

# PRISE EN CHARGE D'UN CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE AU DIAGNOSTIC

COLASSIN A (1), DENIS C (1), HERMESSE J (2), WALTREGNY D (3), SAUTOIS B (1)

**RÉSUMÉ :** En Belgique, le cancer de la prostate se présente sous une forme métastatique d'emblée chez 12 % des patients. Depuis des décennies, le traitement repose sur la castration, chirurgicale ou médicamenteuse. Depuis 2014, plusieurs études randomisées ont démontré le bénéfice de compléter cette castration chez les patients aptes à tolérer les effets secondaires éventuels des traitements complémentaires proposés. La chimiothérapie par docétaxel et les hormonothérapies de nouvelle génération visant l'axe androgènes/récepteurs aux androgènes, telles que l'abiraterone, l'enzalutamide et l'apalutamide, permettent d'augmenter significativement la survie des patients lorsqu'elles sont instaurées dans les 3 mois qui suivent la mise en œuvre de la castration. De même, l'irradiation de la prostate, lorsque la situation urologique le permet, pourrait augmenter la survie des patients ayant moins de 5 métastases osseuses. Le bénéfice éventuel de combiner ces stratégies reste débattu et en cours d'investigation.

**MOTS-CLÉS :** *Cancer de prostate - Chimiothérapie - Hormonothérapie - Radiothérapie*

## MANAGEMENT OF METASTATIC HORMONE-NAIVE PROSTATE CANCER AT DIAGNOSIS

**SUMMARY :** In Belgium, 12 % of patients present with upfront metastatic hormone-naive prostate cancer. Surgical or medical castration has been the only approved treatment for decades. Since 2014, several randomized trials have demonstrated that survival could be significantly improved in patients who are deemed fit enough to cope with the potential added side-effects. Docetaxel chemotherapy and androgen receptor axis-targeted next generation hormonal agents such as abiraterone, enzalutamide and apalutamide have been shown to improve overall survival when given within 12 weeks after castration initiation. Similarly, prostate radiotherapy, in the absence of urological contraindications, might also improve overall survival in patients presenting with less than 5 bone metastases. How these strategies can be combined remains a matter of debate and is currently under investigation.

**KEYWORDS :** *Prostate cancer - Chemotherapy - Androgen deprivation therapy - Radiotherapy*

## INTRODUCTION

Environ 12 % des patients diagnostiqués avec un cancer de la prostate présentent d'emblée une maladie métastatique. En Belgique, cela a représenté 1.280 nouveaux patients en 2017 (1). Jusqu'il y a peu, la prise en charge de ces patients consistait en l'instauration d'une hormonothérapie androgénosuppressive palliative associée, si nécessaire, à un traitement antalgique médicamenteux ou radiothérapique, voire une chirurgie du rachis (laminectomie de décompression, par exemple).

Depuis 2014, l'intérêt de renforcer cette castration initiale par un traitement systémique a été démontré et plusieurs médicaments, tels que le docétaxel et diverses hormonothérapies de nouvelle génération, ont été approuvés dans ce cadre. Plus récemment, l'irradiation de la tumeur primitive a également été recommandée chez certains patients. Les modalités d'utilisation de ces nouveaux traitements, voire leur éventuelle combinaison, restent encore mal connues. Dans cet article, nous passons en revue les données actuellement établies et les voies de recherche en cours dans le domaine.

## CHIMIOTHÉRAPIE PAR DOCÉTAXEL (TAXOTERE®)

En 2004, le docétaxel a été le premier agent permettant d'améliorer la survie des patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. À ce moment, le bénéfice n'était, cependant, que d'un modeste 3 mois en médiane de survie (2).

Lorsque les premières données évoquant le bénéfice de l'ajout du docétaxel lors de l'instauration de la castration ont été rapportées à la réunion annuelle de la Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO) en 2014, puis publiées en 2015 dans le *New England Journal of Medicine* par Chris Sweeney et coll., elles ont fait l'effet d'une bombe, tant l'ampleur du bénéfice en survie dépassait largement ce dont on se contentait souvent en oncologie (3).

