G, Pihl CG, Wolters T, et al. Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer.* 2010;116(5):1281-90.
181. Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1112-20.
182. Parsons JK, Pierce JP, Mohler J, Paskett E, Jung SH, Humphrey P, et al. A randomized trial of diet in men with early stage prostate cancer on active surveillance: rationale and design of the Men's Eating and Living (MEAL) Study (CALGB 70807 [Alliance]). *Contemp Clin Trials.* 2014;38(2):198-203.
183. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, Aaron L, Eure G, Nandy I, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9821):1103-11.
184. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(10):932-42.
185. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Background for the proposal

of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(1):68-91.

186. Bill-Axelson A, Garmo H, Holmberg L, Johansson JE, Adami HO, Steineck G, et al. Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful waiting in prostate cancer: a longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized clinical trial. *Eur Urol*. 2013;64(6):920-8.
187. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*. 2016;388(10049):1057-66.
188. Ploussard G, Grabia A, Barret E, Beauval JB, Brureau L, Crehange G, et al. Annual nationwide analysis of costs and post-operative outcomes after radical prostatectomy according to the surgical approach (open, laparoscopic, and robotic). *World J Urol*. 2022;40(2):419-25.
189. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1051-60.
190. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2018;121(6):845-53.
191. Ploussard G, Loison G, Almeras C, Gautier JR, Cazali P, Tollon C, et al. One-day Prehabilitation Program Before Robotic Radical Prostatectomy in Daily Practice: Routine Feasibility and Benefits for Patients and Hospitals. *Eur Urol Open Sci*. 2020;21:14-6.
192. Ploussard G, Almeras C, Beauval JB, Gautier JR, Garnault V, Fremont N, et al. A combination of enhanced recovery after surgery and prehabilitation pathways improves perioperative outcomes and costs for robotic radical prostatectomy. *Cancer*. 2020;126(18):4148-55.
193. Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;69(3):460-7.
194. Martini A, Soeterik TFW, Haverdings H, Rahota RG, Checcucci E, De Cillis S, et al. An Algorithm to Personalize Nerve Sparing in Men with Unilateral High-Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2022;207(2):350-7.
195. Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, Robinson BD, Shevchuk MM, Durand M, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int*. 2011;108(6 Pt 2):984-92.
196. Rosenberg JE, Jung JH, Edgerton Z, Lee H, Lee S, Bakker CJ, et al. Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD013641.
197. Rabbani F, Yunis LH, Pinochet R, Nogueira L, Vora KC, Eastham JA, et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010;57(3):371-86.
198. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009;55(5):1037-63.
199. Resnick MJ, Penson DF. Functional outcomes after treatment for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1654.
200. Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, Krahm MD, Fleshner N, Holowaty E, et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(20):1525-32.
201. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015;68(2):216-25.
202. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007;52(1):29-37.
203. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol*. 2007;178(1):120-4.
204. 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.
205. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, 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(1):84-109.
206. Touijer KA, Sjoberg DD, Benfante N, Laudone VP, Ehdaie B, Eastham JA, et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(4):532-9.
207. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, Coelho RF, Pontes J, Jr., Bastos DA, 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(5):595-604.
208. 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.
209. 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.
210. Merrick GS, Tennant A, Wallner KE, Galbreath R, Butler WM, Fiano R, et al. Does supplemental external beam radiation therapy impact urinary, bowel, and erectile function following permanent prostate brachytherapy?: results of two prospective randomized trials. *J Contemp Brachytherapy.* 2017;9(5):403-9.
211. Frank SJ, Pugh TJ, Blanchard P, Mahmood U, Graber WJ, Kudchadker RJ, et al. Prospective Phase 2 Trial of Permanent Seed Implantation Prostate Brachytherapy for Intermediate-Risk Localized Prostate Cancer: Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(2):374-82.
212. 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.
213. Mendez LC, Ravi A, Chung H, Tseng CL, Wronski M, Paudel M, et al. Pattern of relapse and dose received by the recurrent intraprostatic nodule in low- to intermediate-risk prostate cancer treated with single fraction 19 Gy high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2018;17(2):291-7.
214. 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.
215. 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.
216. Kee DLC, Gal J, Falk AT, Schiappa R, Chand ME, Gautier M, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2018;70:265-71.
217. 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.
218. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):286-95.
219. Rodda S, Morris WJ, Hamm J, Duncan G. ASCENDE-RT: An Analysis of Health-Related Quality of Life for a Randomized Trial Comparing Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost With Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(3):581-9.
220. 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.

