

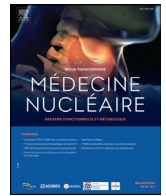


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Mise au point et stratégies thérapeutiques dans le cancer de la prostate avancé et métastatique



Advanced and metastatic prostate cancer: Work-up and treatment strategy

C. Denis*, B. Sautois

Service d'oncologie médicale, CHU Sart-Tilman, avenue de l'Hôpital, 1, 4000 Liège, Belgique

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 16 septembre 2023

Accepté le 21 septembre 2023

Disponible sur Internet le 4 octobre 2023

Mots clés :

Cancer de la prostate métastatique
hormonosensible

Résistance à la castration

Bilan d'extension

Récidive biologique

Keywords:

Hormone-sensitive metastatic prostate
cancer

Castration-resistant

Staging

Biochemical recurrence

RÉSUMÉ

Le traitement du cancer de la prostate repose sur une approche multimodale adaptée en fonction du patient et des caractéristiques de la maladie. En ce sens, l'imagerie joue un rôle essentiel dans l'évaluation du cancer, que ce soit pour le bilan initial ou lors de la récurrence. Une fois métastatique (d'emblée au diagnostic ou après un traitement curatif), la castration, chirurgicale ou médicamenteuse, a longtemps constitué le seul traitement de ces patients. Leur survie s'est cependant nettement améliorée depuis l'arrivée de la chimiothérapie par docétaxel, puis des hormonothérapies de nouvelle génération telles que l'abiratéron, l'enzalutamide, l'apalutamide et le darolutamide. À ces traitements systémiques, s'ajoute la possibilité d'irradier la tumeur prostatique chez les patients de faible volume métastatique. Après plusieurs mois ou années, ces patients finissent inévitablement par évoluer vers la forme létale de la maladie : la résistante à la castration. Dans ce contexte, outre le docétaxel, l'abiratéron et l'enzalutamide, d'autres traitements sont également disponibles tels que le cabazitaxel, les agents affectant la réparation de l'ADN comme les inhibiteurs PARP, le radium-223 ou encore plus récemment le Lu-PSMA. Dans certains cas, une combinaison de traitements peut également être envisagée. L'objectif de cette revue est de revoir le rôle de l'imagerie dans le bilan d'extension initial et de la récurrence métastatique, puis les différentes stratégies thérapeutiques du cancer de la prostate métastatique hormonosensible et résistant à la castration.

© 2023 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

Prostate cancer treatment relies on a multimodal approach based on the patient and disease characteristics. In this regard, imaging plays a crucial role in assessing cancer, whether it is for the initial evaluation or when recurrence occurs. Once it becomes metastatic (either at diagnosis or after curative treatment), castration, whether surgical or medical, used to be the sole treatment for these patients. However, since the introduction of chemotherapy with docetaxel and the emergence of next-generation hormone therapies such as abiraterone, enzalutamide, apalutamide and darolutamide, their survival has been significantly improved. In addition to these systemic treatments comes the possibility of irradiating the prostate tumor in patients with low-volume metastatic disease. After several months or years, these patients inevitably progress to the lethal form of the disease: castration-resistant prostate cancer. In this context, besides docetaxel, abiraterone, and enzalutamide, other treatments are also available, such as cabazitaxel, DNA repair-targeting agents like PARP inhibitors, radium-223, or more recently, Lu-PSMA. In some cases, a combination of treatments may also be considered. The objective of this review is to examine the role of imaging in the initial staging and metastatic recurrence work-up of prostate cancer, as well as the various therapeutic strategies for hormone-sensitive and castration-resistant metastatic prostate cancer.

© 2023 Published by Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : chloe.denis@chuliege.be (C. Denis), brieuc.sautois@chuliege.be (B. Sautois).

1. Imagerie : bilan d'extension initial et de la récurrence

1.1. Imagerie et stadification du cancer prostatique

L'évaluation du stade d'un cancer est une étape cruciale en oncologie afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique, en particulier lorsque les traitements envisagés sont à visée curative. Selon la classification TNM, la stadification clinique d'un tumeur prostatique (cT) se base avant tout sur les observations recueillies par le toucher rectal et non sur l'imagerie. Cette dernière sera surtout déterminante pour la stadification ganglionnaire et métastatique mais reste utile à visée diagnostique ou pour compléter le bilan lors de l'évaluation des possibilités d'exérèse, en particulier pour les stades localement avancés [1].

Le scanner et l'échographie transrectale manquent de précision pour la stadification tumorale mais peuvent démontrer un envahissement des organes adjacents dans les stades localement avancés [2]. Dans ce contexte, le scanner n'est indiqué qu'en cas de contre-indication à l'IRM. L'IRM pelvienne reste en effet l'examen de référence pour le bilan des stades localisés, avec une sensibilité et spécificité de 0,61 et 0,88 pour l'évaluation des stades T3 [3], mais n'est pas recommandée pour les patients à faible risque selon la classification de d'Amico compte tenu de sa faible sensibilité pour l'évaluation microscopique de l'extension extraprostatique [1]. De plus, l'IRM, tout comme le scanner, permet également d'évaluer l'extension ganglionnaire mais la sensibilité de ces deux examens reste inférieure à 40 % et diminue d'autant plus que le taux de PSA est faible (< 20 ng/mL), que la maladie est localisée ou que le score ISUP (International Society of Urological Pathology) est < 4 [4,5].

La tomographie par émission de positons couplée à la tomomodensitométrie (TEP/TDM) au [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) n'a pas d'indication dans le cancer prostatique. D'autres marqueurs ont cependant été développés tels la [¹⁸F]fluorocholine (FCH) ou les ligands radiomarqués de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) avec du gallium-68 ([⁶⁸Ga] ou PSMA-11) ou du fluor-18 (DCFPyl, PSMA-1007). La TEP/TDM à la FCH ne possède qu'une sensibilité modérée de 62 % pour la stadification ganglionnaire pour une spécificité de 92 %. Sa sensibilité ne dépasse en fait les 50 % que pour les patients à haut et très haut risque selon d'Amico [6]. En revanche, la TEP/TDM au PSMA, surtout étudiée avec le PSMA-11, démontre dans une méta-analyse une sensibilité et une spécificité de 77 % et 97 %, respectivement [7], ce qui en fait l'imagerie la plus sensible en comparaison à l'IRM, le scanner ou la TEP/TDM à la FCH pour la stadification ganglionnaire.