Dans leur étude CHAARTED, 790 patients, en bon état général, avec un cancer de la prostate métastatique nécessitant l'instauration d'une hormonothérapie de castration, ont été randomisés en deux groupes : castration seule ou combinée à 6 cycles de chimiothérapie par docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Septante-trois pour cent présentaient une maladie métastatique d'emblée et les patients étaient stratifiés selon le volume tumoral : élevé en cas de métastases viscérales ou en présence d'au moins 4 métastases osseuses dont au moins une en dehors de la colonne et/ou du bassin ou de faible volume dans les autres cas. La sur-

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.  
(2) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.  
(3) Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.

vie globale des patients recevant le traitement combiné était majorée de 13,6 mois (57,6 mois *versus* 44,0 mois); ce bénéfice était jugé spectaculaire, principalement au profit des patients présentant un volume tumoral élevé et qui représentaient 65 % de leur population (3). Ces données ont été confirmées, bien qu'avec une petite réduction du bénéfice à 10,4 mois, après un suivi médian de 53,7 mois (4).

Une contribution majeure est également venue du Royaume-Uni avec la publication, un an plus tard dans le *Lancet*, des premiers résultats de l'étude STAMPEDE. Cette étude proposait un protocole original permettant de comparer, au fil du temps, différents groupes expérimentaux à un bras contrôle unique, mis à jour en fonction des progrès réalisés («multi-arm, multi-stage platform design») (5). Les patients débutaient une hormonothérapie de castration pour différentes raisons : maladie métastatique (d'emblée, le plus souvent), localisée à haut risque (N0), avec infiltration tumorale ganglionnaire (N1) nouvellement diagnostiquée ou en récidive à haut risque après traitement local à visée curative. Deux mille neuf cents soixante-deux patients, dont 1.817 en situation métastatique (61 %), ont été répartis de façon aléatoire (randomisation 2:1:1:1) entre traitement standard (castration), traitement standard + acide zolédronique, traitement standard + 6 cycles de docétaxel ou, enfin, traitement standard + docétaxel + acide zolédronique. Si l'ajout d'acide zolédronique (un inhibiteur de la résorption osseuse) au traitement standard n'a eu aucun impact sur la survie, l'addition du docétaxel a été associée à une réduction de 22 % de la mortalité de l'ensemble de la population étudiée, sans évidence d'une quelconque différence d'effet selon le statut métastatique ou non.

Ces deux études positives sont venues contredire les résultats de l'étude GETUG-AFU 15 dans laquelle 385 patients métastatiques (d'emblée ou après traitement local) avaient été randomisés entre hormonothérapie de castration seule ou combinée au docétaxel (jusqu'à 9 cycles) (6). Dans cette étude, comprenant une majorité de patients de faible risque et dont la survie du bras contrôle était très bonne, aucun bénéfice en survie n'avait été démontré avec l'ajout du docétaxel au traitement standard.

Une méta-analyse (7), reprenant les trois études décrites ci-dessus, a confirmé le bénéfice de l'ajout du docétaxel à la castration sur la survie globale et la survie sans récidive des patients métastatiques avec une réduction de 23 % du risque de décès et de 36 % du risque de rechute, ce qui se traduit par un bénéfice

absolu de survie à 4 ans de 9 %. La même méta-analyse a étudié l'effet du docétaxel chez les patients non métastatiques et a retrouvé une réduction de 30 % du risque de récidive tandis que la survie n'était pas statistiquement améliorée en dépit d'une réduction du risque de décès de 13 % (7). Les principaux effets secondaires ont été la neutropénie fébrile et la fatigue.

## HORMONOTHÉRAPIES DE NOUVELLE GÉNÉRATION

Le devenir des patients porteurs d'une néoplasie prostatique métastatique résistante à la castration a été profondément amélioré par l'administration de nouvelles hormonothérapies, telles que l'acétate d'abiratéronne et l'enzalutamide. Elles sont, l'une et l'autre, associées à une amélioration significative de la survie globale avant ou après l'administration du docétaxel (8). Ces mêmes agents, et d'autres, ont donc, logiquement, été évalués chez les patients métastatiques hormono-naïfs dans l'espoir d'améliorer durablement la survie globale.