221. 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.

222. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):320-7.

223. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3860-8.

224. Incrocci L, Wortel RC, Alemany 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.

225. 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.

226. 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.

227. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2325-32.

228. Langrand-Escure J, de Crevoisier R, Llagostera C, Crehange G, Delaroche G, Lafond C, et al. Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: The French genito-urinary group (GETUG) recommendations. *Cancer Radiother*. 2018;22(2):193-8.

229. 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.

230. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(4):778-89.

231. Lapierre A, Hennequin C, Beneux A, Belhomme S, Benziane Ouaritini N, Biston MC, et al. Highly hypofractionated schedules for localized prostate cancer: Recommendations of the GETUG radiation oncology group. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;173:103661.

232. Murthy V, Maitre P, Kannan S, Panigrahi G, Krishnatry R, Bakshi G, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1234-42.

233. Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol*. 2014;65(5):907-14.

234. Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, Brundl J, Koch D, Wieland WF, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int*. 2013;112(3):322-9.

235. Thuroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol*. 2013;190(2):702-10.

236. Boutier R, Girouin N, Cheikh AB, Belot A, Rabilloud M, Gelet A, et al. Location of residual cancer after transrectal high-intensity focused ultrasound ablation for clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2011;108(11):1776-81.

237. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;19(49):1-490.

238. Dosanjh A, Harvey P, Baldwin S, Mintz H, Evison F, Gallier S, et al. High-intensity Focused Ultrasound for

the Treatment of Prostate Cancer: A National Cohort Study Focusing on the Development of Stricture and Fistulae. *Eur Urol Focus*. 2021;7(2):340-6.

239. Mohammed A, Miller S, Douglas-Moore J, Miller M. Cryotherapy and its applications in the management of urologic malignancies: a review of its use in prostate and renal cancers. *Urol Oncol*. 2014;32(1):39 e19-27.

240. Elshafei A, Kovac E, Dhar N, Levy D, Polascik T, Mouraviev V, et al. A pretreatment nomogram for prediction of biochemical failure after primary cryoablation of the prostate. *Prostate*. 2015;75(13):1447-53.

241. Levy DA, Pisters LL, Jones JS. Primary cryoablation nadir prostate specific antigen and biochemical failure. *J Urol*. 2009;182(3):931-7.

242. Fiard G, Chowdhury A, Potter AR, Pook CJ, Kelly D, Emberton M, et al. Detailing Sexual Outcomes After Focal Therapy for Localised Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2021.

243. Kleinclauss F, Frontczak A, Balssa L, Lebdaï S, Azzouzi R. [Vascular targeted photodynamic therapy in low-risk prostate cancer. A literature review]. *Prog Urol*. 2019;29(8-9):393-401.

244. van Luijckelaar A, Greenwood BM, Ahmed HU, Barqawi AB, Barret E, Bomers JGR, et al. Focal laser ablation as clinical treatment of prostate cancer: report from a Delphi consensus project. *World J Urol*. 2019;37(10):2147-53.

245. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urol Oncol*. 2013;31(2):155-67.

246. Blazeviski A, Scheltema MJ, Amin A, Thompson JE, Lawrentschuk N, Stricker PD. Irreversible electroporation (IRE): a narrative review of the development of IRE from the laboratory to a prostate cancer treatment. *BJU Int*. 2020;125(3):369-78.

247. Haffner MC, Mosbruger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest*. 2013;123(11):4918-22.

248. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2015;68(1):8-19.

249. van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*. 2018;74(1):84-91.

250. Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, Barret E, Coleman JA, Dominguez-Escrig J, et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(3):294-9.

251. Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, Barret E, Berge V, Bott S, et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes—a report from a consensus meeting. *Eur Urol*. 2015;67(4):771-7.

252. van den Bos W, Muller BG, Ahmed H, Bangma CH, Barret E, Crouzet S, et al. Focal therapy in prostate cancer: international multidisciplinary consensus on trial design. *Eur Urol*. 2014;65(6):1078-83.

253. Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, Sanchez-Salas R, Galiano M, Rozet F, et al. Focal High-intensity Focused Ultrasound Targeted Hemiablation for Unilateral Prostate Cancer: A Prospective Evaluation of Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol*. 2016;69(2):214-20.

