



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2023

Thèse N : 15

# LA MALADIE OLIGOMÉTASTATIQUE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

## THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:...../.../.....

PAR

**Madame Mariam AFAHLI**  
Née le 07/08/1997 à AGADIR

Pour l'Obtention du Diplôme de  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés :** maladie oligométastatique, cancer, prostate, stéréotaxie, métastase, biomarqueurs

### **Membres du Jury :**

**Monsieur Abderrahim DOUDOUH**

Professeur en médecine nucléaire

**Président**

**Monsieur Mohammed EL MARJANY**

Professeur de radiothérapie

**Rapporteur**

**Monsieur Khalid ANDALOUSSI SAGHIR**

Professeur d'oncologie radiothérapie

**Juge**

**Monsieur Hachem ELSAYEGH**

Professeur d'urologie

**Juge**

**Madame Meryem EDDERAI**

Professeur de radiologie

**Juge**

**Monsieur Mohamed Reda KHMAMOUCHE**

Professeur d'oncologie médicale

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ

لَسْبِحَانَكَ لَا يَلْمُ لَنَا  
إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْعَظِيمُ

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**

**1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH**

**1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK**

**1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI**

**1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**

**1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI**

**2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances* Mr. Rachid BENNIS

\*Enseignant militaire

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd.Chef MatOrangers Rabat  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Mdies Métaboliques Doyen FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique

\*Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

\*Enseignant militaire

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique *Dir. Hôp. Des Enfants Rabat*

\*Enseignant militaire

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D. Aff Acad. Est.  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir. HMI Maya Ismail-Meknès  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale Dir. de l' ERPLM

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique

\*Enseignant militaire

Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie

\*Enseignant militaire

Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

\*Enseignant militaire

Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

\*Enseignant militaire

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil\*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss\*

Traumatologie-Orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL OUAZZANI Hanane\*

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie

Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*

Pr. AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr. AMOR Mourad

Anesthésie-Réanimation

Pr. AWAB Almahdi

Anesthésie-Réanimation

Pr. BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha\*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed\*

Néphrologie

Pr. BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

Traumatologie orthopédie

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr. CHAIB Ali\*

Cardiologie

Pr. DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr. DINI Nouzha\*

Pédiatrie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed AliAnesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr. ELFATEMI NIZARE

Neuro-chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr. EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique

Pr. EL JAOUDI Rachid\*

Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria

Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Anatomie Pathologique

Pr. EL KHLOUFI Samir

Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae

Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane\*

Radiologie

\*Enseignant militaire

Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine interne  
 Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss\*  
 Pr. FILALI Karim\*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
 Pr. HARDIZI Houyam

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique

\*Enseignant militaire

Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale

\*Enseignant militaire

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

#### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Génycologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie

\*Enseignant militaire

Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne

\*Enseignant militaire

Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

\*Enseignant militaire

**PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Affaires Administratives***

***FMPR***

\*Enseignant militaire



---

# Dédicace

---



## *Allah,*

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, le tout-puissant.*

*Je suis si reconnaissante de m'avoir guidé à choisir une carrière dans le domaine de  
santé.*

*Pouvoir aider les gens me comble de bonheur, ainsi, c'est un chemin pour me  
rapprocher plus de toi, la seule vérité absolue.*

*Je n'ai connu l'équilibre, la quiétude, le bonheur qu'en se connectant à toi,  
tu es la source, je puise ma force de toi, je suis sous ta protection.*

*Ô. Allah, guide-moi et facilite-moi le chemin de la droiture.*

*À mes chers parents (Que Allah vous reposent en paix)*

*À mon père Omar AFAHLI,*

*Le premier amour de la femme n'est jamais oubliable, tu étais si gentil, bienveillant, paisible, pieux, responsable, authentique et dévoué pour la famille.*

*Ton sourire avec les yeux brillants, quand tu es fière de moi, me manque énormément, j'espère te rencontrer dans la vie éternelle avec le même sourire .*

*À ma mère Keltouma AL AHYANI,*

*L'amour maternel est un miracle, l'amour qui a semé Dieu dans le cœur des mères me fascine beaucoup, aux derniers moments de ta vie, tu étais très malade, sans aucune force et tu veillais encore sur nous.*

*Tu étais une femme inspirante, intelligente, bonne vivante et ouverte d'esprit. Pendant ta maladie, tu m'as appris les meilleures leçons de ma vie, tu étais si courageuse, optimiste, croyante et tu es restée attachée à la vie jusqu'à ton dernier souffle.*

*Je vis une renaissance aujourd'hui grâce à toi, je suis une nouvelle « Mariam » pleine de vie et d'espoir.*

*Je vous remercie pour votre amour inconditionnel, vous m'avez inculqué les bonnes valeurs pour bien affronter la vie. Merci pour la confiance que vous m'avez faite pour choisir librement mes choix dans ma vie . Je vais faire de mon mieux pour augmenter vos degrés chez Allah .*

*Que le paradis soit votre céleste demeure.*

*À ma sœur et mes frères ,*

*Vous êtes mon trésor, je remercie Allah de vous avoir dans ma vie.*

*Puisse le bon Dieu nous procure santé et longue vie et nous garde unis et soudés.*

*À mon frère Mohammad AFAHLI ,*

*L'homme au grand cœur, altruiste, tu es toujours là pour nous, même pour les petits soucis de la vie, tu donnes avec amour et d'une façon désintéressée.*

*À mon frère Hassan AFAHLI ,*

*Tu es une source d'inspiration avec ta passion, ton optimisme, ton courage, ta détermination, ton dynamisme et ton sens de la famille.*

*À ma sœur Fatima AFAHLI ,*

*Tu es mon unique sœur, ma seule meilleure amie, la joie de la famille, une femme entière, transparente, généreuse et aventurière.*

*À mon frère El Mostapha AFAHLI ,*

*Malgré notre différence d'âge, j'ai toujours l'impression que tu es mon jumeau, tu es mon confident, tu me comprends parfaitement et tu es capable de lire mes émotions sans rien dire.*

*À mes chères amies ,*

*Votre rencontre est un cadeau du ciel, vous étiez ma famille à Rabat.*

*Grâce à vous, mes études en pharmacie sont un beau souvenir .*

*Que vos rêves soient en tous exaucés.*

*Amal Miftah ( Que Allah te repose en paix),*

*Une femme au bon cœur, affectueuse, patiente, loyale et paisible .*

*Tu étais notre ange. Que le Paradis soit ta demeure éternelle.*

*Zineb Belkaid ,*

*Ma complice, je peux parler de tout et de n'importe quoi pendant des heures et avec qui je m'ennuie jamais.*

*Chaimaa LAHBEI ,*

*Tu es une source d'inspiration , j'admire beaucoup la personne que tu es ,  
une femme intègre, forte et sage.*

*À mes amis Casablancais : Reda Tayaa , Fatima et Widad El Khattabi,*

*Hanane Annou et Naoual Souisse ,*

*Vous êtes ma famille à Casablanca,  
vous dégagez beaucoup d'ondes positives, vous veillez toujours à ce que je sois présente avec vous pour découvrir ensemble de nouveaux endroits et vivre de nouvelles aventures, les bons moments et les fou rires qu'on a passés ensemble resteraient toujours ancrés dans ma mémoire.*

*À tous mes enseignants de primaire, secondaire et  
de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.  
À la première promotion de pharmacie nouveau régime.  
À tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s  
et que j'ai omis involontairement de citer.*



---

# Remerciements

---



*À notre maître et président de thèse:*

*Monsieur Abderrahim DOUDOUH*

*Professeur en médecine nucléaire*

*Mes sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez accordé en  
acceptant de présider ma thèse.*

*Veillez cher président et maître, croire à l'expression de mon plus  
profond respect et ma sincère admiration et ma respectueuse  
reconnaissance.*

*À notre maître et rapporteur de thèse :*  
*Monsieur Mohammed EL MARJANY*  
*Professeur de radiothérapie*

*Permettez-moi, cher maître, de vous remercier du fond de mon cœur pour toute la bienveillance, la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez accepté de diriger ce travail. Travailler sous votre direction a été non seulement un grand honneur mais un réel plaisir. Vous m'avez accueilli et traité telle votre propre fille.*

*Je vous remercie de m'avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en me guidant et en me consacrant une grande partie de votre précieux temps. J'éprouve énormément de respect et d'admiration pour vos qualités humaines, scientifiques et votre intarissable bonté qui ne cesseront jamais de m'inspirer. Vos qualités font de vous un vrai exemple à suivre. Que ces lignes puissent témoigner de ma gratitude et ma reconnaissance infinies.*

*À notre maître et jury de thèse*  
*Monsieur Khalid ANDALOUSSI SAGHIR*  
*Professeur d'oncologie radiothérapie*

*Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail. C'est une fierté de vous compter parmi les membres de notre jury.*

*Veillez trouver ici, cher professeur le témoignage de ma profonde gratitude et de mes respectueux sentiments.*

*À notre maître et jury de thèse*  
*Monsieur Hachem El SAYEGH*  
*Professeur d'urologie*

*Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous m'avez fait en  
acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.*

*Veillez accepter, professeur, mes plus sincères remerciements pour  
votre gentillesse, votre modestie et pour l'intérêt que vous avez porté à  
mon travail. Veillez cher maître, trouver dans ce travail, l'expression  
de mes sentiments les plus sincères de reconnaissance et de respect.*

*À notre maître et jury de thèse*

*Madame Meryem EDDERAI*

*Professeur de radiologie*

*Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de siéger parmi les membres du jury de cette thèse.*

*Permettez-nous de vous témoigner toute mon admiration pour votre accueil sympathique.*

*Je vous prie d'accepter l'expression de mon respect et ma sincère reconnaissance.*

*À notre maître et jury de thèse*  
*Monsieur Mohamed Reda KHMAMOUCHE*  
*Professeur d'oncologie médicale*

*Je vous remercie pour la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles  
vous avez bien voulu accepter de juger mon travail.*

*Permettez-moi, chère professeur, de vous exprimer mes sentiments les  
plus sincères de considération et d'admiration.*

*Puisse ce travail être pour moi l'occasion de vous exprimer mon plus  
grand respect et estime.*



# ILLUSTRATIONS



## LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Les groupes de la maladie oligométastatique de prostate .....</i>	<i>66</i>
<i>Figure 2 : Biosynthèse des MiARN.....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 3: Cancer de la prostate (CP) oligométastatique de novo. CP à risque métastatique intermédiaire (Gleason 6, concentration sérique de PSA 10ng/ml) .....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 4: Structure chimique du 18F-DCBFC .....</i>	<i>98</i>
<i>Figure 5 : Cancer de la prostate (CP) en récurrence biologique oligométastatique, CP Gleason 8 traité initialement par PR avec curage ganglionnaire, suivie d'une radiothérapie de la loge prostatique .....</i>	<i>100</i>
<i>Figure 6 : Tomographie par émission de positrons à la 18F-Choline couplée à une tomodensitométrie pour une métastase unique du processus transverse droit de T4 .....</i>	<i>115</i>
<i>Figure 7 : Prédiction de l'effet des taxanes sur la localisation nucléaire des variants d'épissage du RA .....</i>	<i>138</i>

## LISTE DES TABLEAUX

*Tableau 1: Résumé de principales études portant sur le rôle des miARNs dans la cancérogenèse du cancer de prostate et leurs relation avec l'évolution clinique de la maladie ainsi que leur rôle potentiel en tant que biomarqueurs..... 82*

*Tableau 2: Comparaison entre les méthodes d'imagerie conventionnelles et de nouvelle génération dans le cadre de la maladie oligométastatique de prostate ..... 104*

## ABBREVIATIONS

**18F-FACBC** :Fluorine 18 fluciclovine

**18F-fluciclovine** : Fluorine 18 fluciclovine

**68Ga-PSMA-HBED-CC**: 68Ga labeled ligand, N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylenediamine-N,N'-diacetic acid

**99mTc** : Technétium 99m

**ADN-db** : ADN double brin

**ADN-lc** :ADN libre circulant

**ADN-sb** : ADN simple brin

**ADN-tc** : ADN tumoral circulant

**ADNc** :AND complémentaire

**ADT** : Androgen Deprivation Therapy

**AFU** : Association Française d'Urologie

**AGO** : protéine Argonaute

**ALK**: Anaplastic Lymphoma Kinase (gene)

**APCCC** : Advanced Prostate Cancer Consensus Conference

**AR** : Androgen Receptor

**AR-FL** : Androgen Receptor Full Length

**ARTA** : Androgen Receptor Targeted Agent

**ASCO** : American Society of Clinical Oncology

**ASTRO** : American Society for Radiation Oncology

**BED** : Biologically Effective Dose

**Capra** : Cancer of the prostate risk assessment

**CD15** : Cluster of Differentiation 15

**CD45** : Cluster of Differentiation 45

**CE** : Cryptic Exon

**cfDNA** : cell-free DNA

**ChIPseq** : Chromatin ImmunoPrecepitation Sequencing

**CMT** : Charge Mutationnelle Tumorale

**CP** : Cancer de la Prostate

**CPR** : Cytoreductive Radical Prostatectomy

**CPRCm** : Cancer de la Prostate Résistant à la Castration métastatique

**CPS** : Combined Positive Score

**CT** : Computerized Tomography

**CTC** : Cellule Tumorale Circulante

**CTCAE** : Common Terminology Criteria for Adverse Events

**ctDNA** : circulating tumor DNA

**CYP-17** : Cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase

**DBD** : DNA Binding Domain

**DCFBC** : N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-18F-fluorobenzyl-L-cysteine

**DCFpyL** : 2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[18F]fluoro-pyridine 3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid

**DHEA** : Déhydroépiandrostérone

**DHT** : Dihydrotestosterone

**dMMR**: deficient DNA Mismatch Repair

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor

**EpCAM** : Epithelial Cell Adhesion Molecule

**ESTRO** : European Society for Radiotherapy & Oncology

**FCH** : 18F-fluorocholine

**FDA** : Food and Drug Administration

**FDG** :<sup>18</sup>F-Fluoro-Déoxy-Glucose

**FFS** : Failure Free Survival

**FNa** : [<sup>18</sup>F] fluorure de sodium

**Gy**: Gray

**HNoMPC** : Hormone-Naïve oligo-Metastatic Prostate Cancer

**HR**: Hazard Ratio

**HRR** : Homologous Recombination Repair

**hTERT** : human Telomerase Reverse Transcriptase

**HTNG** :Hormonothérapie de Nouvelle Génération

**IC** :Intervalle de Confiance

**ICI** : Immune Checkpoint Inhibitor

**IDH** : Indice de Développement Humain

**IGRT** : Image Guided Radiation Therapy

**IRM mp** : Imagerie par Résonance Magnétique multiparamétrique

**ISUP** : International Society of Urological Pathology

**LBD** : Ligand-Binding Domain

**MBq** : Mégabecquerel

**mCPRC** : Cancer de la Prostate métastatique Résistant à la Castration

**MDP-Tc<sup>99m</sup>** : <sup>99m</sup>-Technetium Methylene DiPhosphonate

**mHSPC** : metastatic hormone-sensitive prostate cancer

**Mi ARN** : Micro-ARN

**MSI-H** : MicroSatellite Instability-High

**mSv** : milliSieverts

**MT** : MicroTubule

**NGS** : Next-Generation Sequencing

**NTD** : N-Terminal Domain

**OMD** : OligoMetastatic Disease

**OMPC** : OligoMetastatic ProstateCancer

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OR** : Odds Ratio

**OS** : Overall Survival

**PAL totale** : Phosphatase Alcaline Totale

**PARP-1** : Poly [ADP-Ribose] Polymerase-1

**PARP-2** : Poly [ADP-Ribose] Polymerase-2

**PCA3** :Prostate cancer gene 3

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PFS**: Progression-Free Survival