L'évaluation des lésions métastatiques est indiquée chez les patients symptomatiques quelle que soit la valeur de PSA, chez les patients à haut risque et elle se discute chez les patients à risque intermédiaire avec un ISUP de grade 3 [1]. Actuellement, le bilan recommandé consiste en la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et d'une scintigraphie osseuse. Bien que la scintigraphie osseuse possède une sensibilité et spécificité de 79 % et 82 %, respectivement [8], sa performance diagnostique reste fort dépendante du taux de PSA, avec seulement 2,3 % de patients diagnostiqués métastatiques pour un PSA ≤ 10 ng/mL, vs. 16,2 % pour un PSA entre 20 et 49,9 ng/mL [5].

Chez les patients à haut risque, l'IRM du corps entier semble plus sensible que l'imagerie conventionnelle pour la détection de lésions osseuses, mais reste moins spécifique que la TEP/TDM à la FCH, en particulier pour des PSA < 10 ng/mL [8,9]. Chez les patients à haut risque, la TEP/TDM au fluorure de sodium ([¹⁸F]NaF) est également plus sensible que la scintigraphie pour la détection de lésions osseuses mais, contrairement à la FCH, ne permet pas de détecter les lésions viscérales ou ganglionnaires [10].

L'intérêt de remplacer l'imagerie conventionnelle par la TEP/TDM au PSMA chez les patients à haut risque avant un traitement à visée curative a été initialement évalué par l'étude prospective proPSMA [11]. La performance diagnostique de la TEP/TDM au PSMA était de 27 % supérieure à l'imagerie conventionnelle (92 % vs. 65 %, $p < 0,0001$), avec des meilleures sensibilité (38 % vs 85 %) et spécificité (91 % vs 98 %). Ces résultats furent repris plus récemment dans une méta-analyse confirmant la supériorité de l'imagerie au PSMA sur l'imagerie conventionnelle [12]. À l'heure actuelle, en France, la TEP/TDM au PSMA n'est cependant pas encore remboursée pour le bilan initial des patients à haut risque, contrairement à la TEP/TDM à la FCH.

En conclusion, les nouvelles imageries telles que la TEP à la FCH ou au PSMA et l'IRM corps entier semblent plus sensibles pour la détection des métastases à distance en comparaison à l'imagerie conventionnelle. Toutefois, aucune donnée robuste prospective n'est encore disponible pour permettre de comparer et évaluer l'impact clinique et pronostique que l'utilisation de ces imageries pourrait avoir dans la prise en charge thérapeutique des patients métastatiques. Cela explique pourquoi le bilan conventionnel par scanner et scintigraphie osseuse reste la référence actuellement.

1.2. Bilan d'extension lors de la récurrence

Après un traitement à visée curative, entre 27 et 53 % des patients développeront une ré-élévation du PSA, aussi appelée récurrence biologique [1]. Le temps de doublement du PSA (< 10 mois) et le délai avant récurrence après un traitement local (< 12 mois) ont une valeur prédictive de la récurrence métastatique et pronostique de la réponse thérapeutique et de la survie [13]. L'imagerie dans ce contexte permet de détecter la localisation de la rechute, locale et/ou à distance, mais n'a d'utilité que si celle-ci influence directement la décision thérapeutique.

En cas de récurrence après un traitement par radiothérapie, l'IRM reste l'examen de référence pour détecter une récurrence locale chez un patient à même de pouvoir bénéficier d'un traitement de rattrapage [1].

Après prostatectomie radicale, le rendement de l'imagerie conventionnelle reste faible, en particulier pour de faibles valeurs du PSA. À titre d'exemple, pour un PSA moyen de 12,4 ng/mL, seuls 11-14 % des patients ont un scanner positif [14]. Parallèlement aux résultats obtenus dans le contexte du bilan initial, la sensibilité et spécificité de la TEP/TDM à la FCH ou au PSMA semblent également supérieures à l'imagerie conventionnelle dans le cadre de la récurrence [7,8] et font de la TEP l'examen de référence dans ce contexte. Le rendement de la TEP/TDM à la FCH ou au PSMA varie cependant également avec le taux de PSA, surtout pour la FCH [7,15,16]. Après prostatectomie radicale, il n'est donc pas recommandé de faire de TEP à la FCH en cas de PSA < 1 ng/mL, mais de plutôt privilégier le PSMA dont le rendement est meilleur en cas de faible taux de PSA, surtout si celui-ci est > 0,2 ng/mL [1]. Une AMM a été récemment obtenue en France pour la réalisation d'une TEP/TDM au PSMA marqué au fluor-18 ([¹⁸F]DCFPyl) en cas de récurrence biologique à la suite de l'essai prospectif français ABX-CT-301 démontrant la supériorité du [¹⁸F]DCFPyl par rapport à la FCH [17]. À noter que la [¹⁸F]fuciclovine est également remboursée en France dans cette indication mais n'a pas montré de supériorité par rapport au PSMA-11 [18].

2. Prise en charge thérapeutique des patients métastatiques hormonosensibles

2.1. Généralités

Par définition, les patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) ne sont pas l'objet d'une

SAd au moment du diagnostic initial ou de la récurrence métastatique. Les patients métastatiques synchrones ou de novo, c'est-à-dire métastatiques d'emblée au diagnostic, sont à différencier des patients métastatiques métachrones, récidivant dans les suites d'un traitement local à visée curative, en raison de leur pronostic plus défavorable. Au diagnostic, seuls 10 % des patients en Europe se présentent avec une maladie d'emblée métastatique [19], mais ils représentent à eux seuls près de la moitié des causes de décès d'un cancer de la prostate, avec une survie médiane à 5 ans proche des 30 mois, soulignant l'agressivité intrinsèque propre du cancer des patients d'emblée métastatiques [20].

La plupart des essais cliniques stratifient ces patients en fonction de leur volume tumoral ou de leur risque évolutif (Tableau 1) [21,22]. Bien que ces définitions varient, elles restent bien corrélées, et la majorité des patients de « haut volume » sont également à « haut risque » [23]. À noter que ces deux définitions se basent sur les résultats obtenus selon l'imagerie conventionnelle et ne peuvent donc pas être transposées aux résultats obtenus par TEP/TDM.

2.2. Traitements systémiques

Initialement, la prise en charge des patients atteints d'un CPHSm consistait en l'instauration d'une SAd. Cette monothérapie à visée « castratrice » est maintenant associée à des hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG) et/ou à de la chimiothérapie par docétaxel pour former des doublets voire des triplets thérapeutiques.