254. Hopstaken JS, Bomers JGR, Sedelaar MJP, Valerio M, Futterer JJ, Rovers MM. An Updated Systematic Review on Focal Therapy in Localized Prostate Cancer: What Has Changed over the Past 5 Years? *Eur Urol*. 2022;81(1):5-33.

255. Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, et al. Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiablation Study of 111 Patients. *Eur Urol*. 2017;71(2):267-73.

256. Lovegrove CE, Peters M, Guillaumier S, Arya M, Afzal N, Dudderidge T, et al. Evaluation of functional outcomes after a second focal high-intensity focused ultrasonography (HIFU) procedure in men with primary localized, non-metastatic prostate cancer: results from the HIFU Evaluation and Assessment of Treatment (HEAT) registry. *BJU Int*. 2020;125(6):853-60.

257. Guillaumier S, Peters M, Arya M, Afzal N, Charman S, Dudderidge T, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018;74(4):422-9.

258. Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int.* 2012;109(11):1648-54.
259. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):181-91.
260. De Groote R, Nathan A, De Bleser E, Pavan N, Sridhar A, Kelly J, et al. Techniques and Outcomes of Salvage Robot-Assisted Radical Prostatectomy (sRARP). *Eur Urol.* 2020;78(6):885-92.
261. Nathan A, Ng A, Mitra A, Sooriakumaran P, Davda R, Patel S, et al. Comparative Effectiveness Analyses of Salvage Prostatectomy and Salvage Radiotherapy Outcomes Following Focal or Whole-Gland Ablative Therapy (High-Intensity Focused Ultrasound, Cryotherapy or Electroporation) for Localised Prostate Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022;34(1):e69-e78.
262. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016.
263. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol.* 2013;64(6):895-902.
264. Keane FK, Chen MH, Zhang D, Loffredo MJ, Kantoff PW, Renshaw AA, et al. The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer.* 2014;120(12):1787-93.
265. Dall'Era MA, Klotz L. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(1):1-6.
266. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol.* 2016;196(6):1651-8.
267. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open.* 2019;2(2):e188006.
268. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff PW. Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 2015;314(12):1291-3.
269. 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.
270. Bolla M, Neven A, Maingon P, Carrie C, Boladeras A, Andreopoulos D, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation in Prostate Cancer: 12-Year Results of EORTC Trial 22991 in Patients With Localized Intermediate-Risk Disease. *J Clin Oncol.* 2021;39(27):3022-33.
271. Kishan AU, Wang X, Sun Y, Romero T, Michalski JM, Ma TM, et al. High-dose Radiotherapy or Androgen Deprivation Therapy (HEAT) as Treatment Intensification for Localized Prostate Cancer: An Individual Patient-data Network Meta-analysis from the MARCAP Consortium. *Eur Urol.* 2022.
272. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, Pisansky TM, Bolla M, Neven A, et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022;23(2):304-16.
273. Kishan AU, Steigler A, Denham JW, Zapatero A, Guerrero A, Joseph D, et al. Interplay Between Duration of Androgen Deprivation Therapy and External Beam Radiotherapy With or Without a Brachytherapy Boost for Optimal Treatment of High-risk Prostate Cancer: A Patient-Level Data Analysis of 3 Cohorts. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):e216871.
274. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner DW, Bahary JP, et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(6):e180039.
275. Nabid A, Carrier N, Vigneault E, Van Nguyen T, Vavassis P, Brassard MA, et al. Androgen deprivation therapy and radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer: A randomised phase III trial. *Eur J Cancer.* 2021;143:64-74.
276. Nabid A, Carrier N, Vigneault E, Van Nguyen T, Vavassis P, Brassard MA, et al. Optimizing Treatment in

Intermediate-Risk Prostate Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Phase 3 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;111(3):732-40.