**PHI**: Prostate Health Index

**PMPC** : PolyMetastatic Prostate Cancer

**PR** : Prostatectomie Radicale

**PSA** : Prostate-Specific Antigen

**PSAd** : PSAdensity

**PSAdt** : PSA doubling time

**PSADT** : PSA doubling time

**PSAdtz** : PSA density of the transition zone

**PSMA** : Prostate-Specific Membrane Antigen

**PSN** : Polymorphisme d'un Seul Nucléotide

**pTNM** : pathological Tumor Node Metastatic

**RANK-Ligand** : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

**RCMI** : Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**RFA** : Radiofrequency Ablation

**RISC** : RNA-Induced Silencing Complex  
**RSC** : Radiothérapie Stéréotaxique Corporelle  
**RT** : Radiothérapie  
**RT-PCR** : Real-Time Polymerase Chain Reaction  
**RTE** : RadioThérapie Externe  
**SABR** : Stereotactic Ablative Radiotherapy  
**SABR-COMET**: Comprehensive Treatment of Oligometastatic  
**Sad**: Suppression androgénique  
**SBRT** : Stereotactic Body Radiation Therapy  
**SEER** : Surveillance, Epidemiology, and End Results  
**SG** : Survie Globale  
**SPECT** :Single Photon Emission Computed Tomography  
**SRS** : Stereotactic RadioSurgery  
**SSM** : Survie Sans Métastase  
**SSP** : Survie Sans Progression  
**SSPr** : Survie Sans Progression radiographie  
**SUV<sub>max</sub>** : maximum Standardized Uptake Value,  
**TDM** : Tomodensitométrie  
**TEM** : Transition Épithélio-Mésenchymateuse  
**TEMP** : Tomographie par Émission MonoPhotonique  
**TEP** : Tomographie par Émission de Positons  
**TMB** : Tumor Mutation Burden  
**TR** : Toucher Rectal  
**TRO** : Taux de Réponse Objective  
**WW** : Watchful Waiting



# SOMMAIRE



<b><i>INTRODUCTION GÉNÉRALE</i></b> .....	<b>1</b>
<b><i>PARTIE 1</i></b> .....	<b>4</b>
<b><i>LA MALADIE OLIGOMÉTASTATIQUE</i></b> .....	<b>4</b>
<b><i>I. Genèse du concept de la maladie oligométastatique</i></b> .....	<b>5</b>
<b><i>II. Définitions</i></b> .....	<b>9</b>
<b>A. Définition générale</b> .....	<b>9</b>
<b>B. Groupes de la maladie oligométastatique</b> ... ..	<b>10</b>
1. Maladie oligométastatique synchrone . .....	10
2. Maladie oligométastatique métachrone ( oligo-récurrence) .....	10
3. Oligo-Progression .....	11
4. Oligo-Persistence .....	11
<b>C. Recommandations (ESTRO/ ASTRO)</b> .....	<b>12</b>
<b><i>III. Biologie</i></b> .....	<b>14</b>
<b><i>IV. La sélection des patients avec des oligométastases</i></b> .....	<b>17</b>
<b><i>V. Le traitement des oligométastases</i></b> .....	<b>19</b>
<b>A. L'intérêt du traitement local</b> .....	<b>19</b>
<b>B. Les stratégies de traitement</b> .....	<b>23</b>
<b>C. Le rôle de radiothérapie stéréotaxique</b> .....	<b>25</b>
<b><i>PARTIE 2</i></b> .....	<b>28</b>
<b><i>LE CANCER DE LA PROSTATE</i></b> .....	<b>28</b>
<b><i>I. Epidémiologie</i></b> .....	<b>29</b>
<b><i>II. Diagnostic</i></b> .....	<b>30</b>
<b>A. Diagnostic clinique</b> .....	<b>30</b>
1. Signes fonctionnels .....	30
2. Toucher rectal .....	31

3. Examen clinique .....	31
<b>B. Diagnostic biologique .....</b>	<b>31</b>
1. Dosage du PSA total sérique (Prostate specific antigen) .....	31
2. Rapport PSA libre/PSA total.....	32
3. Autres marqueurs :PROPSA/PHIPSA, PCA3 .....	32
<b>C. Les biopsies de prostate.....</b>	<b>33</b>
1. Indication.....	33
2. Modalité de réalisation.....	34
3. Complications.....	34
<b>D. L'imagerie.....</b>	<b>34</b>
1. Echographie endorectale .....	34
2. IRM multiparamétrique .....	34
3. Scintigraphie osseuse .....	34
4. TDM abdomino-pelvienne .....	35
5. PET-SCAN à la choline .....	35
<b>III. Stratification.....</b>	<b>36</b>
<b>A. Classifications .....</b>	<b>36</b>
1. TNM.....	36
2. Classification pathologique (pTNM).....	37
3. Classification d'AMICO .....	38
4. CAPRA.....	38
<b>B. Staging .....</b>	<b>39</b>
1. Local.....	39
a) Toucher rectal (TR) .....	39
b) Marqueurs .....	39
c) Données biopsiques .....	39

d) Imagerie .....	40
2. Régional .....	40
a) Marqueurs et données biopsiques .....	40
b) Imagerie .....	41
c) Curage ganglionnaire.....	42
3. Systémique .....	43
a) Biologie.....	43
b) Imagerie .....	43
<b>IV. Traitements.....</b>	<b>45</b>
<b>A. Options thérapeutiques.....</b>	<b>45</b>
1. Abstention surveillance.....	45
2. Surveillance active.....	45
3. Prostatectomie totale.....	46
4. Radiothérapie externe (RTE) .....	47
5. Curiethérapie .....	48
6. Ultrasons focalisés (ou HIFU).....	49
7. Cryothérapie .....	49
8. Photothérapie dynamique.....	49
9. Suppression androgénique .....	49
10. Acétate d'abiratérone et enzalutamide.....	52
11. Chimiothérapie .....	53
12. Biphosphonates .....	53
13. Irradiation métabolique.....	54
14. Chirurgie de l'obstacle sous-vésical et de l'obstruction rénale .....	54
15. Soins palliatifs et soins de support.....	54
<b>B. Stratégie thérapeutique.....</b>	<b>54</b>

1. CaP localisé de faible risque .....	55
2. CaP localisé de risque intermédiaire .....	55
a) Suppression androgénique (SAd).....	56
b) Traitement chirurgical .....	56
c) Radiothérapie (RT) .....	57
3. Cap localisé à haut risque .....	57
a) Radiothérapie RT et suppression androgénique SAd longue.....	57
b) Traitement chirurgical .....	58
c) Place de la chimiothérapie .....	59
d) Suppression androgénique (SAd) isolée .....	60
e) cN1.....	60
4. Cap métastatiquehormonosensible .....	60
a) SAd .....	61
5. Résistance à la castration .....	61
a) Patients non métastatiques résistants à la castration (CRPR M0) .....	61
b) CPRC patients métastatiques résistants à la castration(CPRCm)....	62
<b><i>PARTIE 3</i></b> .....	<b>64</b>
<b><i>LE CANCER OLIGOMÉTASTATIQUE DE LA PROSTATE</i></b> .....	<b>64</b>
<b><i>I. Définition</i></b> .....	<b>65</b>
<b><i>II. Biologie</i></b> .....	<b>67</b>
<b>A. Cancer de prostate polymétastatique versus oligométastatique</b> .....	<b>67</b>
1. La charge métastatique de la maladie .....	67
2. Les différences biologiques.....	68
<b>B. Des biomarqueurs émergents pour l'identification des vrais patients oligométastatiques</b> .....	<b>70</b>
1. Biopsie liquide et le séquençage de nouvelle génération (NGS).....	70

2.	Les cellules tumorales circulantes (CTCs) .....	73
3.	L'ADN libre circulant.....	75
4.	Les exosomes.....	77
5.	Les micro-ARNs.....	77
a)	Les épi-miARNs.....	86
<b>III.</b>	<b><i>L'imagerie dans la détection de la maladie oligométastatique.....</i></b>	<b>87</b>
<b>A.</b>	<b>Imagerie conventionnelle .....</b>	<b>88</b>
<b>B.</b>	<b>IRM multiparamétrique de la prostate et du corps entier.....</b>	<b>88</b>
<b>C.</b>	<b>TEP scan.....</b>	<b>89</b>
1.	18F-fluorure de sodium ou FNa : détection des métastases de l'os cortical.....	90
2.	18F-fluorocholine ou FCH : hypermétabolisme des métastases du squelette ou des tissus mous .....	90
3.	18F-fluciclovine : un autre traceur métabolique .....	96
4.	Ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) 97	
<b>IV.</b>	<b><i>Traitement cancer de prostate oligométastatique.....</i></b>	<b>105</b>
<b>A.</b>	<b>Traitement de la tumeur primitive : .....</b>	<b>106</b>
1.	Radiothérapie versus chirurgie dans le traitement de la tumeur primitive :.....	108
<b>B.</b>	<b>Traitement local des métastases .....</b>	<b>112</b>
1.	La radiothérapie stéréotaxique des oligométastases.....	114
a)	Cancers de prostate oligométastatique synchrones sensibles à la castration.....	115
b)	Cancers de prostate oligométastatiques métachrones sensibles à la castration.....	118
c)	Cancers de prostate oligométastatiques résistants à la castration....	120

d) Cancers de prostate en oligoprogression résistants à la castration...	121
<b>C. Traitement systémique.....</b>	<b>123</b>
1. Combinaison à base d'ADT : un nouveau standard .....	124
2. Quelle combinaison à base d'ADT est la meilleure ?.....	126
<b>V. Biomarqueurs et médecine personnalisée .....</b>	<b>129</b>
<b>A. Biomarqueurs pronostiques cliniques .....</b>	<b>129</b>
1. Nadir et cinétique du (PSA) .....	129
2. Testostérone sérique .....	130
3. Génotype HSD3B1 .....	131
4. Rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR).....	132
5. Dénombrement des cellules tumorales circulantes (CTC) .....	133
6. Phosphatase alcaline totale (PALt).....	135
<b>B. Biomarqueurs prédictifs cliniques .....</b>	<b>136</b>
1. Le variant 7 d'épissage du récepteur aux androgènes « AR-V7 » .....	136
2. ADN libre circulant(ADN-lc) ou ADN tumoral circulant (ADN-tc) :	139
3. Micro-ARN.....	140
4. Niveaux sériques de testostérone .....	142
5. Mutations de réparation par recombinaison homologue (HRR).....	143
6. Charge mutationnelle tumorale (CMT) et expression de PDL-1.....	146
7. Instabilité des microsatellites (MSI) et déficit de réparation des mésappariements (dMMR) .....	147
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>149</b>
<b>RÉSUMÉS .....</b>	<b>151</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>154</b>



# INTRODUCTION GÉNÉRALE



Le concept de la maladie oligométastatique est né en 1995 avec la désormais célèbre publication de Hellman et Weichselbaum , qui fait état d'un stade intermédiaire entre la maladie localement avancée et la maladie multimétastatique et dont la maladie reste potentiellement curable .

De plus, les données génomiques suggèrent des différences biologiques entre le cancer polymétastatique et oligométastatique . Pour cela, les auteurs ont formulé l'hypothèse d'une acquisition progressive, par étapes, des caractéristiques d'agressivité de la cellule tumorale quant à sa probabilité d'invasion, le nombre de lésions à distance et même la répartition anatomique des sites métastatiques possibles.

Les évolutions de l'imagerie diagnostique ont permis au cours des dernières décennies un diagnostic plus précoce de l'évolution métastatique et donc d'augmenter la détection de cette proportion de malades oligométastatiques. Cette évolution de l'imagerie fut associée à des avancées technologiques en thérapeutique notamment la radiothérapie stéréotaxique et le paradigme du traitement évolue vers une approche plus agressive pour traiter les patients potentiellement guérissables.

Le cancer de la prostate se situe au 1<sup>er</sup> rang des cancers chez l'homme, nettement devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. Il représente 25 % de l'ensemble des cancers incidents masculins. Ce cancer se situe au 3<sup>e</sup> rang des décès par cancer chez l'homme. Près de 79 % des décès concernent des hommes de 75 ans et plus.

Actuellement, toutes les formes de cancer de la prostate métastatique sont traitées par une thérapie de privation d'androgènes (ADT), avec l'ajout éventuel de chimiothérapie ou de nouveaux anti-androgènes.

La thérapie systémique affecte considérablement la qualité de vie, en particulier lorsqu'elle est administrée sur de longues périodes et elle n'est généralement pas curative.

La prise en charge multimodale est nécessaire pour améliorer les résultats des patients grâce à la combinaison des thérapies disponibles, telles que la thérapie locale de la tumeur primitive, la thérapie dirigée sur les métastases et la thérapie systémique, afin de réduire la charge tumorale et de prévenir la progression de la maladie.

L'objectif de cette revue de littérature est de définir la maladie oligométastatique et de mettre en évidence l'intérêt du traitement locorégional dans le cancer de la prostate.

Ce travail de thèse est divisé en trois chapitres : la première traite la maladie oligométastatique, le second aborde le cancer de la prostate. Enfin le troisième chapitre se focalise plus essentiellement sur la maladie oligométastatique dans le cancer de la prostate.



**PARTIE 1 :**  
**LA MALADIE**  
**OLIGOMÉTASTATIQUE**



## I. GENESE DU CONCEPT DE LA MALADIE OLIGOMETASTATIQUE

Bien qu'il y a beaucoup d'intérêt porté au traitement de la maladie oligométastatique par la radiothérapie ou la chirurgie, l'utilisation de ces traitements pour une maladie métastatique limitée remonte à des décennies(1,2). Cela est largement attribuable au fait que la radiothérapie (utilisée pour la première fois au milieu des années 1890) et la chirurgie étaient les seules thérapies oncologiques établies pour les patients traités à l'époque précédant l'hormonothérapie et la chimiothérapie. Il y a plus de 50 ans, *Phillip Rubin* et *Jerold Green* ont écrit un livre intitulé (*Solitary Metastases*) dans lequel ils résumaient des décennies de données et exploraient le concept des traitements possibles à visée curative chez des patients présentant une métastase observée en imagerie aux rayons X (la tomographie informatisée avait pas encore Inventé)(1). Cette même année (en 1968), *Rubin* publie un éditorial dans lequel il s'interroge : « Les métastases sont-elles guérissables ? »(3). En plus de se concentrer sur les métastases solitaires, il a décrit des « métastases retardées » ou « métastases métachroniques qui se développent quelque temps après le traitement du cancer primaire et des métastases synchrones » qui sont diagnostiquées en même temps que le cancer primaire. La terminologie des métastases métachrones et synchrones est encore utilisée aujourd'hui, la première étant considérée comme représentant une maladie plus relativement indolente. Dans l'éditorial de *Rubin* en 1968, il a également envisagé les « considérations immunologiques et les antigènes des cellules cancéreuses comme des facteurs potentiellement importants pour guérir la maladie métastatique, faisant peut-être preuve d'une grande prévoyance sur les types de traitements qui se développeraient au cours des décennies suivantes.

En 1984, *Lester Peters, Luka Milas et Gilbert Fletcher* ont rédigé un article intitulé « Le rôle de la radiothérapie dans le traitement curatif de la maladie métastatique issu d'un "Symposium sur les fondements de la recherche sur le cancer"(2) de 1983. Ils ont décrit que la taille de la tumeur était un facteur important de détectabilité en imagerie (notamment avant l'ère de l'imagerie par résonance magnétique et de la tomographie par émission de positons), ainsi que les doses de radiothérapie nécessaires pour « guérir » une tumeur de taille donnée. Cet article a été rédigé à l'époque précédant l'incorporation de l'imagerie par tomographie informatisée (TDM) dans la planification de la radiothérapie, une technologie qui ne sera pas largement utilisée avant les années 1990. Dans les années 1980, la tomodensitométrie a été utilisée pour discerner où se trouvaient les tumeurs, et adapter les champs de traitement (englobant la tumeur et les sites nodaux subcliniques). Avec cette technologie, *Peters, Milas et Fletcher* ont exprimé leur interrogation quant aux doses thérapeutiques à délivrer aux métastases «sans provoquer de lésions tissulaires normales inacceptables».