2.2.1. Chimiothérapie par docétaxel

Trois études randomisées de phase III ont évalué l'association du docétaxel à la SAd, avec comme objectif primaire la survie globale (SG) : la GETUG-AFU 15 [25], CHAARTED [21,26] et STAMPEDE [27,28], reprises dans le Tableau 2. Seule la GETUG-AFU 15 n'a pas démontré de bénéfice significatif en SG, probablement car une proportion non négligeable des patients étaient de faible risque. Une revue systématique incluant ces trois essais a ainsi confirmé le bénéfice de l'association du docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines à la SAd en première ligne, avec un bénéfice absolu de survie à 4 ans de 9 % (hazard ratio [HR] = 0,77, $p < 0,0001$) [29].

Dans les analyses de sous-groupe de l'étude CHAARTED, la chimiothérapie semblait surtout bénéfique pour les patients

métastatiques synchrones ou avec un haut volume tumoral. À l'inverse, dans STAMPEDE, comprenant une majorité de patients métastatiques de novo (96 % vs 73 % dans CHAARTED), l'analyse rétrospective post-hoc semblait plutôt démontrer le même bénéfice de la chimiothérapie peu importe le volume tumoral. La dernière méta-analyse de Vale et al. démontre finalement que le docétaxel est bénéfique pour tous les sous-groupes de patients sauf les métastatiques métachrones de faible volume [30].

2.2.2. Hormonothérapies de nouvelle génération

Tout comme le docétaxel, les HTNG ont significativement amélioré la SG des patients atteints d'un CPHSm. Bien que la majorité des patients inclus dans ces études étaient métastatiques synchrones, le bénéfice semblait également maintenu pour les patients métachrones [31]. Un résumé des HTNG étudiées est repris dans le Tableau 3.

En 2017, l'abiratérone, associé à la prednisone, fut la première HTNG associée à la SAd dans deux études randomisées : LATITUDE, ne comprenant que des patients métastatiques synchrones et à haut risque [24], et STAMPEDE (bras G) [32], comportant environ 50 % de patients métastatiques synchrones. Une amélioration de la SG a été démontrée dans les deux études, avec un HR très similaire de 0,61 dans STAMPEDE et de 0,62 dans LATITUDE.

Deux autres études ont par la suite étudié la place de l'enzalutamide associé à la SAd chez les patients CPHSm. Dans ARCHES, l'objectif primaire (la survie sans progression radiologique ou SSPr) fut atteint avec un HR de 0,39, de même pour la SG qui était un objectif secondaire (HR de 0,66) [34]. Dans ENZAMET, l'objectif primaire (SG) fut également atteint avec un HR similaire de 0,67 [36].

Enfin, l'étude TITAN confirma le bénéfice de l'apalutamide, dont les objectifs primaires (SG et SSPr) furent atteints avec HR de 0,48 pour la SSPr et 0,67 pour la SG [37].

2.2.3. Combinaisons des traitements systémiques

La question d'une intensification du traitement, en ajoutant une HTNG à la SAd et au docétaxel a été abordée récemment dans deux grandes études randomisées de phase III : PEACE-1 [39] et ARASENS [40]. Ces études furent principalement conduites chez des patients métastatiques synchrones (100 % dans PEACE-1 vs. 86 % dans ARASENS).

Tableau 1

Stratification des patients avec un CPHSm selon les études.
Stratification factors used in patients with mHSPC.

Étude	CHAARTED [21]	LATITUDE [24]
Critère	Haut volume tumoral	Haut risque tumoral
Définition	Métastases viscérales et/ou ≥ 4 métastases osseuses dont au moins une en dehors du pelvis et du rachis	≥ 2 facteurs de risque parmi : – métastases viscérales – ISUP ≥ 4 – au moins 3 lésions osseuses

Tableau 2

Études évaluant l'ajout du docétaxel à la SAd chez les patients avec un CPHSm selon les dernières données mises à jour.
Clinical trials testing the addition of docetaxel to ADT in the mHSPC setting.

Étude	GETUG-AFU 15 [25]	CHAARTED [21,26]	STAMPEDE [27,28]
Bras	SAd + 9 cycles de docétaxel	SAd + 6 cycles de docétaxel	SAd + 6 cycles de docétaxel
Patients	$n = 192$	$n = 397$	$n = 592$
Patients métastatiques synchrones (%)	67	73	96
Suivi médian (mois)	50	54	78
Objectif principal	SG	SG	SG
SG (mois)	54,2 vs. 58,9	47,2 vs. 57,6	43,1 vs. 59,1
HR (IC 95 %)	1,01 (0,75–1,36) $p = 0,955$	0,72 (0,59–0,89) $p = 0,0018$	0,81 (0,69–0,95) $p = 0,009$

Tableau 3

Études évaluant l'association des HTNG à la SAd chez les patients avec un CPHSm selon les dernières données mises à jour.
Clinical trials of ADT with or without NGH in the mHSPC setting.

	LATITUDE [22,24]	STAMPEDE [32,33]	ARCHES [34,35]	ENZAMET [36]	TITAN [37,38]
Médicament	Abiratérone	Abiratérone	Enzalutamide	Enzalutamide	Apalutamide
Patients (total)	1199	1917	1150	1125	1052
Patients métastatiques synchrones (%)	100	95	70	58	83
Suivi médian (mois)	518	73,2	44,6	34	44
Objectif principal	SG	SG	SSPr (SG secondaire)	SG	SG, SSPr (non repris dans la mise à jour)
Durée (mois)	36,5 vs. 53,3	46 vs. 79	38,9 vs. 49,8 (SG : NA vs. NA)	NR	52,2 vs. NA
HR (IC 95 %)	0,66 (0,56–0,78) $p < 0,0001$	0,60 (0,50–0,71) $p < 0,001$	SSPr : 0,63 (0,52–0,76) (SG : 0,66 [0,53–0,81] $p < 0,001$)	0,67 (0,52–0,86) $p = 0,002$	SG : 0,65 (0,53–0,79) $p < 0,0001$

NA : non atteint ; NR : non rapporté.

L'étude PEACE-1 évalua l'intérêt d'associer l'abiratérone et/ou la radiothérapie prostatique au traitement considéré comme le standard au début de l'étude c'est-à-dire la SAd, puis la SAd associée au docétaxel. Les objectifs primaires étaient la SG et la SSPr. L'ajout de l'abiratérone démontra un bénéfice clair tant en SSPr (HR = 0,54, $p < 0,0001$) qu'en SG (HR = 0,82, $p = 0,03$) par rapport au bras contrôle sans abiratérone. Ces résultats restaient significatifs indépendamment du traitement par docétaxel. En analyse rétrospective de sous-groupe, le bénéfice semblait surtout significatif pour les patients avec un haut volume tumoral selon CHAARTED.