### ABIRATÉRONNE (ZYTIGA®)

C'est dans le même numéro du *New England Journal of Medicine* que les résultats des études LATITUDE et «STAMPEDE bras G» ont été rapportés en 2017 (9). L'étude STAMPEDE a été présentée ci-dessus. Entre novembre 2011 et janvier 2014, 1.917 patients ont été randomisés entre l'hormonothérapie standard seule ou associée à la prise d'abiratéronne 1 g/j avec 5 mg de prednisolone/j, jusqu'à la progression pour les patients métastatiques et pour une durée maximale de deux ans en l'absence de métastase. Nonante-cinq pour cent des patients n'avaient reçu aucun traitement pour la prostate et 52 % étaient métastatiques. L'objectif primaire de l'étude a été atteint avec la démonstration d'une amélioration de la survie globale sous la forme d'une réduction du risque de mortalité de 37 %. Cette réduction atteignait 39 % chez les patients métastatiques et ce, au prix d'une toxicité acceptable, principalement l'hypertension et l'hypokaliémie, sachant que les patients présentant une morbidité cardiovasculaire étaient exclus (9). À la différence des patients inclus dans STAMPEDE, ceux de l'étude LATITUDE présentaient, tous, une néoplasie d'emblée métastatique, considérée à haut risque, c'est-à-dire avec au moins 2 des 3 critères suivant : score de Gleason  $\geq 8$ ,  $\geq 3$  métastases osseuses, présence d'au moins une métastase viscérale mesurable (10). Les 1.199 patients inclus ont été répartis

au hasard entre castration seule ou associée à l'abiratérone. Ici aussi, le risque de mortalité a été réduit de 38 %, un résultat très proche de celui du bras G de STAMPEDE. L'analyse finale a démontré une majoration de la survie médiane de 36,5 mois pour la castration seule à 53,3 mois pour le traitement combiné (11).

Les patients de l'étude LATITUDE et la cohorte métastatique du bras G de STAMPEDE ont été inclus dans une méta-analyse qui a confirmé la réduction de 38 % du risque de mortalité, se traduisant par une augmentation de 14 % en valeur absolue de la survie à 3 ans, de 55 % à 69 %, au prix d'une majoration des toxicités cardiaques, vasculaires et hépatiques de grades 3 et 4 (12).

### ENZALUTAMIDE (XTANDI®)

La valeur ajoutée de l'enzalutamide en complément de la castration a été étudiée dans deux études contrôlées de phase 3. Dans l'étude ENZAMET, 1.125 patients ont été randomisés pour recevoir une castration associée à la prise d'enzalutamide ou à celle d'un anti-androgène non stéroïdien classique tel que le bicalutamide, le nilutamide ou le flutamide (13). De plus, les patients pouvaient bénéficier de maximum 6 cycles de docétaxel d'emblée, sur base des résultats alors connus des études CHAARTED et STAMPEDE décrites plus haut, et cette approche a été envisagée pour 45 % d'entre eux. Cinquante-huit pour cent des patients n'avaient pas reçu de traitement pour la prostate. L'ajout de l'enzalutamide au traitement standard a permis de réduire de 33 % le risque de mortalité comparativement à l'ajout d'un anti-androgène non stéroïdien de première génération, soit une survie à 3 ans de l'ordre de 80 % *versus* 72 %.

Les 1.150 patients inclus dans l'étude ARCHES ont été répartis de façon aléatoire entre enzalutamide ou placebo en plus de la castration classique (14). Vingt-six pour cent des patients avaient bénéficié d'un traitement chirurgical ou radiothérapique de la prostate et environ 18 % ont reçu du docétaxel à raison de 1 à 6 cycles. L'objectif principal de cette étude était l'amélioration de la survie sans progression radiologique (et pas la survie globale). Il a été atteint, avec la démonstration d'une réduction de 61 % du risque avec l'ajout de l'enzalutamide, avec un bénéfice observé dans tous les sous-groupes.