En 1995, *Samuel Hellman et Ralph Weichselbaum* : a écrit un éditorial dans *J Clin Oncol* où pour la première fois les oligométastases sont explicitement définies et aussi comment les patients atteints d'une maladie oligométastatique pourraient se prêter à un traitement à visée curative dirigée contre les métastases. Notamment, la conférence *de Hellman et Karnofsky* en 1994 a précédé et, dans une large mesure, elle a jeté les bases de l'éditorial classique *Hellman et Wolchselbaum* de 1995. Dans sa conférence *de Kamnofsky*, *Hellman* s'est concentré sur les petits cancers du sein et il a introduit le concept selon lequel le cancer est une maladie hétérogène (avec) un spectre des propensions allant d'une maladie qui reste locale tout au long de son évolution à une maladie systémique lorsqu'elle est détectable pour la première fois ».(4) Son hypothèse de « spectre

» était distincte du modèle de *William Halsted*, elle propose que le cancer du sein progresse de manière ordonnée à partir du site principal, puis des sites nodaux, puis des sites métastatiques distants. Cette progression ordonnée a constitué la base de la résection oncologique du cancer du sein non métastatique.

A l'autre extrême, il y a la notion que le cancer du sein est une maladie systémique depuis le début, même chez les patientes atteintes des petites tumeurs, *Bernard Fisher* est souvent crédité de ce modèle, bien que *Hellman* avait noté que *Geoffrey Keynes et George Crile, Jr* avaient initialement postulé cette hypothèse avant *Fisher*. Le modèle spectral de *Hellman* représentait une théorie intermédiaire entre le modèle *Halstedien et celui de Keynes, Crile et Fisher*. Alors que ce modèle de spectre a été initialement conçu dans le contexte de petits cancers du sein - la notion de cancer existant le long d'un spectre a été facilement extrapolé à la maladie métastatique. L'éditorial classique de *Hellman et Weichselbaum* proposait explicitement l'existence d'un état clinique significatif des oligométastases comme état pathologique le long d'un « spectre de malignité »(5). Les oligométastases ont été décrites comme « limitées en nombre et en localisation » pour lesquelles « la facilité de croissance métastatique n'a pas été pleinement développée ... » Surtout, ils ont également affirmé que « non seulement il existe un spectre de malignité ... il existe un spectre des traitements potentiellement curatifs ».

Alors que la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle basée sur la tomodensitométrie était couramment utilisée en 1995, des méthodes de traitement plus innovantes qui pourraient mieux faciliter le traitement dirigé contre l'oligométastase n'étaient pas largement utilisées en 1995. Ce n'est qu'après le début du millénaire qu'elles ont été plus largement utilisées. Ces technologies avancées comprennent (I) la radiothérapie à modulation d'intensité (RCMI) qui

utilise des algorithmes informatiques planifiés inverses pour délivrer de manière plus conforme la dose prescrite à la cible tout en épargnant plus facilement les tissus normaux voisins; (II) radiothérapie guidée par l'image (IGRT) dans laquelle l'imagerie qui est incorporée dans le système de délivrance de traitement est utilisée pour positionner plus précisément le patient et cibler le rayonnement, permettant des marges plus petites pour l'incertitude de configuration; et (III) la radiothérapie stéréotaxique corporelle (RSC) qui utilise des technologies (y compris IGRT) qui facilitent une plus grande précision de positionnement, la gestion des mouvements) et l'immobilisation optimale du patient. La RSC permet l'administration de doses fractionnelles très élevées avec un gradient de dose très forte (c'est-à-dire des doses plus élevées au centre de la cible et des doses plus faibles à la périphérie de la cible) qui facilitent une meilleure épargne des tissus normaux.

Reconnaissant les limites de la technologie en 1995, et avec une certaine prévoyance dans le développement de l'RCMI et de l'IGRT, *Hellman et Weichselbaum* ont noté que pour la radiothérapie dirigée contre les métastases, il y avait un besoin d'une « augmentation de la dose tumorale et d'une réduction de la toxicité du tissu sain en limitant autant que possible le rayonnement à la tumeur avec une image précise tout en évitant les tissus normaux critiques ». Comme avec l'article de *Peters, Milas et Fletcher* d'une décennie auparavant, l'article de *Hellman et Weichselbaum* a souligné la nécessité de minimiser la toxicité de la radiothérapie lors du traitement agressif des patients atteints d'une maladie métastatique(6).

## II. DEFINITIONS

### A. Définition générale

La définition de la maladie oligométastatique varie considérablement dans la littérature.

Beaucoup se réfèrent à la définition originale de Hellman et Weichselbaum:

Un état intermédiaire entre une maladie locale et systémique, où un traitement local radical du cancer primaire et de toutes les lésions métastatiques pourrait avoir un potentiel curatif.

- Résultat :

Un état intermédiaire dans lequel le contrôle des métastases locales ou traitées peut améliorer le contrôle systémique

- Charge métastatique de la maladie :

-Nombre limité de métastases : l'oligométastatique est défini comme un petit nombre de métastases de faible volume, 5 ou moins, 3 ou moins

-Nombre limité de sites/régions

-Un seul organe ou un nombre limité d'organes

-Nombre limité de métastases et de sites

-Un nombre limité de régions métastatiques éloignées (généralement 5) qui contiennent la tumeur primaire

- Type de maladie :

Maladie plus indolente, tumeurs présentant une capacité métastatique limitée

Spécifié pour certains organes : dissémination pulmonaire limitée, nombre limité de récidives ganglionnaires (dans le cas du cancer de la prostate ; généralement 3 ou 5).

- Hypothèses alternatives :

L'OMD représente la transition entre une maladie systémique localisée et généralisée OU la manifestation clinique de lésions détectables dans un contexte de maladie occulte généralisée.

## **B. Groupes de la maladie oligométastatique :**

### **1. Maladie oligométastatique synchrone :**

OMD au moment du diagnostic initial, tumeur primaire et nombre limité de métastases détectées simultanément.

- Charge métastatique de la maladie :

-5 lésions métastatiques avec lésions primaires actives.

### **2. Maladie oligométastatique métachrone (oligo-récurrence) :**

Récidive oligométastatique au cours de la maladie au moins trois mois après le diagnostic initial "métachrone", en tant qu'état de récurrence métachrone limitée. Beaucoup se réfèrent à la définition originale de Niibe et Hayakawa(7) : Métastases détectées alors que la tumeur primaire est contrôlée et qui peuvent être traitées par une thérapie locale.

- Résultat :

- Contrôler les sites métastatiques.

- Charge métastatique de la maladie :

-Une à plusieurs récurrences métastatiques dans un à plusieurs organes

- <5 nouvelles métastases dans un état de maladie (primaire) par ailleurs bien contrôlé.

-Un nombre limité de régions métastatiques éloignées (généralement 5) qui contiennent la tumeur primaire.

- Exemple de maladie :

-Après le traitement primaire du cancer de la prostate : 3 métastases.

### **3. Oligo-Progression**

Peu de lésions progressent dans le contexte d'une maladie métastatique généralisée mais stable.

- Lien avec d'autres thérapies :

-La progression se produit dans un nombre limité de tumeurs/métastases alors que la majorité des autres métastases sont stables ou répondent à une stratégie de traitement systémique.

-La progression se produit après un traitement cytoréducteur.

- La progression se produit alors que d'autres sites, y compris la maladie primaire, restent stables après un traitement systémique ou une observation

- Les clones résistants peuvent entraîner une progression isolée.

- Charge métastatique de la maladie :

-<5 métastases en expansion dans un état pathologique par ailleurs bien contrôlé.

-<5 sites de progression métastatique de la maladie alors que d'autres sites, y compris les sites primaires, restent stables sous traitement systémique.

-3 à 5 métastases à progression lente.

### **4. Oligo-Persistence**

Maladie persistante après un traitement systémique.

- Charge métastatique de la maladie :

<5 lésions persistantes après un traitement systémique.

### **C.Recommandations (ESTRO/ ASTRO)**

Une plus grande précision est nécessaire pour décrire la maladie oligométastatique.

La société européenne de radiothérapie et d'oncologie et la société américaine de radio-oncologie (ESTRO/ ASTRO) ont caractérisé la maladie oligométastatique dans un consensus des recommandations en 16 énoncés :(8)

- Énoncés 1 et 2 :

Le concept d'OMD est indépendant du type et de l'histologie de la tumeur primaire « 1 » et du ou des sites métastatiques « 2 ».

- Énoncé 3 :

Il n'existe actuellement aucun biomarqueur validé qui différencie l'état oligométastatique et polymétastatique.

- Énoncé 4 :

Le diagnostic par l'imagerie doit être réalisé en utilisant les modalités les plus appropriées pour imager les sites de métastases courantes et pour détecter les petites lésions pour cette histologie.

- Énoncés 5,6 et 13 :

La faisabilité de délivrer en toute sécurité en intention curative ( radiothérapie dirigée vers les métastases ) détermine le nombre maximum de lésions et de sites pouvant être traité par radiothérapie dans la maladie oligométastatique.La capacité de traiter en toute sécurité toutes les oligométastases par radiothérapie ne signifie pas qu'il faut traiter chaque patient indépendamment des autres facteurs pronostiques «5».Quel que soit le nombre de métastases, les risques et les avantages de la radiothérapie dirigée vers les métastases doivent être soigneusement équilibrés chez tous

les patients oligométastatiques « 6 ». Le risque de toxicité a un impact sur les indications de traitement de la maladie oligométastatique « 13 ».

- Énoncés 7 et 9 :

La maladie oligométastatique est différenciée en états synchrone ou métachrone, définis par l'intervalle entre le diagnostic primaire du cancer et le développement des oligométastases « 7 ». Un intervalle sans maladie n'est pas obligatoire pour définir la maladie oligométastatique « 9 ».

- Énoncés 8,11 et 12 :

Différents états de la maladie oligométastatique induite par la thérapie systémique sont rapportés dans la littérature, avec une nomenclature et des définitions incohérentes « 8 ». Les patients ayant des antécédents de maladie polymétastatique peuvent devenir oligométastatique en fonction de la réponse au traitement systémique « 12 ». Il n'y a pas eu de consensus sur les critères d'un nombre maximum de métastases ou d'organes pour la thérapie systémique induite par OMD.

- Énoncé 10 :

Un intervalle sans traitement n'est pas obligatoire pour définir l'OMD.

- Énoncé 14 :

La survie globale, la survie sans maladie ou la survie sans progression, le contrôle local, la toxicité, la qualité de vie, résultat rapporté par les patients, le coût, le report du traitement systémique et la capacité à rester sur la même ligne de traitement sont tous considérés comme des critères d'évaluation importants.

- Énoncés 15 et 16 :

Bien que la technologie en soi n'affecte pas les indications, une technologie et/ou des techniques adéquates (par exemple : Radiothérapie stéréotaxique ou radiothérapie hypofractionnée guidée par l'image) sont une exigence minimale pour traiter la maladie oligométastatique quand une intention curative est recherchée « 15 ».

Bien qu'il y ait une large variation dans les doses délivrées rapportées, l'objectif est le contrôle de la métastase ciblée pour laquelle les données actuelles soutiennent une dose équivalente biologique plus élevée.

La BED par exemple  $>100$  Gy, lorsque la dose peut être livrée en toute sécurité.(8)

### **III. BIOLOGIE**

Le processus métastatique associe une succession d'étapes que seuls un petit nombre de clones de la tumeur primitive peuvent franchir. Dans un premier temps, la cellule métastatique se détache de la tumeur primitive (délamination) et envahit la matrice extracellulaire. Elle passe ensuite dans la circulation sanguine ou lymphatique (intravasation). Enfin, la cellule métastatique quitte la circulation (extravasation) et acquiert la capacité à survivre et à proliférer dans son nouvel environnement.

Stephen Paget a introduit la théorie de la graine et du sol selon laquelle les métastases ne se répartissent pas au hasard dans l'organisme mais ne peuvent croître que dans un environnement approprié. Actuellement, on est conscient que la capacité métastatique d'une tumeur est liée à d'autres facteurs, principalement les interactions avec les paramètres homéostatiques qui favorisent la croissance,

la survie, l'angiogenèse, l'échappement immunitaire, la dérégulation du métabolisme énergétique ou encore la déstabilisation génomique(9,10).

Un phénotype tumoral avec un potentiel métastatique limité peut survenir suite une perturbation des paramètres de l'homéostasie(5). Plusieurs études cliniques et données expérimentales précliniques ont montré des preuves biologiques de l'existence du phénotype oligométastatique(11,12).

Dans le cancer colorectal, plusieurs articles ont mis en évidence que les formes oligométastatiques avec une seule localisation hépatique correspondaient à une entité génétique différente des formes polymétastatiques(13). Les patients porteurs de la mutation BRAF V600E qui est associée à des formes agressives avec un mauvais pronostic, ne subissent une hépatectomie que rarement(14,15). De même, certaines anomalies chromosomiques sont liées à des rechutes intra et extra hépatiques après traitement ablatif.(16)

Dans le cancer du rein, des études sur la biologie moléculaire des métastases ont montré des différences biologiques entre les métastases plus ou moins agressives et ainsi qu'entre l'état oligométastatique et polymétastatique. Il a également été montré que l'étude de la tumeur primitive permettait de mettre en évidence des altérations de l'expression génique associées à une tumeur agressive à fort potentiel métastatique(17).

Dans une cohorte de patients présentant des métastases pulmonaires réséquées(18), le potentiel prédictif des signatures génétiques a été montré en comparant le profil d'expression génique à des facteurs pronostiques établis dans le cancer du rein à cellules claires tel que l'intervalle sans maladie et le nombre de métastases. Il était retrouvé 306 gènes exprimés différemment entre le groupe intervalle libre  $\geq 5$  ans et le groupe  $\leq 9$  mois, et 135 gènes exprimés différemment

en comparant un groupe polymétastatique ( $\geq 16$ ) et un groupe oligométastatiques ( $\leq 8$ ).

Les micro-ARN (miARN) sont de courts acides ribonucléiques (en moyenne 22 nucléotides). Ils sont des régulateurs traductionnels permettant l'extinction de l'expression d'un gène(19). Les miARN sont impliqués dans la prolifération tumorale et l'apoptose, leur expression étant souvent dérégulée entre les tumeurs primitives et leurs métastases(20). Il a été montré que l'étude du profil d'expression des micro-ARN pouvait permettre de distinguer les « vrais » patients oligométastatiques des patients atteints de néoplasie disséminée débutante. Une étude a mis en évidence que la surexpression du micro-ARN 200c était un facteur impliqué dans la rechute polymétastatique. Dans un premier temps, l'analyse de l'expression des micro-ARN de tumeurs oligométastatiques a mis en évidence un profil spécifique d'expression correspondant aux patients qui vont présenter secondairement une évolution polymétastatique. Dans un deuxième temps, une expérience sur un modèle de xéno greffe a mis en évidence que l'activation du micro-ARN 200c engendrait une progression polymétastatique(20).

La même équipe a ensuite procédé à une classification hiérarchique basée sur le profil d'expression micro-ARN de patients oligométastatiques (au plus cinq métastases) traités à visée curative. Il a été mis en évidence une association entre le risque de récurrence métastatique et le profil d'expression des micro-ARN. Le caractère prédictif de cette méthode a été validé sur échantillon indépendant(21). Une surexpression spécifique de certains micro-ARN a également été associée à un phénotype oligométastatique. Il a ainsi été montré dans un modèle animal de métastases pulmonaires de cancer du sein que les miARN 127-5p, miARN 544a et miARN 655-3p limitaient (sans inhiber complètement) la diffusion métastatique(22).