De façon similaire, l'étude ARASENS a montré une amélioration de la SG lorsque le darolutamide est ajouté à la SAd et au docétaxel (HR = 0,68, $p < 0,001$).

2.2.4. Place du traitement local

L'intérêt d'un traitement sur la tumeur primitive chez les patients métastatiques reste encore source de débat. Les premiers essais randomisés à avoir évalué l'impact de la radiothérapie prostatique sur la SG des patients atteints d'un CPHSm traités par SAd sont les essais HORRAD [41] et STAMPEDE (bras H) [42], suivis plus tard par PEACE-1 [39].

L'essai HORRAD avait démontré une amélioration du temps médian jusqu'à progression du PSA (15 mois vs. 12 mois, HR = 0,78) dans le groupe irradié, mais sans bénéfice sur la SG. Dans l'étude STAMPEDE, aucun bénéfice ne fut démontré en SG bien qu'un bénéfice ait été observé sur la survie sans récurrence (HR = 0,76, $p < 0,001$). Dans l'analyse de sous-groupe présélectionnée des patients avec un faible volume tumoral selon CHAARTED, un bénéfice sur la

survie à 3 ans avait toutefois été observé dans le groupe irradié (81 % vs. 73 %, HR = 0,68, $p = 0,007$). Face à ces différences, une méta-analyse comprenant ces deux études fut réalisée, démontrant un bénéfice absolu de 7 % sur la SG à 3 ans (70 % vs. 77 %) chez les patients ayant moins de 5 métastases osseuses en imagerie conventionnelle [43]. Enfin, l'étude PEACE-1 démontra un bénéfice de l'irradiation sur la SSPr chez les patients de faible volume traités par le triplet (HR 0,65, $p = 0,02$), mais pas pour les patients traités selon le traitement standard (HR 1,11) [44]. Aucun bénéfice en SG n'a été démontré.

En pratique, l'irradiation de la tumeur primitive reste donc pour l'instant recommandée chez les patients d'emblée métastatique mais de faible volume selon les critères CHAARTED [1] en complément d'une SAd ou d'un doublet SAd-HTNG.

2.2.5. Place du traitement des métastases

En cas de maladie oligométastatique, le traitement chirurgical ou radiothérapique à doses ablatives de chaque métastase reste prometteur mais n'est pas un standard thérapeutique, faute de données suffisamment robustes. Trois études randomisées de phase II, résumées dans le Tableau 4, se sont intéressées à la question en se focalisant sur les patients métastatiques métachrones.

Dans l'étude STOMP [45], l'association d'un traitement ciblé des métastases a permis de retarder de 8 mois l'instauration d'une SAd (médiane de 13 mois vs. 21 mois, HR = 0,60, $p = 0,11$), bien que non significatif statistiquement.

Dans l'étude SABR-COMET [46], non spécifique au cancer de la prostate, un bénéfice en SG (HR = 0,57, $p = 0,09$) et en survie sans

Tableau 4

Études évaluant l'intérêt d'un traitement ciblé des métastases en cas de maladie oligométastatique.
Clinical trials testing metastasis-directed therapy in the oligometastatic setting.

Étude	STOMP [45]	SABR-COMET [46]	ORIOLE [47]
Patients	$n = 62$	$n = 99$	$n = 54$
Suivi médian (mois)	36	25	18
Cohorte	Récidive oligométastatique (< 3 lésions) après traitement local d'un cancer de la prostate	Récidive oligométastatique (≤ 5 lésions) de différents primitifs contrôlés ($n = 16$ avec un cancer de la prostate)	Récidive oligométastatique (< 3 lésions) après traitement local d'un cancer de la prostate
Imagerie	TEP/TDM à la FCH	TEP/TDM au FDG ou TDM	Imagerie conventionnelle
Bras	Observation vs. chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique	Traitement systémique seul \pm irradiation stéréotaxique	Observation vs. radiothérapie stéréotaxique
Critère principal	Survie sans SAd à 5 ans : 8 % vs. 34 % (traitement ciblé)	SG : 28 mois vs. 41 m (radiothérapie)	Progression à 6 mois (critère composite) : 61 % (observation) vs. 19 % (radiothérapie)
Critère principal	Survie sans SAd à 5 ans	SG	Progression à 6 mois (critère composite)
Résultat	13 mois (observation) vs. 21 mois	28 mois vs. 41 mois (radiothérapie)	61 % (observation) vs. 19 %
HR	IC 80 % : 0,60 (0,40–0,90, $p = 0,11$)	IC 95 % : 0,57 (0,30–1,10, $p = 0,090$)	$p = 0,005$

progression (HR = 0,47, $p = 0,0012$) a été observé pour les patients bénéficiant d'un traitement stéréotaxique en plus du traitement systémique.

Enfin, dans l'étude ORIOLE [47], la survie médiane sans progression était de 5,6 mois dans le groupe contrôle et n'a pas été atteinte dans le groupe irradié ($p = 0,002$). À noter que tous les patients avaient bénéficié en parallèle d'une TEP/TDM au PSMA marqué au [¹⁸F]DCFPyL, mettant en évidence des métastases additionnelles chez 16 des 36 patients du groupe irradié. Ainsi, pour ces patients porteurs de lésions métastatiques non visualisées au bilan conventionnel, la proportion de patients progressifs à 6 mois est passée de 5 % à 38 % ($p = 0,03$).

Des études complémentaires et de phase 3 sont donc nécessaires, telles que l'étude PEACE-6 (NCT04115007), en incluant également les patients métastatiques synchrones, afin de confirmer le bénéfice en SG et évaluer la place que pourrait avoir l'imagerie moléculaire pour mieux sélectionner les patients pouvant bénéficier d'un traitement stéréotaxique.

2.2.6. Comment orienter le choix thérapeutique ?

De ces différentes études, il ressort clairement que la monothérapie par SAd n'a plus sa place chez les patients porteurs d'un CPHSm. Un doublet avec une HTNG ou avec une radiothérapie prostatique est un standard. Si l'on estime qu'une chimiothérapie par docétaxel est utile il faudra envisager un triplet avec l'abiratéronne ou le darolutamide. Différentes méta-analyses ont été réalisées mais aucune n'a démontré de supériorité en termes de SG d'un doublet par rapport à un autre (docétaxel vs HTNG) [48,49].

L'intérêt d'ajouter ou non du docétaxel à la bithérapie par SAd et HTNG n'a pas été évalué prospectivement et il n'existe, à ce jour, aucune comparaison directe entre les triplets thérapeutiques précédemment cités et les doublets par SAd et HTNG.