277. Cosset JM, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald JC, Asselain B, et al. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71(4):1042-8.*

278. Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol. 2015;67(1):157-64.*

279. Stenmark MH, Blas K, Halverson S, Sandler HM, Feng FY, Hamstra DA. Continued benefit to androgen deprivation therapy for prostate cancer patients treated with dose-escalated radiation therapy across multiple definitions of high-risk disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(4):e335-44.*

280. 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.*

281. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Timing of salvage hormonal therapy in prostate cancer patients with unfavorable prognosis treated with radiotherapy: a secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78(5):1301-6.*

282. 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.*

283. Fossa SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber JE, et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol. 2016;70(4):684-91.*

284. 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.*

285. Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vass S, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol. 2018;74(4):432-41.*

286. Roach M, 3rd. Prostate cancer: Combining endocrine treatment and radiotherapy: a bright future. *Nat Rev Urol. 2016;13(7):373-4.*

287. Spratt DE, Malone S, Roy S, Grimes S, Eapen L, Morgan SC, et al. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. *J Clin Oncol. 2021;39(2):136-44.*

288. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer. 2011;117(13):2883-91.*

289. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ. 2014;348:g1502.*

290. Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Genitourin Cancer. 2014;12(4):215-24.*

291. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol. 2016;17(4):464-74.*

292. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, et al. Androgen deprivation therapy plus docétaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol. 2015;16(7):787-94.*

293. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docétaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.*

2016;387(10024):1163-77.

294. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, et al. Effect of Chemotherapy With Docétaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1159-68.
295. Eastham JA, Heller G, Halabi S, Monk JP, 3rd, Beltran H, Gleave M, 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(26):3042-50.
296. Rajwa P, Pradere B, Gandaglia G, van den Bergh RCN, Tsaur I, Shim SR, et al. Intensification of Systemic Therapy in Addition to Definitive Local Treatment in Nonmetastatic Unfavourable Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2022.
297. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2022;399(10323):447-60.
298. Mottet N, Peneau M, Mazeron JJ, Molinier V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol*. 2012;62(2):213-9.
299. Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(3):294-301.
300. Seisen T, Vetterlein MW, Karabon P, Jindal T, Sood A, Nocera L, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol*. 2018;73(3):452-61.
301. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docétaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*. 2015;67(6):1028-38.
302. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol*. 2015:1-10.
303. Sarkar RR, Bryant AK, Parsons JK, Ryan ST, Karim Kader A, Kane CJ, et al. Association between Radical Prostatectomy and Survival in Men with Clinically Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(5):584-8.
304. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338-51.
305. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int*. 2009;104(8):1058-62.
306. 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.
307. 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.
308. Panebianco V, Villeirs G, Weinreb JC, Turkbey BI, Margolis DJ, Richenberg J, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging for Local Recurrence Reporting (PI-RR): International Consensus -based Guidelines on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Recurrence after Radiation Therapy and Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(6):868-76.
309. Renard-Penna R, Michaud L, Cormier L, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Imagery of treated prostate cancer]. *Prog Urol*. 2015;25(3):128-37.
310. Zapatero A, Garcia-Vicente F, Martin de Vidales C, Cruz Conde A, Ibanez Y, Fernandez I, et al. Long-term results after high-dose radiotherapy and adjuvant hormones in prostate cancer: how curable is high-risk disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):1279-85.

311. Marzola MC, Chondrogiannis S, Ferretti A, Grassetto G, Rampin L, Massaro A, et al. Role of 18F-choline PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical prostatectomy: correlation with trigger PSA, PSA velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution. *Clin Nucl Med*. 2013;38(1):e26-32.
312. Mapelli P, Incerti E, Ceci F, Castellucci P, Fanti S, Picchio M. 11C- or 18F-Choline PET/CT for Imaging Evaluation of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(Suppl 3):43S-8S.
313. Gauthe M, Aveline C, Lecouvet F, Michaud L, Rousseau C, Tassart M, et al. Impact of sodium (18)F-fluoride PET/CT, (18)F-fluorocholine PET/CT and whole-body diffusion-weighted MRI on the management of patients with prostate cancer suspicious for metastasis: a prospective multicentre study. *World J Urol*. 2019;37(8):1587-95.
314. 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.
315. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77(4):403-17.
316. Fourquet A, Lahmi L, Rusu T, Belkacemi Y, Crehange G, de la Taille A, et al. Restaging the Biochemical Recurrence of Prostate Cancer with [(68)Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT: Diagnostic Performance and Impact on Patient Disease Management. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7).
317. Rousseau E, Wilson D, Lacroix-Poisson F, Krauze A, Chi K, Gleave M, et al. A Prospective Study on (18)F-DCFPyL PSMA PET/CT Imaging in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2019;60(11):1587-93.
318. Scarsbrook AF, Bottomley D, Teoh EJ, Bradley KM, Payne H, Afaq A, et al. Effect of (18)F-Fluciclovine Positron Emission Tomography on the Management of Patients With Recurrence of Prostate Cancer: Results From the FALCON Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(2):316-24.
319. Jani AB, Schreibmann E, Goyal S, Halkar R, Hershatter B, Rossi PJ, et al. (18)F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single centre, open-label, phase 2/3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10288):1895-904.
320. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. (18)F-fluciclovine PET-CT and (68)Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1286-94.
321. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858):2018-27.
322. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009;181(3):956-62.
323. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014;66(2):243-50.
324. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magne N, Benyoucef A, Supiot S, et al. 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):1341-52.
325. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10260):1413-21.
326. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1331-40.
327. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. 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):1422-31.

328. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, Davis BJ, Tzou KS, Choo R, et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3864-71.

329. Tilki D, Chen MH, Wu J, Huland H, Graefen M, Wiegel T, et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *J Clin Oncol*. 2021;39(20):2284-93.

330. Jairath NK, Dal Pra A, Vince R, Jr., Dess RT, Jackson WC, Tosoian JJ, et al. A Systematic Review of the Evidence for the Decipher Genomic Classifier in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021;79(3):374-83.

331. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(1):9-17.

332. 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.

333. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol*. 2009;55(2):261-70.

334. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;57(5):754-61.

335. Marra G, Valerio M, Heidegger I, Tsaor I, Mathieu R, Ceci F, et al. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(5):565-81.

336. 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.

337. Ploussard G, Fossati N, Wiegel T, D'Amico A, Hofman MS, Gillessen S, et al. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(2):150-69.

338. Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Does benign prostatic tissue contribute to measurable PSA levels after radical prostatectomy? *Urology*. 2009;74(1):167-70.

339. Ploussard G, Staerman F, Pierrelvelcin J, Larue S, Villers A, Ouzzane A, et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. *World J Urol*. 2014;32(5):1331-8.

340. Gauthier M, Sargos P, Benziane Ouaritini N, Barret E, Beauval JB, Brureau L, et al. Restaging of Patients with Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy Using [(68)Ga]-PSMA-11 Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Impact on Disease Management. *Eur Urol*. 2022;81(4):e87-e9.

341. Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014;65(6):1034-43.

342. 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)(dagger). *Eur Urol*. 2020;77(6):689-98.

343. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Holscher T, Gut P, et al. Dose-intensified Versus Conventional-dose Salvage Radiotherapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: The SAKK 09/10 Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2021;80(3):306-15.

344. Qi X, Li HZ, Gao XS, Qin SB, Zhang M, Li XM, et al. Toxicity and Biochemical Outcomes of Dose-Intensified Postoperative Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(2):282-90.

345. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, Gomella LG, Low DA, Bruner DW, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG

- Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10338):1886-901.
346. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med*. 2018;59(1):82-8.
347. le Guevelou J, Achard V, Mainta I, Zaidi H, Garibotto V, Latorzeff I, et al. PET/CT-Based Salvage Radiotherapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Impact on Treatment Management and Future Directions. *Front Oncol*. 2021;11:742093.
348. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):747-56.
349. Carrie C, Magne N, Burban-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange JL, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1740-9.
350. 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.
351. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, Efstathiou JA, Pisansky TM, Michalski JM, et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3648-54.
352. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008;299(23):2760-9.
353. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012;61(5):961-71.
354. Hennequin C, Hannoun-Levi JM, Rozet F. Management of local relapse after prostate cancer radiotherapy: Surgery or radiotherapy? *Cancer Radiother*. 2017;21(6-7):433-6.
355. Crook J, Rodgers JP, Pisansky TM, Trabulsi EJ, Amin MB, Bice W, et al. Salvage Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy: Clinical Outcomes of a Phase 2 Trial for Local Recurrence after External Beam Radiation Therapy (NRG Oncology/RTOG 0526). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;112(5):1115-22.
356. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol*. 2021;80(3):280-92.
357. Pasquier D, Le Deley MC, Tresch E, Cormier L, Duterque M, Nenan S, et al. GETUG-AFU 31: a phase I/II multicentre study evaluating the safety and efficacy of salvage stereotactic radiation in patients with intraprostatic tumour recurrence after external radiation therapy-study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(8):e026666.
358. Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, Poissonnier L, Pasticier G, Rouviere O, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. *Radiother Oncol*. 2012;105(2):198-202.
359. Siddiqui KM, Billia M, Williams A, Alzahrani A, Chin JL. Comparative morbidity of ablative energy-based salvage treatments for radio-recurrent prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(9-10):325-9.
360. Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol*. 2012;61(6):1204-11.
361. Williams AK, Martinez CH, Lu C, Ng CK, Pautler SE, Chin JL. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60(3):405-10.
362. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):727-37.
363. van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WK, Stewart F, et al. Role