Ces données demeurent cependant préliminaires et il reste nécessaire de mieux connaître la biologie du cancer pour identifier avec davantage de sensibilité et spécificité les patients oligométastatiques qui bénéficieront le plus d'un traitement focal d'une maladie systémique.

#### **IV. LA SELECTION DES PATIENTS AVEC DES OLIGOMETASTASES**

Il n'existe pas de consensus sur la sélection des cas correspondant à un cancer oligométastatique pouvant bénéficier d'un traitement ablatif des oligométastases.

Bien que l'amélioration de la survie grâce aux traitements ablatifs reste à valider, plusieurs études ont permis d'élucider les facteurs pronostiques cliniques de la survie à long terme après un traitement ablatif. Les facteurs pronostiques identifiés tendent à inclure quatre critères principaux : le jeune âge, la bonne condition physique du patient, une maladie à croissance lente (c'est-à-dire des métastases métachrones ou un long intervalle sans maladie, et une faible charge de la maladie (c'est-à-dire un nombre réduit de métastases de petite taille)(23).

Une revue systématique de 15 études par Spelt et al.(24) a démontré que le nombre de métastases était un facteur pronostique dans toutes les études prospectives. Kanzaki et al.(25) ont étudié des patients ayant subi une métastasectomie pulmonaire pour des métastases d'un carcinome rénal et ont démontré qu'un intervalle sans maladie supérieur ou égal à 2 ans était associé à une survie à 5 ans de 58%, mais qu'un intervalle sans maladie inférieur à 2 ans était associé à une survie à 5 ans de 26%. Une méta-analyse récente(26) a montré que la maladie à croissance lente et la faible charge de morbidité avaient la plus grande valeur pronostique chez les patients atteints de le cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique traités par chirurgie ou radiothérapie : groupe à

faible risque, patients présentant des métastases métachrones ; groupe à risque intermédiaire, patients présentant des métastases synchrones et une maladie N0 ; et groupe à haut risque, patients présentant des métastases synchrones et une maladie N1 ou N2 . Quant à la taille des métastases, plusieurs études(27–33) ont identifié la grande taille comme un facteur de mauvais pronostic et l'ont incluse dans leurs systèmes de score de risque.

En plus de ces quatre facteurs, il a parfois été démontré que d'autres facteurs, dont l'histologie de la tumeur, jouent un rôle dans le pronostic des patients. Une série chirurgicale ancienne a démontré que les histologies chimiosensibles (telles que les tumeurs germinales) sont associées à une meilleure survie après résection; ceci reste un facteur pronostique important. Les métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines, les métastases pulmonaires des tumeurs germinales et les oligométastases du cancer du sein sont associées à une survie relativement prolongée, tandis que les métastases hépatiques du cancer gastrique sont associées à un pronostic plus défavorable. Casiraghi et al.(34) ont rapporté que l'origine de la tumeur prédit le pronostic après métastasectomie pulmonaire, avec des taux de survie à 5 ans de 46%, 37%, 39% et 90% pour le cancer épithélial, le mélanome, le sarcome et le cancer des cellules germinales, respectivement. Étant donné l'évolution rapide des thérapies systémiques, avec de nouvelles options disponibles pour des histologies auparavant chimiorésistantes comme le mélanome et le cancer bronchique non à petites cellules, le rôle de l'histologie dans le pronostic pourrait changer à l'avenir(35).

Jusqu'à présent, seuls les facteurs cliniques sont disponibles pour la sélection des patients dans le cadre clinique, et malheureusement, la sélection devient de plus en plus vague. En outre, parmi les scores de risque disponibles, aucun n'a pu prédire la survie sans maladie avec une précision discriminatoire suffisante(36) .

Ainsi, les limites de la précision des scores de risque ont rendu difficile leur utilisation en milieu clinique. Plutôt que de s'appuyer sur des facteurs cliniques, l'identification et la validation de caractéristiques biologiques prédictives de la maladie oligométastatique pourraient améliorer les critères cliniques existants pour la sélection des patients. Des données biologiques supplémentaires peuvent également aider à la stratification des patients (37,38).

Les niveaux d'expression des microARN, petits ARN non codants connus pour réguler l'apoptose et la prolifération tumorales, sont fréquemment anormaux dans le cancer et les métastases(20,39,40). Des preuves émergentes indiquent que les profils de microARN pourraient être utiles pour distinguer les oligométastases des polymétastases. Récemment, Lussiter et al.(41)ont découvert, à l'aide d'un modèle de xénogreffe, que l'expression du microARN-200c était associée à la progression polymétastatique dans une lignée cellulaire oligométastatique dérivée de patients traités par radiothérapie à haute dose. Uppal et al.(22) ont identifié la surexpression de trois microARN dans des échantillons de métastases cliniques provenant de patients atteints de maladie oligométastatique. Il a été démontré que le microARN-655-3p, le microARN-544a et le microARN-127-5p limitaient les métastases dans un modèle de colonisation pulmonaire du cancer du sein. D'autres études et cohortes cliniques sont essentielles pour valider les profils microARN des oligométastases par rapport à ceux des polymétastases.

## **V.LE TRAITEMENT DES OLIGOMETASTASES**

### **A.L'intérêt du traitement local**

Depuis le milieu des années 1900, le traitement principal de la maladie métastatique est la chimiothérapie, dans le but de contrôler le cancer pendant un certain temps et de prolonger la vie. Le bénéfice potentiel en qualité de vie (en

ralentissant la progression du cancer) de la chimiothérapie cytotoxique est mise en balance avec les risques de toxicités. Les développements récents des thérapies ciblées et de l'immunothérapie ont conduit à des améliorations impressionnantes des résultats pour les patients. Bien que ces médicaments ont des effets secondaires potentiellement débilitants, ils sont souvent bien mieux tolérés que la chimiothérapie cytotoxique. En particulier, en dehors des hémopathies malignes et des tumeurs germinales, la thérapie systémique - qu'il s'agisse de chimiothérapie, de biothérapie ciblée ou d'immunothérapie -est rarement considérée comme un traitement curatif.

Pour les maladies non métastatiques, la chirurgie, la radiothérapie ou d'autres traitements ablatifs, souvent combinés à une thérapie systémique pour les stades plus avancés de la maladie, sont le pilier des thérapies curatives pour la plupart des cancers solides. Pour les patients susceptibles d'être traités par un traitement définitif dirigé contre le cancer (tel qu'une résection et / ou une radiothérapie), mais qui ont un risque élevé de présenter une maladie métastatique occulte, le traitement systémique peut être utilisé de manière néoadjuvante (avant le traitement dirigé contre le cancer), en même temps que la radiothérapie et/ou de manière adjuvante (après une thérapie dirigée contre le cancer).

Pour la maladie métastatique, les modalités de traitement locales sont couramment utilisées pour pallier les symptômes de l'effet de masse et/ou de l'invasion du cancer ; ces symptômes et manifestations peuvent inclure des douleurs, une obstruction des voies respiratoires, des saignements, une érosion cutanée ou muqueuse ou des déficits neurologiques dus à des métastases intracrâniennes ou de l'axe rachidien entraînant une compression.

Cependant, de tels traitements pourraient être considérés comme une option potentiellement curative pour les patients atteints d'oligométastases, il peut être

raisonnable d'être plus agressif avec des modalités de traitement localisées en conjonction avec une thérapie systémique, en d'autres termes, les thérapies dirigées contre les métastases auraient une intention similaire à celle des traitements utilisés pour le traitement définitif du cancer non métastatique. Pour la radiothérapie cela impliquant d'utiliser des doses plus élevées que celles qui sont généralement utilisées pour les soins palliatifs.(6)

Une étude de phase 2(42) multicentrique, contrôlée, randomisée a évalué l'impact sur la survie sans progression de la radiothérapie à visée curative des lésions métastatiques chez des patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique (jusqu'à trois lésions) en première ligne métastatique. La première ligne consistait en la délivrance de chimiothérapie par sels de platine (80-88 %) ou des inhibiteurs d'EGFR (récepteur de l'épidermal growth factor) (12-12 %) ou ALK (8-0 %) en fonction du statut mutationnel de la tumeur. Au terme de cette première ligne thérapeutique, les patients qui n'étaient pas en situation de progression des sites métastatiques (64-62 % de stabilité ; 36-38 % de réponses partielles ou complètes) étaient randomisés dans le groupe traitement local de la tumeur primitive et des sites métastatiques suivi d'une surveillance standard ou traitement de maintenance (n = 25) ; ou dans le groupe surveillance standard ou traitement systémique de maintenance (n = 24). Les sites métastatiques étaient majoritairement traités par irradiation. Après un suivi médian de 12,4 mois, la survie sans progression métastatique médiane dans le groupe irradié était de 11,9 mois contre 3,9 mois dans le groupe surveillé avec un HR = 0,35 (p = 0,0054). Cet essai a été interrompu précocement en raison de cette analyse intermédiaire qui démontrait un gain significatif du traitement local.

Le pronostic du cancer de la prostate oligométastatique est proche de celui non métastatique(43). L'étude issue des registres (SEER-Medicare insurance

program-linked database)(44), qui représente 28 % de la population américaine, a montré que les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique unique avaient une survie globale et une survie sans progression métastatique significativement plus longue que ceux atteints d'au moins deux sites métastatiques:

- Survie globale médiane de 24 mois (un site) contre 15 mois ( $\geq 2$  sites ;  $p < 0,001$ );
- Survie sans progression métastatique de 33 mois (1 site) contre 21 mois ( $\geq 2$  sites ;  $p < 0,001$ ).

Les résultats de phase 2 de l'essai SABR-COMET(45) multicentrique, international, randomisé ont renforcé l'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique chez les patients atteints d'un cancer oligométastatique (une à cinq lésions métastatiques viscérales et osseuses). L'objectif principal était le gain en survie globale après radiothérapie stéréotaxique par comparaison au traitement standard (soins de support exclusifs). Un total de 99 patients (cancer du sein, colorectal, poumon, prostate et autres) ont été randomisés entre une radiothérapie stéréotaxique ( $n = 66$ ) et les soins de support ( $n = 33$ ). Après un suivi médian de 25 mois, la survie globale était plus longue dans le groupe pris en charge par radiothérapie stéréotaxique (41 mois contre 28 mois ; HR = 0,57,  $p = 0,09$ ), avec toutefois un gain significatif en survie sans progression métastatique en faveur de la radiothérapie stéréotaxique (HR = 0,47,  $p = 0,0012$ ).

Le traitement dans cette situation a le potentiel d'améliorer le contrôle local durable, de retarder le recours à un traitement systémique, et même de prolonger la survie, éventuellement avec une guérison, en éradiquant la charge de la maladie visible.

## **B. Les stratégies de traitement**

Le choix de la stratégie optimale d'association avec un traitement systémique dépend de l'état de la maladie oligométastatique, de l'objectif spécifique du traitement et les caractéristiques du patient (âge et comorbidités), du type de cancer primaire et des caractéristiques moléculaires de la maladie, du volume et de la cinétique de la progression de la maladie, de la présence de symptômes, des antécédents de traitement anticancéreux (réponse au traitement systémique ou intervalle sans maladie), de la disponibilité des options thérapeutiques systémiques, de leurs efficacité et de leurs toxicité, et des préférences du patient.

Pour tous les états de maladie oligométastatique de-novo et de maladie oligométastatique répétée, le traitement radical vise à atteindre un statut d'absence de maladie. La transition de ce statut vers une survie globale prolongée ou une guérison dépendra de l'efficacité du traitement local et de l'absence ou du contrôle efficace de la maladie métastatique occulte par l'ajout d'un traitement systémique. Par conséquent, tous les essais randomisés sur la maladie oligométastatique publiés jusqu'à présent, à l'exception d'un seul(46), ont utilisé un traitement systémique standard comme le pilier du traitement oligométastatique(45,47).

Le choix du traitement systémique optimal est particulièrement difficile dans le cas d'une oligoprogression métachrone, où la maladie oligométastatique se développe pendant un traitement systémique actif dans le cadre du traitement primaire, et où la poursuite du traitement systémique ou le passage à un autre sont des options raisonnables. La maladie oligométastatique synchrone ajoute un autre niveau de complexité car le traitement local de la tumeur primaire locorégionale, le traitement local de toutes les oligométastases et le traitement systémique doivent tous être combinés en une seule stratégie thérapeutique. Cependant, un autre objectif de l'intervention locale dans la maladie oligométastatique de-novo

et la maladie oligométastatique répétée pourrait être de prolonger le temps jusqu'à ce qu'un traitement systémique soit nécessaire pour la maladie polymétastatique et ainsi maintenir la qualité de vie du patient. Cette stratégie a été testée dans le cas du cancer de la prostate oligométastatique, pour lequel le traitement dirigé contre les métastases locales a considérablement prolongé le délai avant l'instauration d'un traitement anti-androgénique(46).

Les objectifs et les stratégies de traitement sont différents dans la maladie oligométastatique induite. Ces patients ont une maladie poly-métastatique, qui est convertie en un état de maladie oligométastatique induite par un traitement systémique partiellement efficace. Le traitement local de la maladie oligométastatique induite complète donc le traitement systémique et non l'inverse comme c'est le cas dans la maladie oligométastatique authentique. Par conséquent, d'après les données actuellement disponibles, la guérison n'est pas obtenue chez la plupart des patients.

Pour les patients présentant une oligométastase induite, le traitement local radical vise à rétablir un statut de maladie stable (en cas de maladie polymétastatique résiduelle stable) ou un statut de réponse complète (en cas de réponse complète de la maladie polymétastatique antérieure). L'ajout d'un traitement systémique pourrait potentiellement renforcer l'effet de l'intervention locale. On ne sait pas si le traitement systémique est mieux réalisé en reprenant le traitement précédent - qui a permis d'obtenir une maladie stable ou une réponse complète et un intervalle sans traitement systémique par la suite - ou en passant à un autre traitement systémique. Un autre objectif de l'intervention locale pourrait être de prolonger l'intervalle sans traitement systémique.

Pour les patients présentant une oligoprogression induite, le traitement local radical vise à rétablir un état de sensibilité globale au traitement systémique par

l'éradication des oligométastases présentant une résistance au traitement systémique actuel. Pour les patients présentant une oligopersistance induite, l'objectif du traitement local radical est d'obtenir une réponse globale plus poussée de la thérapie systémique en éradiquant des oligométastases présentant une sensibilité réduite à la thérapie systémique en cours. Dans le cas d'oligoprogression induite et d'oligopersistance induite, la poursuite du traitement systémique en cours ou le passage à un autre traitement systémique sont des options possibles. La décision dépend de la profondeur et de la durée de la réponse antérieure, du volume et de la cinétique de la maladie progressive, des symptômes associés, de la tolérance des traitements systémiques, et de l'efficacité probable du nouveau traitement systémique(48).

### **C. Le rôle de radiothérapie stéréotaxique**

La radiothérapie stéréotaxique (SBRT) est une forme spécialisée de radiothérapie qui se caractérise par des doses élevées de rayonnement par fraction (5-34 Gy), une période de temps plus courte (quelques fractions) et un système de ciblage précis de la tumeur(23,49–51). La SBRT est devenue récemment largement disponible grâce aux progrès technologiques réalisés à la fois dans l'imagerie des tumeurs cibles et dans l'administration précise des rayonnements.

Auparavant, l'un des premiers appareils utilisés pour administrer la SBRT était le Gamma Knife, également appelé SRS, pour les tumeurs intracrâniennes(52). Plus tard, au milieu des années 1990, la SBRT pour les cibles extra crâniennes a été réalisé grâce aux progrès progressifs des solutions basées sur les accélérateurs linéaires (53). L'administration de la SBRT sans cadre stéréotaxique est souvent rendue possible par l'utilisation d'un guidage par l'image avancé (par exemple, la tomographie volumique à faisceau conique) qui

permet de corriger l'alignement à l'aide de points de repère juste avant l'administration du traitement.