Le choix du traitement consistera donc soit en un doublet soit en un triplet chez des patients bien sélectionnés et métastatiques synchrones. Le choix dépendra principalement des toxicités respectives des combinaisons, de l'état général, des comorbidités et du choix du patient, et des caractéristiques de la maladie (synchrone/métachrone, haut ou faible volume).

3. 3 Prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)

La résistance à la castration est définie par une testostérone sérique < 50 ng/dL ou < 1,7 nmol/L et soit une progression du PSA (3 augmentations consécutives du PSA mesuré à au moins 1 semaine d'écart, résultant en 2 augmentations de 50 % au-dessus du nadir et dont la dernière mesure est > 2 ng/mL), soit une progression radiologique sous la forme de l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions osseuses en scintigraphie osseuse ou d'une nouvelle lésion dans les tissus mous sur la base des critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) [1].

3.1. CPRC non métastatiques (MOCPRC)

Certains patients bénéficiant d'une hormonothérapie de SAd administrée dans le cadre d'une radiohormonothérapie ou pour une récurrence biologique peuvent remplir les critères de résistance à la castration sur la seule base d'une progression du PSA et sans démonstration de lésion secondaire en imagerie conventionnelle. Il faut noter que les nouvelles modalités d'imagerie telles que la TEP/TDM au PSMA et l'IRM, plus sensibles, ne sont pas utilisées pour évaluer ces patients dont la définition ne repose que sur la scintigraphie osseuse corps entier et le scanner thoraco-abdomino-pelvien. Le temps de doublement du PSA ≤ 10 mois permet

Tableau 5

MOCPRC, études randomisées de phase 3.

Non-metastatic CRPC randomized phase 3 trials.

	SPARTAN [51,54]	PROSPER [52,55]	ARAMIS [53,56]
<i>n</i>	1207	1401	1509
Agent	Apalutamide	Enzalutamide	Darolutamide
Comparateur	Placebo	Placebo	Placebo
SSM (mois)	16,2 vs 40,5	14,7 vs 36,6	18,4 vs 40,4
SSM (HR, IC95 %)	0,28 (0,23–0,35)	0,29 (0,24–0,35)	0,41 (0,34–0,50)
SG (mois)	59,9 vs 73,9	56,3 vs 67,0	NA vs NA
SG (HR, IC95 %)	0,78 (0,64–0,96)	0,73 (0,61–0,89)	0,69 (0,53–0,88)

NA : non atteint.

d'identifier les patients MOCPRC à risque majoré de développer des métastases osseuses [50]. Trois études randomisées de phase 3 contre placebo ont montré que des HTNG en plus de la SAd améliorent la survie sans métastase (SSM) [51–53] et la SG [54–56] chez les patients MOCPRC dont le PSA est > 2 ng/mL et dont le temps de doublement est ≤ 10 mois (Tableau 5). Une question clé porte sur la définition de ces patients MOCPRC avec la généralisation des nouvelles modalités d'imagerie dont la TEP/TDM au PSMA. Ainsi, dans une large étude rétrospective de 200 patients non métastatiques en imagerie conventionnelle, Fendler et al. ont identifié la présence de maladie (locorégionale ou métastatique) chez 196 patients (98 %) et des lésions métastatiques chez 109 patients (55 %) [57].

3.2. CPRC métastatiques (M1CPRC)

Chez ces patients, la résistance à la castration est établie en présence de métastases identifiées en imagerie conventionnelle, avec ou sans progression du PSA, avec ou sans détérioration clinique.

Bien qu'elle ne soit plus suffisante pour contrôler efficacement le cancer, la SAd est classiquement maintenue à vie et différents traitements viendront la compléter. Parmi eux, on retrouvera des HTNG (abiratéronne, enzalutamide), des chimiothérapies (docétaxel, cabazitaxel), des agents radiopharmaceutiques (radium-223, Lu-PSMA), des agents affectant la réparation de l'ADN (inhibiteurs PARP [poly-ADP ribose polymerase], olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib) ainsi que des combinaisons de plusieurs agents (abiratéronne et olaparib ou niraparib p. ex.). Ces agents seront discutés en fonction de la (ou les) lignes pour lesquelles ils sont validés.

3.2.1. Traitements de première ligne (L1) (Tableaux 6 et 7)

Le docétaxel est le premier agent qui a amélioré la survie des patients M1CPRC comparativement à la mitoxantrone, un agent chimiothérapeutique alors utilisé en palliation des douleurs. Une amélioration modeste de la SG de 16,5 mois à 18,9 mois a été démontrée parallèlement à une amélioration du contrôle de la douleur et de la qualité de vie au prix d'une toxicité acceptable [58].

Il a fallu attendre près de 10 ans pour voir une révolution dans la prise en charge des patients M1CPRC en première ligne avec l'avènement des HTNG que sont l'abiratéronne et l'enzalutamide. Dans l'étude COU-AA-302, l'abiratéronne associée à la prednisone a amélioré la SSPr de 8,3 mois à 16,5 mois ainsi que la SG de 30,3 mois à 34,7 mois [59,60]. L'étude PREVAIL a montré que l'enzalutamide améliorerait également la SSPr de 5,4 mois à 20,0 mois et la SG de 31,3 mois à 35,3 mois [61].

Plus récemment, la combinaison d'une HTNG et d'un inhibiteur PARP a fait l'objet d'une attention particulière chez les patients M1CPRC en première ligne en raison d'un effet synergique potentiel entre les deux modes d'action (Tableau 7). L'étude randomisée de phase 3 PROpel a comparé la combinaison

Tableau 6

M1CPRC, études randomisées de phase 3 en première ligne (monothérapies).
mCRPC, randomized phase 3 trials of single agents in the first-line setting.

	TAX-327 [58]	COU-AA 302 [59,60]	PREVAIL [61]
n	1006	1088	1717
Agent	Docétaxel 75/3 sem	Abiraterone/prednisone	Enzalutamide
Comparateur	Mitoxantrone	Prednisone	Placebo
SSPr (mois)	/	8,3 vs 16,5	5,4 vs 20,0
SSPr (HR, IC95 %)	/	0,53 (0,45–0,62)	0,32 (0,28–0,36)
SG (mois)	16,5 vs 18,9	30,3 vs 34,7	31,3 vs 35,3
SG (HR, IC95 %)	0,76 (0,62–0,94)	0,81 (0,70–0,93)	0,77 (0,67–0,88)

abiraterone 1 g/j et prednisone 5 mg/j avec ou sans olaparib 300 mg 2 fois par jour chez des patients porteurs ou non de mutations dans les gènes de réparation des recombinaisons homologues (RRH). La SSPr a été significativement améliorée de 16,6 mois à 24,8 mois dans la population globale mais ce bénéfice était nettement plus important chez les patients porteurs de mutations RRH [62] et plus encore chez les patients porteurs de mutations BRCA, somatiques ou germinales [63]. La SG n'est pas statistiquement améliorée dans la population globale mais il est clair que les patients BRCA1/2 voient leur SG améliorée [63].