- of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2016;69(5):802-20.
364. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(10):895-903.
365. Scheltema MJ, Tay KJ, Postema AW, de Bruin DM, Feller J, Futterer JJ, et al. Utilization of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in clinical practice and focal therapy: report from a Delphi consensus project. *World J Urol.* 2017;35(5):695-701.
366. Ploussard G, Almeras C, Briganti A, Giannarini G, Hennequin C, Ost P, et al. Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *J Urol.* 2015;194(4):983-8.
367. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, de Visschere P, Heidegger I, Kretschmer A, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2019;76(4):493-504.
368. Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G, Suardi N, Mazzone E, Robesti D, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *Eur Urol.* 2020;78(5):661-9.
369. Supiot S, Vaugier L, Pasquier D, Buthaud X, Magne N, Peiffert D, et al. OLIGOPELVIS GETUG P07, a Multicenter Phase II Trial of Combined High-dose Salvage Radiotherapy and Hormone Therapy in Oligorecurrent Pelvic Node Relapses in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021;80(4):405-14.
370. Lepinoy A, Silva YE, Martin E, Bertaut A, Quivrin M, Aubignac L, et al. Salvage extended field or involved field nodal irradiation in (18)F-fluorocholine PET/CT oligorecurrent nodal failures from prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):40-8.
371. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol.* 2015;67(2):299-309.
372. Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, Bravi CA, Soligo M, Karnes RJ, et al. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol.* 2019;75(1):176-83.
373. Rischke HC, Schultze-Seemann W, Wieser G, Kronig M, Drendel V, Stegmaier P, et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(4):310-20.
-

AUTEURS

Guillaume Ploussard¹, Gaëlle Fiard⁷, Eric Barret³, Laurent Brureau⁴, Gilles Créhange⁵, Charles Dariane⁶, Gaëlle Fromont¹⁵, Mathieu Gauthé⁸, Romain Mathieu², Raphaële Renard-Penna⁹, Guilhem Roubaud¹⁴, François Rozet³, Alain Ruffion^{10,11}, Paul Sargos¹², Jean-Baptiste Beauval¹, Morgan Rouprêt¹³

Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie, groupe prostate, Maison de l'Urologie, 11 rue Viète 75017 Paris, France

1. Department of Urology, La Croix du Sud Hôpital, Quint Fonsegrives, France
2. Department of Urology, CHU Rennes, Rennes, France
3. Department of Urology, Institut Mutualiste Montsouris, Paris

4. Department of Urology , CHU de Pointe-à-Pitre, University of Antilles, University of Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) – UMR_S 1085, F-97110 Pointe-à-Pitre, France
5. Department of Radiotherapy, Institut Curie, Paris
6. Department of Urology, Hôpital européen Georges-Pompidou, APHP, Paris – Paris University – U1151 Inserm-INEM, Necker, Paris, France
7. Department of Urology, Grenoble Alpes University Hospital, Université Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, TIMC-IMAG, Grenoble, France
8. Department of Nuclear Medicine, Grenoble Alpes University Hospital, Université Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, TIMC-IMAG, Grenoble, France
9. Sorbonne University, AP-HP, Radiology, Pitie-Salpetriere Hospital, F-75013 PARIS, France
10. Service d'urologie Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon
11. Equipe 2 – Centre d'Innovation en cancérologie de Lyon (EA 3738 CICLY) – Faculté de médecine Lyon Sud – Université Lyon 1
12. Department of Radiotherapy, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux
13. Sorbonne University, GRC 5 Predictive Onco-Uro, AP-HP, Urology, Pitie-Salpetriere Hospital, F-75013 PARIS, France
14. Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux
15. Department of Pathology, CHRU, 37000 Tours

Auteur correspondant*:

Dr Guillaume Ploussard

La Croix du Sud Hospital, 52 bis, Chemin de Ribaute, 31130 Quint Fonsegrives, France.