En outre, les stratégies de gestion du mouvement, telles que l'imagerie tomodensitométrie quadridimensionnelle, elles ont permis de quantifier le mouvement de la tumeur le long du cycle respiratoire(54) .

En ce qui concerne le fractionnement utilisé dans la SBRT, il n'existe actuellement aucune dose ni aucun fractionnement recommandés basés sur des preuves. Cependant, l'essai NRG-BR001 en cours (une étude de phase 1 de la SBRT pour le traitement de métastases multiples) étudie actuellement la dose recommandée de la SBRT pour chaque localisation métastatique lorsque des métastases multiples sont traitées par SBRT. Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du poumon non à petites cellules et d'un cancer de la prostate peuvent participer à cette étude. Les sites métastatiques autorisés sont les suivants : poumon périphérique, poumon central, ganglions lymphatiques médiastinaux/cervicaux, foie, colonne vertébrale/paraspinal, osseux et abdomen/pelvis. Le NRG-BR001 décrit une approche adaptée à la localisation pour la radiothérapie ablative de sites multi-organes (MOSART) SBRT. Les résultats de cette étude permettront d'orienter le développement des dosages appropriés pour les différents sites métastatiques.

À ce jour, aucun essai randomisé contrôlé n'a été mené pour comparer la SBRT et la chirurgie dans le traitement des oligométastases. Historiquement, le rôle de la radiothérapie dans le traitement des oligométastases était limité en raison de l'absence de traitement systémique efficace et de l'infériorité des techniques radiothérapeutiques par rapport aux normes actuelles. Cependant, à l'heure actuelle, de fortes doses de rayonnement peuvent être délivrées en toute sécurité à quelques petites lésions métastatiques identifiées. De nombreux patients

atteints d'oligométastases reçoivent un traitement systémique et leur condition physique est souvent altérée. Chez beaucoup d'entre eux, une thérapie locale moins invasive peut être souhaitable pour leur permettre de vivre le reste de leur vie avec une meilleure qualité de vie. La SBRT semble offrir un niveau élevé de contrôle local avec une toxicité associée minimale(55) ; elle peut retarder la progression globale de la maladie et influencer la survie globale.



**PARTIE 2 :**  
**LE CANCER DE LA PROSTATE**



## I. EPIDEMIOLOGIE

En 2020, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le cancer de la prostate sera la troisième tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée. Avec 1 414 259 cas (7,3% du total), le cancer de la prostate n'est précédé que par le cancer du poumon et le cancer colorectal avec respectivement 2 206 771 et 1 148 515 cas (11,4 et 10,0%). C'est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans plus de 50 % des pays du monde (112 sur 185) et son incidence varie considérablement entre les pays ayant un indice de développement humain (IDH) élevé et ceux ayant un IDH faible, respectivement 37,5 vs 11,3 pour 100 000 personnes. Les taux de mortalité sont moins variables (8,1 vs 5,9 pour 100 000 personnes). Le cancer de la prostate est une maladie hétérogène dont les taux d'incidence varient considérablement dans le monde, de 6,3 à 83,4 pour 100 000 personnes. Les régions où les chiffres sont les plus élevés sont l'Europe du Nord et de l'Ouest, les Caraïbes, l'Australie/Nouvelle-Zélande, l'Amérique du Nord et l'Afrique australe. Les chiffres les plus bas se trouvent en Asie et en Afrique du Nord. Les taux de mortalité diffèrent considérablement des taux d'incidence, les chiffres les plus élevés étant enregistrés dans les Caraïbes (75,8 pour 100 000 personnes), en Afrique subsaharienne (22,0 pour 100 000 personnes) et en Micronésie/Polynésie (18,8 pour 100 000 personnes).(56)

Au Maroc, selon les registres de la région du grand Casablanca et de la ville de Rabat en 2020, le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus répondu chez l'homme, il se place au 3ème rang des cancers en termes d'incidence, tous cancers confondus avec 4 429 nouveaux cas estimés en 2020, référence qui représente 15,2 % de tous les nouveaux cas de cancer chez l'homme en 2020.

Il constitue la 4ème principale cause de décès par cancer chez les marocains, 1 875 hommes mourront d'un cancer de la prostate, ce qui représente 23.6 % de tous les décès par cancer chez l'homme en 2020.(57)

## **II. DIAGNOSTIC**

Le plus souvent, le diagnostic du cancer de la prostate se fait alors que le patient est asymptomatique.

### **A.Diagnostic clinique**

#### **1. Signes fonctionnels**

Bien que la plupart des cancers de la prostate ne provoquent aucun symptôme, les symptômes et les signes du cancer de la prostate peuvent être les suivants :

- Des mictions fréquentes ;
- Un débit urinaire faible ou interrompu ou la nécessité de faire un effort pour vider la vessie ;
- Envie d'uriner fréquemment la nuit ;
- Présence de sang dans l'urine ;
- Nouvelle apparition de troubles de l'érection ;
- Douleur ou brûlure pendant la miction, ce qui est beaucoup moins fréquent ;
- Gêne ou douleur en position assise, causée par une hypertrophie de la prostate ;

Si le cancer s'est propagé en dehors de la prostate, les symptômes et les signes peuvent être les suivants :

- Des douleurs dans le dos, les hanches, les cuisses, les épaules ou d'autres os ;
- Gonflement ou accumulation de liquide dans les jambes ou les pieds ;
- Perte de poids inexplicable ;
- Fatigue ;

- Changement des habitudes intestinales.

## **2. Toucher rectal**

Le geste diagnostique le plus simple, le plus efficace est le toucher rectal (TR). Durant cet examen, le médecin introduit un doigt ganté lubrifié dans le rectum, il permet de palper la prostate et surtout de déceler des modifications du volume, de la forme et de la consistance. Ces modifications sont caractéristiques d'une anomalie de la prostate.

## **3. Examen clinique**

L'examen clinique est le plus souvent peu concluant en dehors du TR. Il vise à rechercher d'autres signes révélateurs du cancer de la prostate ou d'une complication :

- Œdème d'un des membres inférieurs ;
- Trouble neurologique.(58)

## **B.Diagnostic biologique**

### **1. Dosage du PSA total sérique (Prostate specific antigen)**

Le PSA est une glycoprotéine appartenant au groupe de la famille des kallikréines jouant un rôle dans la liquéfaction du liquide séminal. Dans certaines circonstances, son passage sérique est possible. Cette protéine est très spécifique du tissu prostatique mais pas du cancer de la prostate, le taux du PSA peut être élevé dans différentes pathologies de la prostate comme l'adénome, la prostatite (inflammation, infection de la prostate).

Un résultat inférieur à 4 ng/ml est considéré comme une valeur normale. Si le taux est supérieur à 4 ng/ml, il existe un risque de cancer et d'autres examens sont nécessaires pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Le PSA normal est normalement inférieur à 4 ng/ml. Avec cette valeur seuil, la spécificité du PSA total pour détecter un cancer est approximativement de 90 %, et sa sensibilité de

70 %. Pour un taux de PSA total entre 4 et 10 ng/mL, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. La réalisation de biopsies prostatiques avec guidage échographique doit être discutée si le taux du PSA est supérieur à la normale.

La densité du PSA est la mesure du taux du PSA rapportée au volume prostatique (PSAd), ou à celui de l'hyperplasie bénigne de la prostate (PSAdt). La densité du PSA permet d'améliorer la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/mL.

L'évolution du PSA (cinétique, temps de doublement) est un élément qui fait partie du diagnostic, même si son utilisation est peu standardisée. On peut systématiquement retenir qu'une élévation rapidement progressive du PSA doit amener à demander une nouvelle consultation en urologie.

## **2. Rapport PSA libre/PSA total**

Le PSA se trouve dans le sang soit sous forme liée à des protéines, soit sous forme non liée (PSA libre). Le PSA total représente l'ensemble des deux formes alors que le PSA libre mesure seulement la forme libre.

La forme libre augmente en cas d'hyperplasie bénigne de la prostate et la forme liée augmente en cas de cancer. Un rapport PSA libre sur PSA total de moins de 10 % est donc indicatif d'un cancer ou d'une prostatite, alors qu'un rapport supérieur à 20 % penche en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate.

Ce test n'est pas indiqué en première intention. Il est appliqué aux patients avec un PSA compris entre 4 et 10 ng/mL, chez qui une première série de biopsies était négative et pour lesquels l'élévation continue du PSA fait poser la question de l'indication de la réalisation d'une nouvelle biopsie.

## **3. Autres marqueurs : PROPSA/PHIPSA, PCA3**

Des nouveaux marqueurs du cancer de la prostate permettent d'améliorer la sensibilité et la spécificité du taux de PSA.

PCA3 est un gène exprimant un ARN non codant qui est hautement surexprimé dans le cancer de la prostate. Il est obtenu dans les urines, après massage prostatique.

Le rapport ARNm PCA3/APS urinaire permet de mesurer la probabilité du risque de cancer de la prostate. Ce test est onéreux en pratique courante. La FDA a reconnu ce dosage comme pouvant servir à guider l'indication de biopsie de la prostate.

Il existe un autre test évaluant les fractions de PSA dans le sang, notamment le proPSA, qui peut aussi être utilisé pour estimer le risque de cancer. Le score PhiPSA fournit une probabilité de risque de cancer.

L'avenir est probablement représenté par les analyses génétiques de l'ADN constitutionnel et/ ou de l'ADN tumoral permettant d'associer un risque de cancer et un risque de cancer agressif.(58)

## **C.Les biopsies de prostate**

### **1. Indication**

Les biopsies servent à valider le diagnostic de cancer de la prostate lorsqu'elles sont positives. Elles sont donc indiquées en cas d'un toucher rectal suspectant un cancer ou en cas de progression ou un taux élevé de PSA.

Elles permettent de poser le diagnostic de cancer mais aussi d'évaluer son agressivité par plusieurs paramètres :

- Le score de Gleason ;
- Le nombre de biopsies positives sur l'ensemble des biopsies effectuées ;
- La longueur de l'invasion du cancer sur les biopsies ;
- L'invasion ou l'infiltration de la capsule et des espaces périprostatiques.

## **2. Modalité de réalisation**

Les biopsies sont effectuées sous contrôle échographique, par voie transrectale, sous anesthésie locorégionale ou générale, sous antibioprophylaxie et après lavement rectal.

La moyenne des biopsies est de 12 prélèvements.

## **3. Complications**

Le patient doit être averti des risques associés à la réalisation de biopsies :

- Rétention aiguë d'urine ;
- Hémorragie (hématurie, rectorragie, urétrorragie, hémospemie) surtout chez les patients sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire ;
- Douleur au périnée ;
- Malaise vagal, hypotension ;
- La morbidité infectieuse : prostatite aiguë, septicémie, décès par choc septique.

Le cancer de la prostate est un diagnostic anatomopathologique : les biopsies de prostate sont donc essentielles pour établir le diagnostic.(58)

## **D.L'imagerie**

### **1. Échographie endorectale**

L'échographie de la prostate, même réalisée par voie endo-rectale, ne permet pas de diagnostiquer un cancer de la prostate. Elle représente l'examen de référence pour guider les biopsies prostatiques. Elle permet aussi de préciser le volume prostatique et de calculer la densité du PSA.

### **2. IRM multiparamétrique**

L'IRM multiparamétrique représente l'examen d'aide au diagnostic et elle permet de déterminer le pronostic du cancer de la prostate. L'interprétation dépend du radiologue et requiert l'analyse de différentes séquences : la diffusion, la séquence T2, la restriction ou l'hypervascularisation.

Actuellement, l'Association française d'urologie a recommandé une IRM multiparamétrique dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire et élevé pour déterminer le site des tumeurs, l'envahissement des vésicules séminales l'infiltration ou le franchissement de la capsule.

De plus, l'IRM permet de visualiser des lésions osseuses des os du pelvis ou des adénopathies suspectes pelviennes.

### **3. Scintigraphie osseuse**

La scintigraphie est l'examen de référence qui permet la détection des métastases osseuses par la présence de foyers d'hyperfixation scintigraphique. La limite de cet examen est sa faible spécificité.

La scintigraphie osseuse est indiquée dans le cancer de la prostate à risque intermédiaire et à haut risque D'Amico.

### **4. TDM abdomino-pelvienne**

La sensibilité de l'examen reste faible pour l'atteinte ganglionnaire.

Il est indiqué surtout dans le cadre du cancer de la prostate à haut risque d'Amico, il peut être effectué dans les risques intermédiaires mais il n'a aucune utilité dans les stades à faible risque.

### **5. PET-SCAN à la choline**

Le PET-scan à la choline est très utile pour la réalisation du bilan de l'extension des tumeurs à haut risque et la détection des récives après un traitement local.

Lors d'une progression biologique après un traitement local, le PET-scan à la choline est d'autant plus sensible et spécifique que la valeur de PSA est supérieure à 2ng/mL.(59)

### III. STRATIFICATION

#### A. Classifications

##### 1. TNM

Classification TNM (8<sup>ème</sup> édition 2017):

- 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 avec un score ISUP grade  $\geq 2$  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 paroi pelvienne).

- N : Ganglions régionaux
  - Nx : ganglions régionaux non évalués
  - N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale
  - N1 : Atteinte ganglionnaire régionale
  - N1mi : Métastase ganglionnaire  $\leq 0,2$  cm
- M : Métastases à distance
  - Mx : Métastases à distance non évaluées
  - M0 : Absence de métastases à distance
  - M1 : Métastases à distance
    - M1a : Atteinte des ganglions régionaux
    - M1b : Atteinte osseuse
    - M1c : Autres sites avec ou sans atteinte osseuse(60)

## **2. Classification pathologique (pTNM)**

Classification pTNM 2017 (AJCC 8<sup>ème</sup> édition)\*.

- pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : Tumeur limitée à la prostate
- pT3 : Tumeur dépassant les limites de la prostate
  - pT3a : Extension extra prostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical\*\*
  - T3b : Extension uni-ou bilatérale aux vésicules séminales
- pT4 : Extension à d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'an us ou paroi pelvienne)
- R : Reliquat tumoral postopératoire ou limites d'exérèse chirurgicales
- Rx : Marges non évaluées
- R0 : Marges négatives
- R1 : reliquat macroscopique(60)

\*: Pas de stade pT1

\*\* : Envahissement de faisceaux musculaires lisses épais

### **3. Classification d'AMICO**

Afin de mieux guider la prise en charge, d'Amico a proposé de classer les cancers en trois groupes en fonction de leur risque de progression :

Classification de D'Amico :

- Risque faible :  $PSA \leq 10$  ng/mL et score ISUP1 et stade clinique T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire : PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score ISUP de 2 ou 3 ou stade clinique T2b.
- Risque élevé :  $PSA > 20$  ng/mL ou score ISUP sup 3 ou stade clinique T2c(60).

### **4. 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, le développement de métastases et la mortalité spécifique. Ce score est basé sur l'âge, la valeur du PSA, le stade tumoral au toucher rectal, les scores de Gleason primaire et secondaire, et le pourcentage de biopsies positives. Chacun des paramètres est associé à une valeur allant de 0 à 4, dont la somme (entre 0 et 10) correspond au score total. Un score de Capra de 0 à 2 correspond à un risque faible, de 3 à 5 à un risque intermédiaire, et supérieur ou égal à 6, à un risque élevé. La performance prédictive pourrait être meilleure que celle de la classification de D'Amico(61).

## **B. Staging**

### **1. Local**

#### *a) Toucher rectal (TR)*

Le TR est recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du cancer de la prostate. 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(62).