### APALUTAMIDE (ERLEADA®)

La dernière molécule évaluée en association avec la castration chez des patients métasta-

tiques est l'apalutamide. L'étude TITAN a recruté 1.052 patients randomisés entre la prise de 240 mg d'apalutamide par jour ou un placebo, en sus de la castration, avec pour objectifs principaux la survie globale et la survie sans progression radiologique (15). La majorité des patients étaient métastatiques d'emblée et seuls 11 % ont reçu du docétaxel en même temps que la castration était instaurée. L'étude TITAN a, également, atteint ses objectifs primaires, avec la démonstration d'une réduction de la mortalité de 33 % et de la survie sans progression radiologique de 52 %. La toxicité est apparue modérée, en dehors d'une éruption cutanée chez un peu plus d'un quart des patients dont 6,3 % de grade  $\geq 3$ .

### RADIOTHÉRAPIE SUR LA PROSTATE

Au même titre qu'il paraissait inutile d'ajouter quoi que ce soit comme traitement systémique à la simple castration, il semblait tout aussi futile d'administrer un traitement sur la tumeur primaire que ce soit au moyen d'une prostatectomie ou d'une irradiation de la prostate. Pourtant, des données rétrospectives issues de l'analyse de registres, avec tous les biais qui les accompagnent, évoquaient une amélioration de la survie globale en ajoutant un traitement du cancer primitif au traitement systémique (16).

Deux études randomisées et une méta-analyse adressant cette question ont été, récemment, publiées.

L'étude HORRAD a inclus 432 patients présentant des métastases osseuses qui ont été randomisés entre castration seule ou associée à une irradiation de la prostate (17). Ces patients n'ont reçu ni docétaxel, ni hormonothérapie de nouvelle génération d'emblée. Aucune différence significative en survie globale n'a été mesurée entre les deux groupes (45 mois dans le groupe radiothérapie *versus* 43 mois pour le groupe contrôle). Cependant, le temps médian jusqu'à progression du PSA était amélioré dans le groupe irradié (15 mois *versus* 12 mois, HR = 0,78, p = 0,02).

La seconde étude émane de la plateforme STAMPEDE dont le bras H a inclus 1.032 patients chez qui la castration a été associée à l'irradiation de la prostate *versus* 1.029 patients du bras contrôle (18). Un peu moins de 20 % des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie par docétaxel. Dans son ensemble, cette étude, bien qu'elle ait montré une amélioration de la survie sans récurrence (HR = 0,76, p < 0,001), n'a pas démontré de bénéfice en survie glo-

bale avec l'ajout de la radiothérapie prostatique. Cependant, dans le sous-groupe pré-spécifié des 817 (408 traités de façon standard et 409 avec radiothérapie en plus) patients avec un faible volume tumoral selon CHAARTED, la radiothérapie a permis d'améliorer la survie à 3 ans de 73 % à 81 % (HR = 0,68, p = 0,007).

Devant ces résultats difficiles à interpréter, une méta-analyse des deux études a été réalisée. Elle a montré une amélioration de 7 % de la survie à 3 ans (de 70 % à 77 %) chez les patients ayant moins de 5 métastases osseuses (évaluation par imagerie conventionnelle) (19).

### QUEL TRAITEMENT CHOISIR ?

Au vu des données présentées ci-dessus, il paraît logique de proposer, à la majorité des patients en bon état général qui se présentent avec un cancer de la prostate métastatique d'emblée, un traitement complémentaire à la castration. Les traitements systémiques efficaces peuvent être classés en deux groupes : chimiothérapie intraveineuse (docétaxel) et hormonothérapies orales (abiratérone, enzalutamide et apalutamide). Une fois de plus, la plateforme STAMPEDE nous a permis de comparer des patients inclus durant le même intervalle de temps et randomisés dans les bras docétaxel (N = 189) ou abiratérone (N = 377) (20). Cette comparaison opportuniste entre deux bras expérimentaux a montré que ces deux options n'étaient pas différentes en termes de survie globale, de survie spécifique au cancer et d'apparition d'événements osseux symptomatiques. Par contre, la survie sans progression et le contrôle du PSA semblaient meilleurs sous abiratérone. C'est surtout dans le registre de la toxicité que ces deux options diffèrent, avec une nette diminution, bien que transitoire, de la qualité de vie durant l'administration du docétaxel. La combinaison du docétaxel et d'une hormonothérapie de nouvelle génération n'a pas encore fait l'objet d'une étude approfondie. Cependant, une fraction des patients inclus dans les études d'hormonothérapie a reçu, en plus, une chimiothérapie d'emblée. Le bénéfice éventuel de cette approche, voire de sa valeur relative en fonction du volume tumoral, reste à déterminer.