La combinaison d'abiraterone et de niraparib a été étudiée dans l'essai randomisé de phase 3 MAGNITUDE dans deux cohortes, mutés ou non mutés RRH, définies prospectivement. Aucun bénéfice n'a été observé chez les patients non mutés et une analyse de futilité a abouti à la fermeture prématurée de cette cohorte [64]. Parmi les patients porteurs de mutation BRCA1/2, la SSPr a été significativement prolongée de 10,9 mois à 19,5 mois avec l'ajout du niraparib. Parmi les 423 patients mutés RRH (y compris BRCA1/2), un bénéfice de l'ajout du niraparib sur la SSPr a également été démontré [65]. Les données de SG sont immatures.

Le talazoparib a été testé en association avec l'enzalutamide chez des patients porteurs ou non de mutation RRH [66]. La SSPr a été significativement améliorée dans le groupe talazoparib vs placebo (médiane non atteinte vs 21,9 mois, HR = 0,63). Comme pour PROpel, le bénéfice de la combinaison est plus grand chez les patients mutés RRH et particulièrement chez les patients BRCA1/2.

Ces trois études donnent des résultats concordants chez les patients mutés RRH et surtout chez les patients mutés BRCA1/2 qui tirent un profit incontestable de l'ajout d'un inhibiteur PARP à l'HTNG en termes de SSPr. TALAPRO-2 et PROpel diffèrent de MAGNITUDE au sujet des patients non mutés. Ceux-ci ne tirent aucun profit de l'ajout du niraparib à l'abiraterone tandis qu'un bénéfice en SSPr est établi quel que soit le statut mutationnel, y compris dans les sous-groupes de patients non-mutés, lorsque les

combinaisons olaparib et abiraterone ou talazoparib et enzalutamide sont données. L'interprétation de ces résultats discordants est difficile : le design des études est différent, les données de SG font encore défaut, les inhibiteurs PARP peuvent avoir des pouvoirs thérapeutiques différents et des interactions variables avec l'HTNG employée... [67]. À ce jour, un traitement combiné associant un inhibiteur PARP et une HTNG chez tous les patients M1CPRC-L1 ne constitue pas un standard thérapeutique selon la majorité des experts [68].

La recherche de mutations germinales et somatiques dans les gènes RRH, en particulier BRCA1/2, ainsi que la recherche d'une instabilité des microsatellites sont recommandées pour tous les patients porteurs d'un cancer de la prostate métastatique [1].

Les inhibiteurs AKT ont également été étudiés en L1 M1CPRC. L'étude randomisée de phase 3 en double aveugle IPAtential a recruté 1101 patients présentant (47 %) ou non (53 %) une perte de PTEN identifiée en immunohistochimie. Ces patients ont été randomisés 1:1 entre abiraterone/prednisone avec ipatasertib 400 mg/j ou placebo. La SSPr a été améliorée chez les patients avec perte de PTEN (16,5 mois vs 18,5 mois, HR = 0,77) mais pas dans la population globale. La SG n'a pas encore été rapportée et le profil de toxicité présente des éruptions cutanées, des diarrhées ainsi que de l'hyperglycémie et une altération des tests hépatiques [69].

3.2.2. Traitements de deuxième ligne et au-delà

Le choix du traitement de deuxième ligne (L2) est évidemment influencé par le traitement donné en L1 M1CPRC mais aussi en CPHSm. Le docétaxel ayant été le premier traitement à améliorer la SG en L1, les agents étudiés en L2 l'ont été surtout après échec du docétaxel.

Le cabazitaxel est le premier agent qui a amélioré la SG après échec du docétaxel. L'étude randomisée de phase 3 TROPIC a comparé le cabazitaxel 25 mg/m² toutes les 3 semaines à la mitoxantrone 12 mg/m² toutes les 3 semaines pour un maximum

Tableau 7

M1CPRC, études randomisées de phase 3 en première ligne (combinaisons avec un inhibiteur de PARP).
mCRPC, randomized phase 3 trials of PARP inhibitor-containing doublets in the first-line setting.

	PROpel [62,63]	MAGNITUDE [64,65]	TALAPRO-2 [66]
n (tous)	796	/	805
n (mutés RRH)	226	423	169
n (mutés BRCA1/2)	85	225	59
n (non mutés RRH)	552	233	636
Agents	Olaparib + abiraterone/PDN	Niraparib + abiraterone/PDN	Talazoparib + enzalutamide
Comparateur	Abiraterone/PDN	Abiraterone/PDN	Enzalutamide
SSPr tous (mois)	24,8 vs 16,6	/	NA vs 21,9
SSPr tous (HR, IC95 %)	0,66 (0,54–0,81)	/	0,63 (0,51–0,78)
SSPr mutés RRH (mois)	NA vs 13,9	16,7 vs 13,7	27,9 vs 16,4
SSPr mutés RRH (HR, IC95 %)	0,50 (0,34–0,73)	0,76 (0,60–0,97)	0,46 (0,30–0,70)
SSPr BRCA1/2 (mois)	NA vs 8,4	19,5 vs 10,9	/
SSPr BRCA1/2 (HR, IC95 %)	0,23	0,55 (0,39–0,78)	0,23 (0,10–0,53)
SSPr non mutés (mois)	24,1 vs 19,0	/	NA vs 22,5
SSPr non mutés (HR, IC95 %)	0,76 (0,60–0,97)	1,03 (0,63–1,67)	0,70 (0,54–0,89)
		Futilité déclarée	

NA : non atteint, PDN : prednisone.

de 10 cycles et toujours associé à la prise de 10 mg de prednisone/j chez 755 patients dont le cancer avait progressé après ou durant la chimiothérapie par docétaxel [70]. La survie globale a été significativement améliorée de 12,7 mois à 15,1 mois au prix d'une toxicité acceptable bien que non négligeable. Une neutropénie de grade 3 a été observée chez 86 % des patients et 8 % ont présenté une neutropénie fébrile. Cette toxicité est nettement réduite avec l'usage systématique de facteurs de croissance hématopoïétiques tels que le pegfilgrastim ou la réduction de la posologie [71]. Une diarrhée de grade 3 a été décrite chez 6 % des patients. Le cabazitaxel constitue également le traitement de choix pour les patients qui ont progressé après docétaxel et qui ont progressé endéans l'année sous HTNG. Comparativement à une autre HTNG, la cabazitaxel a permis d'améliorer la SSPr de 3,7 à 8,0 mois chez les 215 patients inclus dans l'étude CARD [72].