#### *b) Marqueurs*

Le PSA est corrélé au stade tumoral, à l'extension locorégionale et à distance. Cependant, il n'existe pas de corrélation directe entre le PSA seul et le stade pT. La combinaison de la valeur du PSA total, du résultat du TR et du score d'ISUP biopsique améliore la prédiction du stade pT et de l'extension ganglionnaire. Un taux de PSA total suspect est un facteur de risque indépendant de mortalité par cancer de la prostate(62).

#### *c) Données biopsiques*

Le nombre de biopsies positives est corrélé au risque de marges positives, d'extension extra prostatique et d'atteinte des vésicules séminales. Une distinction existe au sein du groupe de risque intermédiaire de D'Amico entre les tumeurs de score ISUP 2 avec moins de 50 % de biopsies positives (favorables) et les tumeurs de score ISUP 3 et/ou plus de 50 % de biopsies positives (défavorables).(63)

Chez les patients ayant une IRM positive suivie de biopsies ciblées, la prise

en compte des données d'imagerie et du ciblage biopsique améliore la prédiction du risque d'extension extra prostatique. Un nomogramme intégrant les données de l'IRM (stade clinique IRM et diamètre maximum de la lésion), les données biologiques (taux de PSA) et les données histologiques des biopsies systématiques et ciblées permet de prédire le risque d'extension extra capsulaire et aux vésicules séminales. (64)

#### *d)Imagerie*

L'IRM est l'examen de référence pour le bilan d'extension local du CaP. Le bilan d'extension se fait dans le même temps que la détection. L'IRM ne détecte pas les extensions microscopiques et sa performance augmente avec la mesure radiare de l'extension avec une sensibilité allant de 14 à 100 % pour les extensions de < 1 mm et > 3 mm(65).L'imagerie multiparamétrique (séquences de perfusion et de diffusion) augmente la performance de l'examen et la reproductibilité inter-observateur(66,67).L'association de l'IRM aux données cliniques permet d'augmenter la prédiction d'une extension extra prostatique (68).

## **2. Régional**

#### *a)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(69). Le score ISUP sur les biopsies est également un facteur prédictif puissant avec un Odds Ratio (OR) de 3 pour les scores ISUP 5 comparativement aux scores ISUP 4 (IC 95% : 1,3-7,6). Le taux de PSA total combiné au stade clinique et au score ISUP sur les biopsies permet de prédire le risque d'extension ganglionnaire en utilisant les tables de Partin, Briganti, Roach et Gandaglia(69–71).

## *b)Imagerie*

### (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(72).

### (2) IRM

Les critères sémiologiques principaux sont les mêmes qu'en tomodensitométrie avec une sensibilité de 39 % et une spécificité de 82 %(72). Ces critères principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale). Les envahissements microscopiques sont indétectables. Un nomogramme associant les données de l'IRM (stade clinique IRM et diamètre maximum de la lésion), les données biologiques (taux de PSA) et les données histologiques des biopsies systématiques et ciblées permet de prédire le risque d'extension ganglionnaire et pourrait éviter jusqu'à 60 % des curages ganglionnaires(71).

### (3) Tomographie par émission de positons (TEP-scan)

La TEP au FDG (18F-Fluoro-Déoxy-Glucose) : n'a pas d'indication dans le bilan ganglionnaire en raison du faible métabolisme du glucose dans le cancer de la prostate.

- La TEP-choline : la choline peut être marquée soit avec la 18F, soit avec la 11C. Son rôle reste limité dans la stadification primaire du fait de sa sensibilité très modérée.

- La TEP-Choline couplée à l'IRM : améliore les performances diagnostiques de l'IRM au niveau des ganglions pelviens, en détectant plus de ganglions pathologiques que l'IRM seule, comparée à l'histologie(73,74). Il n'y a pas de résultat validé favorisant la TEP/IRM vs la TEP-CT plus mpIRM seule, aussi bien sur le diagnostic des lésions que sur le devenir et la survie des patients.

- La TEP aux ligands du Prostate Specific Membran Antigen(PSMA) marquée au Gallium 68 ou au Fluor 18 : C'est la TEP-PSMA qui donne les résultats les plus performants pour le staging ganglionnaire pré chirurgical par rapport à toutes les autres techniques d'imagerie.

Les études rétrospectives réalisées montrent une meilleure sensibilité que la choline pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance, notamment chez les patients ayant un faible taux de PSA(75,76).

La TEP-PSMA détecte des métastases plus petites que la TEP-choline(77).

### *c) Curage ganglionnaire :*

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate améliore la stadification ganglionnaire des patients à risques intermédiaire et élevé(78). 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, est reste en évaluation(79,80).

### 3. Systémique

#### *a)Biologie*

Le PSA total est corrélé au risque métastatique, notamment au-delà de 20 ng/ml (81).

#### *b)Imagerie*

##### (1) Tomoscintigraphie osseuse aux phosphonates marqués au <sup>99m</sup>Tc

Les sensibilité et spécificité atteignent plus de 90-95 % depuis l'apparition des caméras hybrides, qui permettent de réaliser une tomoscintigraphie (SPECT ou Single Photon Emission Computed Tomography) couplée à un scanner osseux. La sensibilité de la scintigraphie osseuse dépend principalement du taux de PSA. Elle détecte des métastases de façon significative à partir d'un seuil de PSA > 20 ng/ml. Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses. Elle est indiquée chez les patients à haut risque de D'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 4 majoritaire. Elle n'est pas indiquée chez les patients à faible risque(78). Elle est recommandée chez les patients symptomatiques, quel que soit le taux de PSA.

##### (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. Ses performances sont supérieures à la scintigraphie couplée aux radiographies standard pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire(82,83).

### (3) Scanner

En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner thoraco-abdomino-pelvien reste utile pour détecter des métastases viscérales(62).

### (4) TEP au 18F-choline ou au fluorure de sodium

La TEP-choline détecte précocement les lésions osseuses infraradiologiques(intramédullaires)avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10 ng/ml. Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses(84).

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

### (5) Tomographie par émission de Positons au 68Ga-PSMA

Les études rétrospectives évaluent les performances de la TEP-PSMA vs la scintigraphie osseuse(85,86)ou vs le scanner low-dose de la TEP(87)ou encore vs la TEP-choline(87). Ces études regroupent des patients en première évaluation et en rechute. Tous les résultats sont concordants, et montrent une amélioration de la détection des métastases à distance. Nombre de ces études n'avaient pas systématiquement de confirmation histologique. La captation du traceur en TEP-PSMA au niveau des métastases osseuses est plus intense que celle de la choline, avec un nombre de lésions observées en PSMA supérieur et un classement en stade oligométastatique parfois modifié(87).

## **IV. TRAITEMENTS**

### **A.Options thérapeutiques**

#### **1. Abstention surveillance**

L'abstention surveillance ou watchful waiting (WW) consiste à surveiller les patients et à proposer un traitement pour les patients qui deviennent symptomatiques ou métastatiques. Elle concerne les patients atteints d'un cancer du prostate initialement localisé présentant une espérance de vie faible du fait de leur âge ou leur état de santé, ce qui ne permet pas ou ne justifie pas la mise en place d'un traitement car le risque de décéder d'une autre cause que le CaP est bien plus important que la mortalité spécifique au CaP. Elle est différente de la surveillance active (SA)(88).

L'essai PIVOT(89)est mené sur 2 groupes : 367 patients surveillés vs 364 opérés), l'intérêt sur la survie globale lié à la prostatectomie totale a seulement été constaté lors de la dernière actualisation pour des patients avec un suivi médian de 18,6 ans. Le bénéfice attendu en cas de traitement local pour un CaP localisé n'est envisageable qu'après 10 ans de survie, il est qualifié de non significatif chez les patients à faible espérance de vie.

Dans le cadre de l'essai SPCG4(90), portant sur des patients âgés de moins de 75 ans et ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans, ils ont été pris en charge par observation ou par prostatectomie totale. L'intérêt de la prostatectomie en termes de survie spécifique a été retrouvé chez les patients de plus de 65 ans lors de la dernière actualisation, avec un suivi médian de 23 ans.

#### **2. Surveillance active**

Une stratégie de surveillance peut être proposée lorsque la tumeur est localisée et ne provoque pas de symptômes. Il s'agit dans la plupart du temps d'une surveillance active. Elle a pour objectif de retarder un traitement, et les

effets indésirables qui l'accompagnent, tant qu'il n'est pas nécessaire. En effet, certains cancers de la prostate évoluent lentement et ce, parfois, pendant longtemps. Le principe de la surveillance active repose sur des examens réguliers. Si une évolution de la maladie est détectée, un traitement ayant pour objectif de traiter la maladie peut être programmé.

○ Surveillance active pour :

- Taux de PSA inférieur à 10 ou le score de Gleason est de 6 ou moins, ou de stade T1 ou T2a.
- Nombre restreint de carottes biopsique positive (3 maximum sur au moins 10 prélèvements).
- Longueur tumorale faible sur le prélèvement.
- Espérance de vie est supérieure à 10 ans.

Cette surveillance est arrêtée lorsque le temps de doublement du PSA est rapide ou lorsqu'un cancer de grade 4 ou 5 de Gleason apparaît sur des biopsies répétées. L'arrêt peut être demandé par le patient à tout moment.

### **3. Prostatectomie totale**

La prostatectomie totale est indiquée pour les patients dont l'espérance de vie est de plus de 10 ans (généralement âgés de moins de 75ans), et présentant un cancer de prostate localisé ou localement avancé.

Elle consiste à retirer la totalité de la prostate avec les vésicules séminales, et comporte également l'anastomose vésico-urétrale.

Un curage ilio-obturateur bilatéral est réalisé en association avec la prostatectomie chez les patients du groupe de l'AMICO de risque intermédiaire et élevé. Il est facultatif pour les patients de faible risque.

Il existe trois voies d'abord pour réaliser la prostatectomie totale : ce sont les voies ouvertes périnéale et rétropubienne et les voies laparoscopiques. Jusqu'à

présent, aucune de ces voies ne semble offrir un contrôle carcinologique supérieur que les autres.

Les effets secondaires de la chirurgie sont :

- Incontinence urinaire : postopératoire, diurne, nocturne et coïtale est le plus souvent transitoire et la récupération est accélérée par la rééducation périnéale. La majorité des patients sont continents dans un délai de 3 à 6 mois ;
- Dysfonction érectile : séquelle fréquente de la chirurgie du cancer de la prostate. Elle a été classiquement attribuée à une lésion des bandelettes nerveuses végétatives (nerfs caverneux) destinées aux formations érectiles péniennes ;
- Infertilité et anéjaculation : elles sont irréversibles ;
- Sténose de l'anastomose vésico-urétrale : il s'agit d'un rétrécissement au niveau de la suture de l'urètre, cette complication est très rare 1% ;

Il existe aussi d'autres effets secondaires associées à l'anesthésie, d'hémorragie, d'infection et atteinte des organes environnants.

#### **4. Radiothérapie externe (RTE)**

La radiothérapie est l'une des principales options dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate. Utilisée depuis les années 1950, elle a évolué au cours des dix dernières années avec le développement des nouvelles techniques de radiothérapie externe (radiothérapie conformationnelle ; radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, radiothérapie guidée par l'image, stéréotaxie) et de l'imagerie ayant permis une meilleure définition des volumes cibles et une escalade de dose  $> 70$  Gy avec une amélioration du contrôle biochimique de 15 à 20% sans accroître la toxicité précoce et tardive. Le rôle de la radiothérapie peut être curatif notamment dans les formes localisées, comme il peut être palliatif pour traiter les métastases osseuses.

Plusieurs modalités sont possibles avec cette arme thérapeutique : radiothérapie seule (CaP bas risque), association radiothérapie-hormonothérapie (CaP haut risque ou intermédiaire), radiothérapie postopératoire (dans le cadre d'un traitement multimodal ou en cas de facteurs de risque de rechute en postopératoire).

La radiothérapie externe chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate peut entraîner des complications urinaires (cystite radique, sténose urétrale), gastro-intestinales (rectite radique) et sexuelles (troubles de l'érection) et également des tumeurs radio-induites (cancer du rectum ou de la vessie).

Un antécédent d'irradiation au niveau pelvien et une maladie inflammatoire rectale contre-indiquent la radiothérapie externe.

Dans les cancers de la prostate à risque intermédiaire, une hormonothérapie de courte durée (jusqu'à 6 mois) peut être associée à la radiothérapie externe ou de longue durée (de 3 ans) pour les cancers à haut risque de progression.

## **5. Curiethérapie**

La curiethérapie est une technique d'irradiation consistant à introduire des sources radioactives, sous guidage échographique et sous anesthésie générale. Elle est réalisée généralement au moyen d'implants radioactifs (iode-125).

La curiethérapie concerne surtout les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé et de faible risque D'Amico, avec une espérance de vie supérieure à 10 ans.

Les contre-indications d'une curiethérapie sont un volume de la prostate (> 50 cm<sup>3</sup>), ou un lobe médian, ou un antécédent de résection endoscopique de prostate ou des antécédents urinaires (rétention aigue d'urine, dysurie ...).

Les effets indésirables sont identiques à ceux de l'irradiation externe, mais le risque de dysfonction érectile est bien moins important, d'où le développement de cette technique.

### **6. Ultrasons focalisés (ou HIFU)**

Il s'agit d'un traitement en cours d'évaluation, il a pour finalité de détruire par ultrasons focalisés le tissu prostatique. Il est réalisé sous anesthésie générale et associé à une résection prostatique.

Les indications sont essentiellement la récurrence tumorale après radiothérapie. Les patients avec un cancer localisé ayant des contre-indications à la radiothérapie et/ou refusant la chirurgie peuvent se voir proposer ce traitement (en cours d'évaluation).

Les risques sont les risques liés à l'anesthésie, de transfusion, d'infection, de sténose, de fistule uréthro-rectale ou prostatorectale, d'incontinence et de troubles de l'érection.

### **7. Cryothérapie**

La cryothérapie est une procédure relativement nouvelle pour le traitement de la récurrence locale après radiothérapie. Des sondes sont introduites, sous anesthésie, dans la tumeur de la prostate et provoquent la congélation du tissu, tuant ainsi les cellules tumorales. Les principales complications liées à la cryothérapie sont la dysfonction érectile, l'incontinence, les sténoses et la récurrence.

### **8. Photothérapie dynamique**

Pour l'instant, elle présente une nouvelle piste thérapeutique à la phase d'essai clinique et qui ne peut pas être envisagée en dehors d'un essai thérapeutique. Le principe est de procéder à une sensibilisation sélective des cellules du corps du patient à la lumière et d'illuminer, en utilisant des lasers, la

prostate du patient, sous anesthésie générale. Elle serait limitée aux tumeurs les moins agressives et présenterait un risque d'effet indésirable supérieur aux autres traitements.

## **9. Suppression androgénique**

L'hormonosensibilité est une caractéristique du cancer de la prostate, découverte il y a plus de 50 ans par Charles Huggins, honoré par le prix Nobel. La testostérone entraîne la croissance des cellules de la prostate, et son absence provoque une apoptose massive des cellules. Dans le cas des cellules tumorales, un contingent peut survivre et se développer en absence d'androgènes ce qui va entraîner une évolution péjorative.

L'objectif du blocage androgénique est de supprimer l'effet des androgènes en supprimant leur production en association ou non à un blocage des récepteurs périphériques des androgènes. Ce traitement est efficace pendant une période transitoire qui peut varier de quelques mois à plusieurs années. En général, chez le patient métastatique, son efficacité est en moyenne 3 ans. Il s'agit donc d'un traitement palliatif.

La suppression androgénique par agoniste ou antagoniste de la LH-RH vise à atteindre un taux de castration avec une testostéronémie inférieure à 0,5 ng/mL.

La suppression androgénique peut être obtenue par castration chirurgicale (poulectomie bilatérale) ou, le plus souvent, par castration chimique (hormonothérapie).