En ce qui concerne la radiothérapie prostatique, elle ne doit être proposée qu'aux patients présentant un faible volume tumoral et ne présentant pas de contre-indications, notamment urinaires. La place de la prostatectomie fait également l'objet d'études prospectives.

### FAUT-IL COMBINER TRAITEMENT LOCAL ET TRAITEMENT(S) SYSTÉMIQUE(S) ?

La place d'une combinaison de radiothérapie et d'un traitement systémique chez les patients avec un faible volume tumoral reste inconnue, mais des études en cours devraient contribuer prochainement à répondre à cette question (dont PEACE-1).

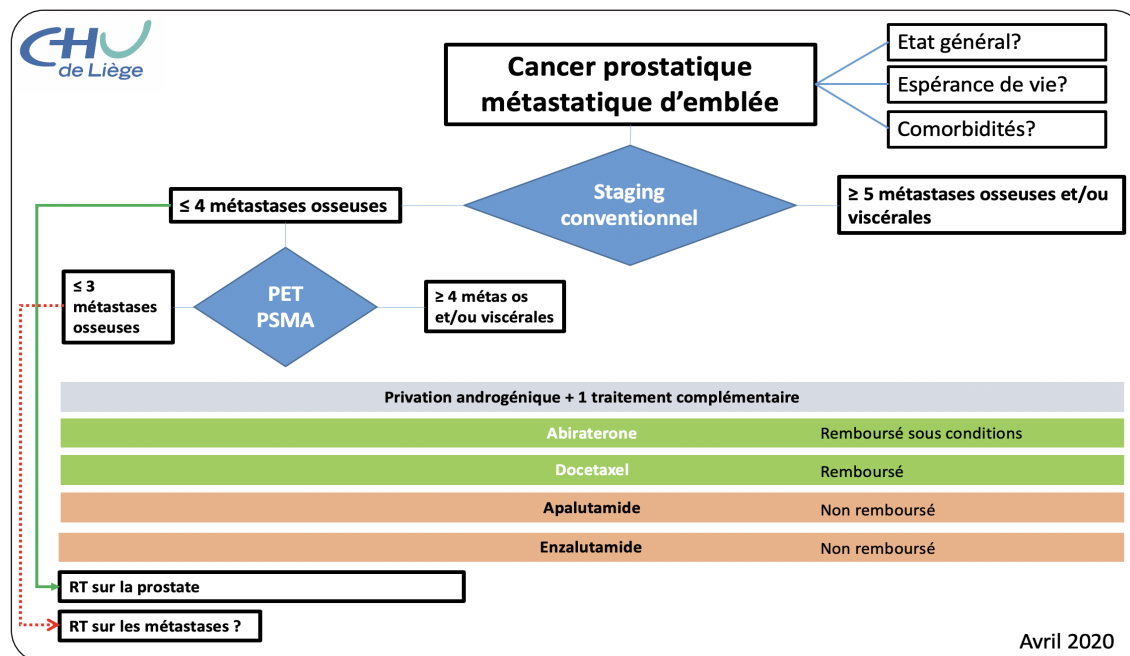
### PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE SUR LES OLIGOMÉTASTASES

Les patients présentant un petit nombre de métastases, particulièrement après une mise au point au moyen des nouvelles modalités d'imagerie telles que le Pet-scan au PSMA et la RMN corps entier, sont l'objet de beaucoup d'attention. Certains auteurs considèrent qu'ils se trouvent dans une situation médicale intermédiaire, éventuellement accessible à un traitement curatif, ou dont on peut au moins différer l'instauration définitive d'un traitement palliatif tel que l'hormonothérapie de castration. Les données actuellement disponibles sont limitées et ont été principalement obtenues chez les patients présentant une récurrence oligométastatique après un traitement à visée curative. Chez ceux-ci, une étude belge de phase 2 a montré qu'il était possible de retarder l'instauration de la castration en ciblant les oligométastases au moyen d'une radiothérapie ou d'une chirurgie (21). Pour les patients métastatiques d'emblée, on ne dispose pas de recommandations reposant sur des études randomisées. L'étude PEACE 6 tentera de définir la place d'une radiothérapie stéréotaxique sur les métastases osseuses et/ou ganglionnaires chez les patients ne présentant pas plus de 5 métastases après imagerie fonctionnelle.