L'abiraterone est le deuxième agent qui a montré une amélioration de la SG chez les patients ayant progressé après docétaxel. Dans l'étude de phase 3 COU-AA-301, 1195 patients ont été randomisés 2:1 entre abiraterone 1 g/j et prednisone 2 × 5 mg/j vs placebo et prednisone. La SG a été améliorée de 11,2 mois à 15,8 mois, HR = 0,74, $p < 0,0001$ [73].

L'enzalutamide est le troisième agent qui est venu enrichir les options thérapeutiques postdocétaxel. L'étude de phase 3 AFFIRM a recruté 1199 patients qui ont été randomisés 2:1 entre enzalutamide 160 mg/j ou un placebo. De nouveau, une amélioration de la SG a été démontrée de 13,6 mois à 18,4 mois, HR = 0,63, $p < 0,001$ [74].

Pour les patients métastatiques osseux exclusif et en progression symptomatique après docétaxel (à moins qu'ils n'y soient inéligibles), le radium 223, un émetteur alpha, a aussi été évalué dans une étude randomisée de phase 3. L'étude ALSYMPCA a inclus 921 patients randomisés 2:1 entre 6 injections de radium-223 à la dose de 50 kBq/kg I.V. toutes les 4 semaines ou un placebo. La SG des patients traités par le radium 223 a atteint 14,9 mois vs 11,3 mois dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). En dehors d'une toxicité hématologique modérée, la tolérance était satisfaisante [75].

Avec l'avènement du Pet scan au PSMA, est venue l'approche théranostique avec des émetteurs bêta dont le Lu-PSMA. Les premières données randomisées sont issues de l'étude de phase 2 TheraP dans laquelle ont été inclus 200 patients pour qui le cabazitaxel constituait l'option de traitement et qui étaient porteurs de métastases exprimant le PSMA. Les patients étaient randomisés 1:1 entre maximum 10 cycles de cabazitaxel ou maximum 6 cycles de Lu-PSMA 6,0–8,5 GBq/6 sem. Le taux de diminution du PSA de plus de 50 % (objectif primaire) est passé de 37 % à 66 %, $p < 0,0001$ [76]. Dans l'étude de phase 3 VISION, 831 patients précédemment traités par au moins 1 HTNG et 1 ou 2 lignes de taxane et dont la maladie exprimait le PSMA ont été randomisés 2:1 entre 4 à 6 cycles de Lu-PSMA 7,4 GBq/6 sem ou un traitement standard. Une amélioration significative tant de la SSPr de 3,4 à 8,7 mois que de la SG de 11,3 à 15,3 mois a été démontrée [77].

Chez les patients porteurs de mutations germinales ou somatiques dans les gènes de RRH et plus particulièrement BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP constituent également une option thérapeutique validée. L'olaparib a été évalué dans l'étude PROfound dans laquelle les patients porteurs d'un CPRC en progression après une HTNG et porteurs d'une mutation dans les gènes de RRH ont été répartis en deux cohortes selon les mutations identifiées. Les porteurs de mutations BRCA1, BRCA2 et ATM ont été inclus dans la cohorte 1, tandis que les porteurs d'autres mutations telles que ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51 C, RAD51D et/ou RAD54L ont été regroupés dans la cohorte 2. Les patients, dont une majorité (65 %) avait déjà reçu du docétaxel, ont été randomisés

2:1 entre olaparib 2 × 300 mg/j ou l'autre HTNG non reçue précédemment. La SSPr dans la cohorte 1 a été améliorée de 3,6 mois avec le choix du médecin à 7,4 mois sous olaparib [78]. En dépit d'une possibilité de *cross-over* entre les 2 bras après progression radiologique, une augmentation de la SG a également été observée chez les patients de la cohorte 1 (de 14,7 mois à 19,1 mois), mais pas chez ceux de la cohorte 2 [79]. L'étude TRITON3 a inclus des patients avec un CPRC porteurs de mutations BRCA1, BRCA2 ou ATM et en progression après une HTNG et qui ont été randomisés 2:1 entre rucaparib 2 × 600 mg/j ou, au choix de l'investigateur, une autre HTNG ou du docétaxel. La SSPr, objectif primaire, a été significativement améliorée de 6,4 mois à 10,2 mois avec le rucaparib. Cette amélioration concernait les patients BRCA1/2 dont la SSPr passait de 6,4 à 11,2 mois (HR = 0,50, IC95 % 0,36–0,69), mais pas les patients ATM dont la SSPr passait de 6,8 à 8,1 mois (HR = 0,95, IC95 % 0,59–1,52) [80].

Contrairement à beaucoup d'autres domaines en oncologie, l'immunothérapie n'a qu'une place très limitée dans le traitement du cancer de la prostate métastatique. Les différents inhibiteurs de points de contrôle étudiés seuls ou en association avec d'autres classes thérapeutiques ont montré une certaine activité anti-tumorale, mais une meilleure sélection des patients sera requise pour leur développement éventuel (MSI-H, expression élevée de PD-1/PD-L1, signature génomique, mutation RRH...).

3.2.3. Comment orienter le choix thérapeutique ?

De nombreux agents sont disponibles pour prendre en charge les patients résistants à la castration avec ou sans métastases. Le choix des traitements repose sur les caractéristiques du cancer mais aussi sur celles du patient en tenant compte de ses préférences.

Une exploration moléculaire de tous les patients métastatiques à la recherche notamment de mutations BRCA1/2 doit être envisagée systématiquement afin d'intégrer, le cas échéant, un traitement au moyen d'un inhibiteur de PARP à la séquence thérapeutique.

En première ligne, les HTNG sont souvent le traitement de premier choix en raison de leur efficacité, de leur facilité d'emploi et de leur bonne tolérance. Le docétaxel est une alternative tandis que les combinaisons comprenant un inhibiteur de PARP semblent profiter majoritairement aux patients porteurs de mutation RRH et surtout BRCA.