L'hormonothérapie médicale repose sur les approches suivantes :

- Les agonistes de la LH-RH : qui vont provoquer une saturation des récepteurs hypophysaires. Au début, cette stimulation va conduire à une libération de LH et donc à une élévation des androgènes circulants (effet "flair up") dans les premiers jours. Après, l'hypophyse va se mettre au repos, suite à la saturation permanente

des récepteurs, et la concentration de testostérone va atteindre des valeurs très basses en 3-4 semaines.

Pour pallier l'augmentation de la testostérone dans le cadre d'un cancer de la prostate, un anti-androgène est souvent prescrit en début de traitement.

Les molécules sont, l'Acétate de leuproréline, la Triptoréline, et l'Acétate de goséréline ;

- L'antagoniste de la LH-RH : qui permet un blocage direct des récepteurs hypophysaires et provoque rapidement une baisse de la concentration de LH sans l'effet de "flair up" (Dégarelix).

- Les antiandrogènes stéroïdiens ou non stéroïdiens : leur but est le blocage direct du récepteur des androgènes et ils sont parfois accompagnés d'une inhibition centrale pour les antiandrogènes stéroïdiens.

Ex: Antiandrogènes stéroïdiens : Acétate de cyprotérone, antiandrogènes non stéroïdiens : Bicatulamide, Nicutamide.

Les traitements sont indiqués de façon continue ou intermittente.

Ces médicaments présentent beaucoup d'effets secondaires, principalement en rapport avec la chute de la testostérone :

- Sexuel : une baisse de la libido, trouble de l'érection ;

- Bouffées de chaleur ;

- Gynécomastie ;

- Généraux : ostéoporose, effet diabétogène, augmentation du risque cardiovasculaire et d'accidents veineux, troubles du métabolisme des lipides ; plus spécifique selon le traitement : troubles hépatique et pulmonaire.

Généralement, un agoniste en monothérapie (en association avec un antiandrogène dans le cadre d'un cancer métastatique 10 jours avant et 1 mois

après pour enrayer l'effet « flair up ») ou un antagoniste est indiqué en première intention.

L'efficacité de l'hormonothérapie est d'une durée limitée. Il s'agit du cancer de la prostate résistant à la castration, sa définition est basée sur plusieurs paramètres selon les recommandations de l'AFU :

- Taux de testostérone est abaissé à un seuil de 50 ng/dl ;
- Retrait de l'antiandrogène depuis plus de 4-6 semaines ;
- Progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir avec un PSA > 2 ng/ml ;
- Progression radiographique : apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Dans le cas d'un cancer métastatique à haut risque, un blocage androgénique complet (agoniste + anti-androgène ou antagoniste seul) est indispensable.

### **10. Acétate d'abiratérone et enzalutamide**

La prescription d'un autre traitement hormonal chez les patients en situation de résistance à la castration et présentant peu de symptômes peut représenter une nouvelle étape dans l'escalade thérapeutique du cancer de la prostate. L'acétate d'abiratérone, inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, il agit en bloquant de manière sélective l'enzyme 17alpha-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17) de la surrénale, il a fait preuve de son efficacité chez les patients en phase de résistance à la castration avant ou après chimiothérapie. L'ajout de prednisone à une dose de 10–20 mg est recommandé.

L'enzalutamide, inhibiteur du récepteur des androgènes a également fait preuve de son efficacité chez les patients en situation de la résistance à la castration.

## **11. Chimiothérapie**

La chimiothérapie est utile dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et symptomatique.

Les deux molécules utilisées sont le docétaxel et le cabazitaxel (en cas d'échec du docétaxel).

Le docétaxel est une molécule de la famille des inhibiteurs de microtubules (utilisé en association avec la prednisone ou la prednisolone), il a montré un gain sur le plan de prolongation de la durée de vie dans le traitement du cancer résistant au traitement hormonal. Le cabazitaxel est une taxane semi-synthétique, il est utilisé avec la prednisone pour traiter les patients atteints d'un cancer de la prostate qui s'est propagé en dehors de la prostate et qui ont déjà été traités par le docétaxel, ce traitement anticancéreux a amélioré la survie globale.

## **12. Biphosphonates**

Les biphosphonates (acide zolédronique) agissent principalement en inhibant les activités ostéoclastiques. Les bisphosphonates sont prescrits pour soulager la douleur osseuse ou prévenir les fractures dans le cas d'un cancer de la prostate hormono-résistant de stade avancé (traitement palliatif) et pour prévenir l'ostéoporose chez les hommes qui suivent une hormonothérapie.

Les bisphosphonates sont des molécules antirésorbantes osseuses qui peuvent occasionner des effets indésirables, en particulier une ostéonécrose maxillaire ou mandibulaire d'où la nécessité de réaliser un panoramique dentaire et/ou des soins appropriés avant l'utilisation de ce traitement.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL, ligand du récepteur RANK. Ce médicament nécessite également la réalisation d'un panoramique dentaire en raison du risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

### **13. Irradiation métabolique**

Elle consiste à administrer des rayons via un médicament porteur d'un élément radioactif. Autrefois, l'irradiation métabolique est réalisée en utilisant deux molécules (strontium et samarium) avec un faible intérêt clinique en raison de leur forte toxicité. Une nouvelle molécule, chlorure de radium 223 (Alpharadin) permettrait une application en pratique clinique courante avec un impact sur les symptômes associés aux métastases, mais aussi un intérêt sur la survie des patients.

### **14. Chirurgie de l'obstacle sous-vésical et de l'obstruction rénale**

En contexte palliatif et avec la présence des signes d'obstruction urinaire, une chirurgie à minima de désobstruction de la voie urinaire peut être envisagée.

Deux situations sont possibles :

- Dans le cas d'une obstruction de la filière urétrale (obstacle sous-vésical) : le traitement est le forage de la glande prostatique par résection endo-urétrale ;
- Dans l'autre cas : le cancer envahit le trigone de la vessie et entraîne une obstruction d'un ou de deux orifice(s) urétéral(aux) aboutissant à une dilatation pyélocalicielle : la mise en place d'une néphrostomie peut être proposée en fonction des conséquences de l'obstacle.

### **15. Soins palliatifs et soins de support**

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou en phase terminale.

Leur objectif est le maintien de la meilleure qualité de vie possible sur tous les plans : physique, psychique, social ou encore spirituel.

Les soins palliatifs font partie des soins de support, ces derniers, concernent tous les soins qui permettent de gérer les conséquences de la maladie et des traitements.

## **B.Stratégie thérapeutique**

La décision de la stratégie thérapeutique repose sur l'espérance de vie du patient, les comorbidités, le stade, la différenciation, des troubles mictionnels potentiels, les signes cliniques présents au diagnostic.(91)

### **1. CaP localisé de faible risque**

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, 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 d'un traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle) qui donnent les mêmes résultats carcinologiques à long terme(92). Les ultrasons focalisés à haute intensité et la cryothérapie sont en cours d'évaluation, notamment dans le cadre des thérapies focales.

### **2. CaP localisé de risque intermédiaire**

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 positives avaient un excellent pronostic, qu'ils soient traités par chirurgie ou RT(63). 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(93).

### *a) Suppression androgénique (SAd)*

Les principales séries de SA ne comportent qu'un nombre limité de patients avec un CaP de risque intermédiaire(94). Dans la principale série(95),le risque de survenue de métastases dans ce groupe comparé aux patients de bon pronostic était multiplié par 3. Dans l'essai du groupe ProtecT(96),plus de 20 % des patients étaient à risque intermédiaire ou haut risque. Si aucune différence n'a été observée en termes de survie spécifique à 10 ans, il existait une augmentation du risque de progression clinique ou de métastases dans le groupe surveillance. La SA dans le groupe des patients à risque intermédiaire doit se limiter à des patients sélectionnés et informés des risques à long terme. Parmi les critères de sélection, la majorité des groupes de consensus s'accorde sur un faible pourcentage de grade 4 (< 10 %), un nombre de biopsies positives limité, et un PSA < 10 ng/ml. Les données d'IRM orientent également la décision de sélection et de suivi stricts(97).

### *b) Traitement chirurgical*

La Prostatectomie (PT) est un des traitements de référence du CaP localisé, de risque intermédiaire selon D'Amico et CAPRA(98). Les essais randomisés montrent une réduction significative de la mortalité globale et de la mortalité spécifique dans le groupe PT vs surveillance. Dans l'étude SPCGS-4(99), avec un suivi de 29 ans, le risque de décès par CaP était de 19,6 % après prostatectomie et de 31,3 % en cas de watchful waiting. Les principaux facteurs de risque de décès spécifique étaient les marges positives, l'extension extracapsulaire et surtout un score ISUP $\geq$ 3. Les survies globale, spécifique et sans métastase étaient respectivement de 28,1, 80,4 et 73,4%. Dans l'étude PIVOT(89), diminution du risque de décès global de 12 % est observée.

### *c) Radiothérapie(RT)*

La RT est un des traitements de référence des cancers de prostate des patients du groupe intermédiaire. L'essai ProtecT(96), avec plus de 20 % des patients présentant un stade intermédiaire au diagnostic, confirme l'équivalence en matière de survie spécifique entre chirurgie et irradiation à 10ans.

Il importe de différencier au sein du groupe intermédiaire les deux sous-groupes déjà décrits : les patients intermédiaires défavorables bénéficieraient d'une SAd associée alors que les intermédiaires favorables pourraient être traités par RT exclusive avec une dose minimale de 76 Gy. Le bénéfice de l'augmentation de dose apparaît utile même en cas de SAd(100). L'indication de cette SAd doit tenir compte des comorbidités cardiovasculaires associées.

Il est possible que l'association RTE et curiethérapie soit supérieure à la RTE seule(101). Ceci demande confirmation par de nouveaux essais prospectifs. La curiethérapie exclusive à bas débit de dose peut être proposée aux patients du groupe intermédiaire s'ils n'ont qu'un facteur de mauvais pronostic :

PSA $\leq$  15ng/ml ou ISUP $<$ 3. Dans ce cas, il est impératif de disposer d'une IRM de bonne qualité ne montrant pas d'extension extra prostatique.

### **3. Cap localisé à haut risque**

Le groupe des tumeurs à haut risque est hétérogène. En se basant sur le nombre de facteurs défavorables (PSA $>$ 20ng/ml ; stade clinique T3-T4 ; ISUP $\geq$ 4), les survies spécifiques après chirurgie et RT varient de 80 à 95%(102,103).

#### *a) Radiothérapie RT et suppression androgénique SAd longue*

Si le traitement local est la RT, il est impératif d'y associer une SAd pour les tumeurs localement avancées (T3-T4). L'hormono-radiothérapie est supérieure à la RT exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de

métastases et la survie globale à 10 ans – EORTC : 40 vs 58 % (p = 0,0004) ; RTOG 85-31 : 38 vs 47% (p = 0,0043)(104,105).

L'hormono-radiothérapie est supérieure à la HT seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la survie globale(106,107). L'adjonction d'un traitement local est nécessaire pour optimiser la prise en charge de ces tumeurs localement avancées sans métastase à distance.

La SAd longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une SAd courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique et la survie sans métastase. Un bénéfice en survie globale a été observé pour le sous-groupe des patients avec un score ISUP  $\geq 4$  dans l'étude du RTOG. Pour les patients du groupe à haut risque, une SAd longue (2 ans) améliore la survie sans métastase et la survie globale par rapport à une SAd de 4 mois même en cas de doses d'irradiation  $\geq 76$  Gy.(108,109)

Un essai(110)a comparé 18 mois vs 36 mois et n'a pas trouvé de différence significative pour tous les critères de jugement évalués(110). Cependant, il s'agissait d'un essai de supériorité et non d'un essai d'équivalence : il n'est pour l'instant pas démontré que 18 mois est équivalent à 3 ans. Pour les patients n'ayant qu'un seul facteur de haut risque ou bien présentant des polypathologies associées (notamment cardiovasculaires), il est possible d'arrêter la SAd à 18 mois. Une durée de 18 mois est la durée minimale à proposer dans les formes à haut risque.

Dans le cadre des essais randomisés, une irradiation pelvienne était systématique avec une dose délivrée à la prostate de 70Gy, mais le bénéfice réel de cette irradiation pelvienne reste discutée.

### *b) Traitement chirurgical*

La PT peut être réalisée chez des patients sélectionnés, porteurs d'un cancer

de la prostate à haut risque dont le bilan d'extension est négatif. En cas de facteurs pathologiques défavorables, elle doit être envisagée dans le cadre d'un traitement multimodal. Le patient doit être prévenu de cette possibilité en préopératoire.

La présentation des tumeurs à haut risque a évolué. Actuellement, une majorité de patients est à haut risque en raison d'un score ISUP élevé ou d'une extension extra prostatique sur l'IRM, plutôt que sur la valeur du PSA  $\geq 20$  ng/ml ou le stade clinique (cT3). Les tumeurs à haut risque représentent 20 à 25 % des nouveaux diagnostics de CaP selon la définition utilisée. Les résultats carcinologiques de la PT pour les maladies à haut risque sont hétérogènes et d'interprétation difficile en raison des multiples définitions utilisées et de l'association variable à un traitement adjuvant ou de rattrapage. Le taux de pT2 est élevé (35-44 %) dans les séries récentes. La survie spécifique à 10 ans varie de 85% à 98%. Il n'existe pas d'étude randomisée comparant la PT avec la RT et la radio-hormonothérapie. Plusieurs séries rétrospectives comparatives et une méta-analyse(111–113) ont suggéré que la PT serait équivalente à la radio-hormonothérapie, et offrirait un avantage en survie spécifique par rapport à la RT. À l'inverse une équivalence, voire une supériorité de la combinaison RT/curiethérapie/HT sur la chirurgie a été mise en évidence sur d'autres séries plus récentes(114,115). Mais ces études sont grevées par de nombreux biais et ne permettent pas de conclure.

Techniquement, un curage ganglionnaire étendu et une ablation large de la prostate doivent être réalisés. L'objectif de la chirurgie est une exérèse en marges saines.

### *c) Place de la chimiothérapie*

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

L'essai GETUG 12(116) a comparé une SAd longue (3 ans) seule ou associée à quatre cycles de docetaxel/estramustin. Les patients pouvaient être opérés, mais seuls 5 % des patients ont eu une PT. Avec un recul de 8 ans, la survie sans récurrence biologique est meilleure dans le groupe avec chimiothérapie (62 vs 50 % ; p=0,017) mais sans avantages publiés sur la survie sans métastases, ni la survie globale.

La chimiothérapie semble améliorer la survie sans récurrence biologique dans les formes à haut risque sans impact pour l'instant sur les autres paramètres. Elle n'est donc pas indiquée en routine.

#### *d) Suppression androgénique (SAd) isolée*

La SAd seule est inférieure à la radio-hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans polypathologie sévère associée(106,107,117).

La HT en monothérapie ne doit être proposée qu'en dernier recours chez des patients non éligibles à une RT avec des polypathologies sévères (niveau de preuve 2).

#### *e) cN1*

Le traitement des patients cN1, considérés comme métastatiques, était jusqu'à présent la SAd.

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

### **4. Cap métastatique hormonosensible**

Le CaP métastatique est une maladie hétérogène pour laquelle plusieurs

facteurs pronostiques ont été identifiés. Dans les essais cliniques, ce sont le nombre et la localisation des métastases osseuses, le score ISUP de la tumeur primitive et la présence de métastases viscérales qui sont le plus souvent utilisés pour stratifier les patients(118,119).

#### *a)SAd*

Le traitement hormonal du CaP, en cas de maladie localement avancée ou métastatique, a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en delà d'un seuil empiriquement fixé à 50 ng/dl. Ceci est habituellement réalisé par l'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes de la LHRH.

La SAd en monothérapie est restée le traitement de référence de ces patients jusqu'à ce qu'une combinaison thérapeutique avec la chimiothérapie de nouvelle génération apparaisse maintenant indiquée dans la plupart des cas. Le maintien de la SAd tout au long de la maladie métastatique reste indispensable.