### CONCLUSION

La castration a longtemps été la seule option thérapeutique pour les patients diagnostiqués avec une néoplasie prostatique d'emblée métastatique. Si cette modalité thérapeutique reste la base du traitement, de nouvelles options complémentaires ont démontré leur capacité à améliorer significativement la survie globale de ces patients. Pour autant que leur état général le permette, il est recommandé de compléter la castration par une chimiothérapie ou une hormonothérapie de nouvelle génération dans les

**Figure 1.** Tous les patients sont éligibles pour une hormonothérapie de castration associée à un traitement systémique complémentaire en fonction de leur situation clinique personnelle. Si le staging conventionnel montre  $\leq 4$  métastases osseuses, une radiothérapie sur la prostate peut être envisagée. Cette option n'est pas recommandée si  $\geq 5$  métastases osseuses ou si des métastases viscérales sont identifiées au bilan conventionnel. Les patients oligométastatiques au bilan conventionnel sont évalués au PET-scan au PSMA et, chez ceux qui ont  $\leq 3$  métastases, un traitement local sur ces lésions peut être discuté au cas par cas.



PS : performance status. RT : radiothérapie.

Staging conventionnel : scintigraphie osseuse corps entier et scanner thorax-abdomen-pelvis.

**Tableau I. Messages clés concernant le traitement des patients présentant une néoplasie prostatique métastatique d'emblée.**

La castration, chimique ou chirurgicale, représente le socle du traitement.
L'ajout d'un traitement systémique est recommandé chez tous les patients capables de tolérer les effets secondaires éventuels.
Le choix du type de traitement systémique (chimiothérapie ou hormonothérapie) doit prendre en compte le profil de tolérance et les préférences du patient.
En l'absence de contre-indication urinaire, la radiothérapie sur la prostate peut être recommandée chez les patients ayant moins de 5 métastases osseuses.
La radiothérapie stéréotaxique des oligométastases reste expérimentale.
L'intérêt de combiner les modalités décrites ci-dessus n'est pas établi, d'autant que le risque de majorer les toxicités est réel.

3 mois qui suivent l'instauration de la castration. Pour les patients présentant moins de 5 métastases osseuses en imagerie conventionnelle, une irradiation de la prostate peut être proposée, en l'absence de contre-indication urinaire. En ce qui concerne la radiothérapie stéréotaxique des oligométastases, cette approche n'est pas encore validée et devrait être envisagée dans

le cadre d'une étude clinique. De même, nous ne disposons pas de données de phase 3 sur le bénéfice éventuel de combiner les traitements systémiques entre eux et/ou avec les traitements locaux. Notre stratégie thérapeutique actuelle est schématisée dans la Figure 1 et les messages clés sont résumés dans le Tableau I.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Prostate Cancer Fact Sheets. *Registre du Cancer, Année d'incidence 2017*. Bruxelles;2019.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;**351**:1502-12.
3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;**373**:737-46.
4. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 charted trial. *J Clin Oncol* 2018;**36**:1080-7.
5. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;**387**:1163-77.

6. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;**14**:149-58.
7. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LH, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;**17**:243-56.
8. Sautois B, Gennigens C. Actualités thérapeutiques dans le traitement médical du cancer de la prostate résistant à la castration. *Rev Med Liege* 2013;**68**:94-6.
9. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;**377**:338-51.
10. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;**377**:352-60.
11. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;**20**:686-700.
12. Ryzewska LH, Burdett S, Vale CL, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;**84**:88-101.
13. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;**381**:121-31.
14. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;**37**:2974-86.
15. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;**381**:13-24.
16. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014;**65**:1058-66.
17. Boevé LM, Hulshof MC, Vis AN, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2019;**75**:410-8.
18. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;**392**:2353-66.
19. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a stopcap systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;**76**:115-24.
20. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: Directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018;**29**:1235-48.
21. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: A prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;**36**:446-53.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr B. Sautois, Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.  
Email : brieuc.sautois@chuliege.be