Vu les résistances croisées entre les HTNG, le docétaxel est souvent choisi en deuxième ligne chez les patients jugés aptes à le tolérer. Dans le cas contraire, les agents radiopharmaceutiques tels que le radium 223 et le Lu-PSMA sont des options. Le cabazitaxel sera proposé après échec du docétaxel.

Dans tous les cas, le maintien de la qualité de vie et en particulier du contrôle de la douleur est une priorité chez ces patients qui restent, à ce jour, incurables.

4. Conclusion

La stadification au diagnostic initial de cancer de la prostate et lors de la récurrence est une étape cruciale pour la suite de la prise en charge. Elle repose sur des modalités aussi diverses que le toucher rectal et les imageries les plus sophistiquées telles que l'IRM et la TEP/TDM au PSMA. Néanmoins, les imageries classiques que sont la scintigraphie osseuse corps entier et le scanner thoraco-abdomino-pelvien restent les examens de référence ayant permis de valider les approches thérapeutiques.

La prise en charge des patients métastatiques hormonosensibles ne repose plus uniquement sur la SAd comme par le passé. Cette SAd doit maintenant être associée à une HTNG, une chimiothérapie par docétaxel ou une radiothérapie prostatique.

Des combinaisons de ces traitements sont fréquemment employées bien que leur évaluation prospective soit parfois absente ou faible.

Les patients porteurs d'un CPRC bénéficient également de nombreuses options thérapeutiques qui ont démontré une amélioration de leur survie. Ainsi, les HTNG, le docétaxel, le cabazitaxel, les agents radiopharmaceutiques tels que le radium 223 et le Lu-PSMA et les inhibiteurs de PARP sont recommandés à différents stades de l'évolution du CPRC. La recherche de mutations dans les gènes de RRH, particulièrement BRCA1/2, doit être systématique chez les patients métastatiques.

Déclaration de liens d'intérêts

Chloé Denis déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Brieuc Sautois : consultant ou orateur pour Janssen, Astellas, BMS, MSD, Ipsen, Sanofi ; investigateur clinique pour Clovis Oncology, Astra Zeneca, Pfizer, Roche, Janssen, Seattle Genetics.

Références

- Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. In: EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2023.
- Coakley FV, Oto A, Alexander LF, et al. ACR Appropriateness Criteria® Prostate Cancer—Pretreatment detection, surveillance, and staging. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S245–57.
- de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:233–45.
- Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387–95.
- Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171:2122–7.
- von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35:221–30.
- Perera M, Papa N, Roberts M, 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-. *Eur Urol* 2020;77:403–17.
- Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43:1503–13.
- Poulsen MH, Petersen H, Høiland-Carlson PF, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [18F]choline positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) and [18F]NaF PET/CT. *BJU Int* 2014;114:818–23.
- Evangelista L, Bertoldo F, Boccardo F, et al. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1546–62.
- Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, 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;395:1208–16.
- Chow KM, So WZ, Lee HJ, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic accuracy of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging modalities for initial staging of intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2018;74:36–48.
- Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2019;75:967–87.
- Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol* 2010;22:46–55.
- Mapelli P, Incerti E, Ceci F, et al. 11C- or 18F-choline PET/CT for imaging evaluation of biochemical recurrence of prostate cancer. *J Nucl Med* 2016;57:435–85.
- Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11–20.
- Olivier P, Giraudet AL, Skanjeti A, et al. Phase III study of 18F-PSMA-1007 versus 18F-fluorocholine PET/CT for localization of prostate cancer biochemical recurrence: a prospective, randomized, crossover multicenter study. *J Nucl Med* 2023;64:579–85.
- Calais J, Ceci F, Eiber M, et al. 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1286–94.
- Panorama des cancers en France. Institut national du cancer; 2021.
- Catrin C, Soldato D, Rubagotti A, et al. Epidemiological characteristics and survival in patients with de novo metastatic prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12:1–11.
- Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737–46.
- 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.
- Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, et al. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2018;36:158.e13–20.
- 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.
- 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.
- 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 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080–7.
- 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.
- Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019;30:1992–2003.
- Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2018;10:CD012816.
- Vale CL, Fisher DJ, Godolphin PJ, et al. Which patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer benefit from docetaxel: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2023;24:783–97.
- Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Overall survival of men with metachronous metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with enzalutamide and androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2021;80:275–9.
- 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.
- James ND, Clarke NW, Cook A, et al. Abiraterone acetate plus prednisone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer* 2022;151:422–34.
- 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.
- Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:1616–22.
- 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.
- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13–24.
- Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 2021;39:2294–303.
- Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2022;399:1695–707.
- Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1–11.
- Boevé LMS, Hulshof MCCM, 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.
- 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.
- 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.
- Bossi A, Foulon S, Maldonado X, et al. Prostate irradiation in men with de novo, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2 × 2 design. *J Clin Oncol* 2023;41:LBA5000.
- Ost P, Reynnders 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.

- [46] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2051–8.
- [47] Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:650–9.
- [48] Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, et al. New antiandrogen compounds compared to docetaxel for metastatic hormone sensitive prostate cancer: results from a network meta-analysis. *J Urol* 2020;203:751–9.
- [49] Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect comparisons of efficacy between combination approaches in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77:365–72.
- [50] Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31:3800–6.
- [51] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408–18.
- [52] Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74.
- [53] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235–46.
- [54] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79:150–8.
- [55] Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2197–206.
- [56] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383:1040–9.
- [57] Fendler WP, Weber M, Iravani A, et al. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:7448–54.
- [58] 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.
- [59] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.
- [60] Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152–60.
- [61] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71:151–4.
- [62] Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid* 2022. <http://dx.doi.org/10.1056/evidoa2200043>.
- [63] Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Final overall survival (OS) in PROpel: abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl. 6). LBA16.
- [64] Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2023;41:3339–51.
- [65] Chi KN, Sandhu S, Smith MR, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol* 2023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.06.009>.
- [66] Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01055-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3).
- [67] Antonarakis ES, Abida W. Combining poly (ADP)-ribose polymerase inhibitors with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: is biomarker testing necessary? *J Clin Oncol* 2023. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.23.00270>.
- [68] Beijer N, Abida W, Antonarakis ES, et al. PARP inhibitors for prostate cancer: tangled up in PROfound and PROpel (and TALAPRO-2) Blues. *Eur Urol* 2023;84:253–6.
- [69] Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATentia150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:131–42.
- [70] De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
- [71] Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer - PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198–206.
- [72] de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2506–18.
- [73] Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983–92.
- [74] Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97.
- [75] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.
- [76] Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397:797–804.
- [77] Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091–103.
- [78] De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091–102.
- [79] Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2345–57.
- [80] Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388:719–32.