Fax: +33 5 32027203

Tel: +33 5 32027202

Email: g.ploussard@gmail.com

[Revenir à la liste des recommandations](#)

VOUS POURREZ ÉGALEMENT AIMER

PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ÉTIOLOGIQUE ET ÉVOLUTIF DES FISTULES VÉSICO-VAGINALES AU SÉNÉGAL

[Lire la suite](#)

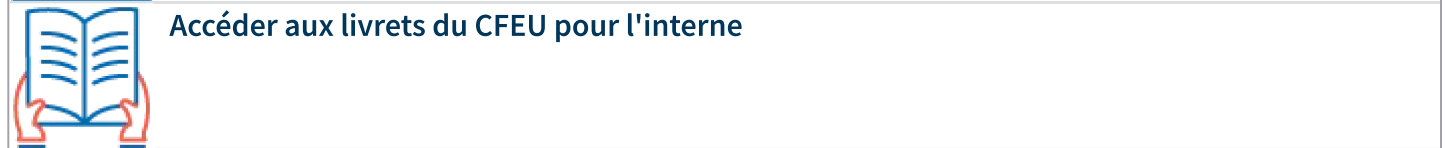
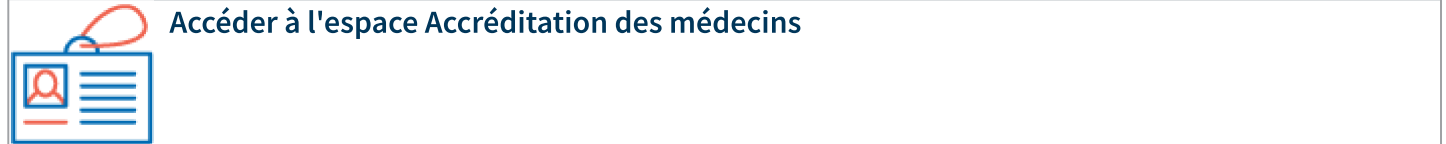
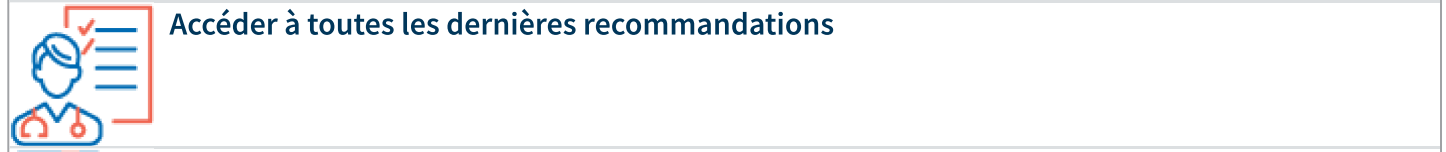
PELVIC FLOOR ULTRASOUND VERSUS URODYNAMICS IN EVALUATING INSENSIBLE URINARY INCONTINENCE: A RETROSPECTIVE STUDY

[Lire la suite](#)

EFFECT OF NINTEDANIB ON HEALING AND FIBROSIS IN RATS WITH EXPERIMENTALLY INDUCED URETHRAL INJURY

[Lire la suite](#)

ACCÈS DIRECT



NOTES À RETENIR

LA F.U. ACADEMIE

Prise en charge de l'hyperactivité vésicale

Découvrir toutes les formations

PUBLICATIONS AFU

LES
URONEWS



[Consulter](#)

[Consulter](#)

POURQUOI ÊTRE MEMBRE DE L'AFU ?

- Appartenir à une communauté qui a pour objectif l'amélioration de la prise en charge des pathologies urologiques et l'accompagnement des urologues.
- Avoir accès aux vidéos didactiques sélectionnées pour vous, aux webinaires et à l'ensemble de l'AFU académie.
- Avoir un tarif privilégié pour les événements de l'AFU avec notamment le CFU, les JOUM, les JAMS, les JITTU et un accès aux SUC.

Bienvenue dans la famille urologique

INFORMATIONS

Adhésion à l'AFU :

Vous souhaitez connaître la procédure pour devenir membre de l'AFU, [cliquez sur ce lien](#)

- Télécharger le dossier de demande de candidature.
- Dates des prochaines commissions de candidatures
- Charte des membres de l'AFU.

Pour plus d'information, contacter : afu@afu.fr

NOTRE WEB APP

Vous souhaitez consulter le site internet sur mobile ?

Télécharger notre progressive WebApp.

[En savoir plus](#)