### **5. Résistance à la castration**

Recommandations sur la définition du CPRC :

- Taux de testostérone est abaissé à un seuil de 50 ng/dl ;
- Retrait de l'antiandrogène depuis plus de 4-6 semaines ;
- Progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir avec un PSA > 2 ng/ml ;
- Progression radiographique : apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)(120).

#### *a)Patients non métastatiques résistants à la castration*

##### *(CRPR M0)*

Les essais SPARTAN(121), PROSPER(122,123), ARAMIS(124) ont montré le bénéfice d'associer un traitement par l'hormonothérapie de nouvelle

génération au blocage androgénique simple en matière de survie sans métastase et de SG, pour les patients en situation de résistance à la castration non métastatique (scintigraphie et TDM) à haut risque (définie par un temps de doublement du PSA  $\leq 10$  mois).

-Recommandations pour les CPRC M0 :

Chez un patient en récurrence biologique à haut risque (définie par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois), après traitement local et sans métastases apparentes (scintigraphie et TDM), traité par suppression androgénique et chez qui survient une résistance à la castration (CPRC M0), il est recommandé de compléter la SAd par l'apalutamide, l'enzalutamide, ou le darolutamide (grade fort).

*b) CPRC patients métastatiques résistants à la castration  
(CPRCm)*

Si le traitement initial n'était qu'une Sad au stade d'hormonosensibilité, plusieurs molécules ont montré une amélioration de la SG au stade de CPRCm : (L'acétate d'abiratéron : après docétaxel et en prédocétaxel(125) ; L'enzalutamide : en postdocétaxel(126) et en prédocétaxel(127)).

La chimiothérapie a une place reconnue dans les CPRCm, la mitoxantrone et le docétaxel ayant fait la preuve d'une certaine efficacité dans essais contrôlés(128). Chez les patients présentant une différenciation neuro-endocrine, ou en présence d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à 1 an), une chimiothérapie sera privilégiée chez les patients susceptibles de la recevoir.

Si le traitement initial au stade d'hormonosensibilité associait une Sad à une HTNG en raison des résistances croisées entre les HTNG, il est conseillé de réaliser une chimiothérapie par docétaxel.

Si le traitement initial au stade d'hormonosensibilité associait une Sad au

docétaxel : en raison de la faible efficacité du traitement de rattrapage par docétaxel, il est conseillé d'utiliser une HTNG.

Pour le traitement de deuxième ligne, il faut également tenir compte des résistances croisées entre HTNG(129).

-Médicament ciblant l'os :

Dans les CPRC avec métastases osseuses, il est recommandé de prévenir l'apparition de complications osseuses liées aux métastases osseuses par la prescription d'un traitement anti-résorptif. Le dénosumab est supérieur à l'acide zolédronique dans cette indication. Le traitement sera initié au diagnostic de CPRCm pour une durée de 24 mois minimum.



**PARTIE 3 :**  
**LE CANCER OLIGOMÉTASTATIQUE**  
**DE LA PROSTATE**



## I. DEFINITION :

La définition d'un cancer de la prostate oligométastatique est variable dans la littérature. Certains le considère comme un cancer présentant 3 à 5 lésions métastatiques. Lors de la conférence de consensus sur le cancer de la prostate localement avancé, lors du vote des experts concernant le nombre de métastase maximum au stade oligométastatique, 66 % des votants étaient en faveur d'un nombre < 3, 20 % en faveur d'un nombre < 5 et 1% en faveur d'un nombre <2.

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats issus des études sur l'OMPC. Actuellement, ni la taille de la lésion métastatique ni la modalité d'imagerie utilisée pour identifier les lésions n'entrent dans la définition de l'OMPC. Une maladie dans laquelle 5 lésions métastatiques sont détectées par des modalités d'imagerie plus avancées, telles que la tomographie par émission de positons/ tomodensitométrie (TEP/TDM) à la choline, n'est probablement pas équivalente à une maladie dans laquelle 5 lésions métastatiques sont détectées par une scintigraphie osseuse conventionnelle.

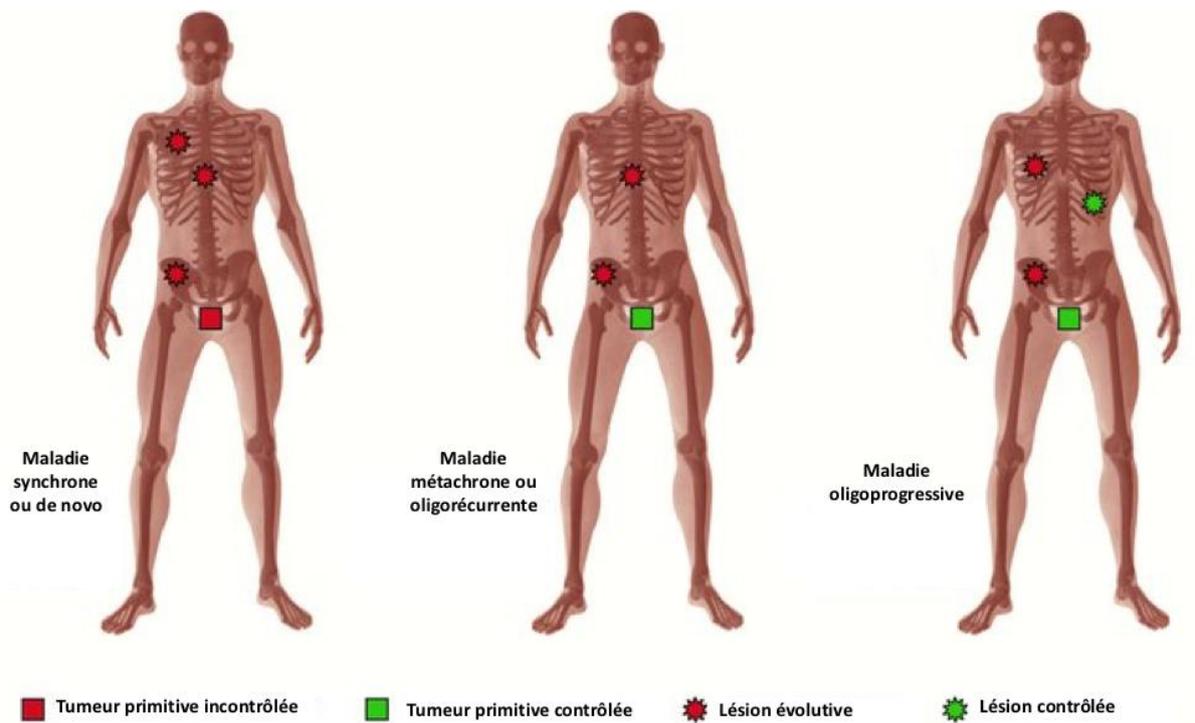
Ce n'est pas encore prouvé si le cancer de prostate oligométastatique représente une maladie indolente, une métastase précoce, un résultat de l'imagerie avancée ou une combinaison des trois, ceci constitue donc un domaine de recherche.(130)

Les patients atteints d'une maladie oligométastatique peuvent être classés en trois groupes distincts ; maladie synchrone ou de novo, métachrone ou oligorécurrente et maladie oligoprogressive (**Figure1**)(131) :

- Maladie synchrone/de novo : les patients présentent des lésions limitées en même temps que le cancer primitif. Hormonosensible.
- Maladie métachrone/oligorécurrente : les patients présentent des lésions limitées après le traitement du cancer primitif, lorsque la maladie primaire reste

contrôlée. Généralement hormonosensibles, ou résistants à la castration après l'échec biochimique du traitement hormonal.

➤ Maladie oligoprogressive : progression d'un nombre limité de lésions métastatiques, dans un contexte de maladie bien contrôlée, tout en suivant un traitement systémique. Les patients peuvent avoir ou avoir eu une maladie poly métastatique. Généralement hormonorésistant.(132)



*Figure 1: Les groupes de la maladie oligométastatique de prostate*

## II. BIOLOGIE

### A. Cancer de prostate polymétastatique versus oligométastatique

#### 1. La charge métastatique de la maladie

La charge métastatique de la maladie dans le cancer de prostate métastatique représente un facteur pronostique fondamental(133), de sorte que la possibilité de discerner entre les différentes charges métastatiques de la maladie systémique représente un domaine d'intérêt croissant, dans le but final de personnaliser les approches thérapeutiques.

La distinction entre la charge métastatique élevée et faible de la maladie dans le cancer de prostate est l'objectif de l'essai CHAARTED(119), un essai prospectif randomisé pour les patients atteints du cancer de prostate métastatique hormonosensible. Dans cet essai, la maladie à fort volume a été définie par la présence de  $\geq 4$  métastases viscérales et/ou osseuses dont au moins une en dehors de la colonne vertébrale et du pelvis.

Sur la base des résultats de l'essai CHAARTED, les recherches scientifiques ultérieures ont soutenu l'initiation des thérapies systémiques en cas de maladie à fort volume et des thérapies locales en cas de maladie à faible volume(45,46). En effet, chez les patients présentant une faible charge métastatique, la radiothérapie ablative des lésions métastatiques est censée entraîner un avantage en termes de survie sans maladie et de survie globale, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie en réduisant autant que possible les effets secondaires de l'intervention thérapeutique systémique.

Cependant, probablement en raison de la sous-estimation de la charge métastatique réelle par les méthodes d'imagerie standard, près de 30 % des patients traités par des thérapies dirigées contre les métastases connaissent une

évolution rapide vers un cancer de la prostate polymétastatique dans l'année qui suit(134).

## **2. Les différences biologiques:**

Une première hypothèse énonce la présence d'une similitude moléculaire entre le cancer de prostate oligométastatique (OMPC) et le cancer de prostate polymétastatique (PMPC), considérant l'OMPC simplement comme un état de maladie métastatique détecté plus tôt; une autre hypothèse soutient la double origine clonale de l'OMPC et du PMPC en raison de l'existence de clones de cellules tumorales au patrimoine génétique hétérogène. Les données récentes disponibles semblent favoriser cette dernière hypothèse, soutenant les efforts intenses pour distinguer les véritables OMPC des PMPC en utilisant des paramètres clinicopathologiques et d'autres biomarqueurs en combinaison avec des méthodes d'imagerie déjà utilisées en pratique clinique(21,41).

On pense depuis peu que l'état oligométastatique est un phénotype au potentiel métastatique sous-développé. En particulier, l'OMPC est considéré comme un état intermédiaire entre le cancer de prostate localisé et le PMPC, avec des différences probables dans le contexte génétique et moléculaire(135).

La conversion en PMPC est un processus en plusieurs étapes favorisé par des altérations moléculaires à la fois génétiques et épigénétiques, impliquant les étapes suivantes: (i) perte d'adhérence cellulaire; (ii) augmentation de la motilité et de l'invasivité; (iii) entrée dans la circulation; (iv) invasion et prolifération dans les organes avec un certain nombre d'adaptations cellulaires qui font partie du répertoire étendu des phénotypes de transition épithéliale-mésenchymateuse(136,137).

En plus d'autres facteurs tels que les cytokines et les exosomes, la progression métastatique semble également reposer sur la communication entre

les cellules cancéreuses et leur environnement local et distant par le biais des acides micro ribo-nucléiques (miRNA), qui contrôlent de manière post-transcriptionnelle l'expression des gènes et régulent plusieurs étapes de la cascade métastatique(138). En outre, l'origine des cellules métastatiques peut prendre plusieurs formes: synchrone, métachrone et auto-ensemencement (retour au site d'origine)(139).

Bien que le cancer de prostate oligométastatique représente une dissémination des cellules tumorales en dehors de la localisation primaire, le clone de cellules malignes n'a probablement pas les exigences biologiques pour se disséminer dans de multiples sites à travers le corps(11,22). Bien que ces cellules aient la capacité d'échapper au système immunitaire et de provoquer des métastases isolées, il leur manque certaines caractéristiques classiques de la malignité et par conséquent un potentiel métastatique plus faible, notamment (i) la résistance à la mort cellulaire ; (ii) la résistance à la destruction immunitaire ; (iii) l'immortalité répliquative(12,140).

Compte tenu de ces hypothèses, il est raisonnable de procéder à une approche par des traitements ablatifs locaux pour le cancer de prostate oligométastatique, en évitant les thérapies systémiques agressives. La stratification des patients atteints de cancer de prostate métastatique et l'identification par la suite du sous-groupe de patients qui peuvent réellement bénéficier de la thérapie dirigée contre les métastases, en utilisant à la fois de nouveaux biomarqueurs spécifiques et des méthodes d'imagerie actuelles qui pourraient représenter une future stratégie intéressante.

## **B.Des biomarqueurs émergents pour l'identification des vrais patients oligométastatiques**

### **1. Biopsie liquide et le séquençage de nouvelle génération (NGS)**

Le diagnostic définitif du cancer de prostate est traditionnellement basé sur l'analyse histopathologique. Néanmoins, en raison de la nature multifocale de la plupart des cancers de prostate(141) et à mesure que la tumeur progresse, le résultat statique d'un échantillon de biopsie deviendra encore plus inadéquat pour refléter la dynamique de l'évolution tumorale et ses modifications biologiques sous-jacentes sous la pression sélective des thérapies anticancéreuses. Ces difficultés peuvent être attribuées aux difficultés intrinsèques d'obtention d'échantillons de biopsie à partir de métastases et à l'incapacité d'effectuer des tests génétiques sélectifs sur les tissus dérivés de la biopsie. En outre, des complications peuvent également découler de la nature invasive des procédures de biopsie, qui font que tous les patients cancéreux ne sont pas éligibles à la chirurgie en raison de leur fragilité intrinsèque.

Aujourd'hui, même avec les nouvelles technologies d'imagerie permettant une détection de plus en plus précoce, le diagnostic des oligométastases repose exclusivement sur les examens radiologiques traditionnels. Néanmoins, la catégorisation objective des vrais patients oligométastatiques de ceux qui ont tendance à évoluer vers des patients polymétastatiques repose sur le profil du comportement biologique de la tumeur; à cet effet, une méthode de surveillance en temps réel peu invasive pourrait être bénéfique pour les patients et les cliniciens. Cela pourrait éviter des traitements coûteux avec un bénéfice clinique limité et une toxicité potentielle associée ou, alternativement, fournir à un groupe de patients oligométastatiques un traitement curatif.

La biopsie liquide est récemment apparue comme une approche minimalement invasive prometteuse permettant de dépasser l'approche biopsique statique et de refléter les modifications dynamiques de la tumeur dans le temps, spécifiquement celles impliquant son évolution génomique(141,142). Grâce à la biopsie liquide à partir des extraits du sang, de l'urine ou de la salive, différents biomarqueurs peuvent être caractérisés, notamment les cellules tumorales circulantes (CTC), l'ADN libre de cellules circulantes (cfDNA), l'ADN tumoral circulant (ctDNA), les miRNA et les exosomes(143,144).

Cependant, l'utilité du profilage tumoral est actuellement limitée dans le cancer de prostate métastatique en raison de l'absence de biomarqueurs prédictifs validés. Dans ce scénario, les biopsies liquides ont le potentiel d'agir comme un substitut de tissu et d'accélérer de manière rentable les essais conçus pour identifier les biomarqueurs prédictifs. Une avancée significative dans le développement de traitements personnalisés en fonction du profil moléculaire de la tumeur a été facilitée par le développement rapide des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS). Si, par le passé, le séquençage de Sanger pouvait satisfaire la demande clinique de tests sur un seul gène, l'avènement d'approches plus innovantes et plus sensibles a favorisé la découverte de multiples altérations génétiques à mettre en œuvre comme biomarqueurs prédictifs pour une utilisation clinique(145).

Le NGS est une technologie à haut débit basée sur le principe de "séquençage par synthèse"(146)et, contrairement au séquençage Sanger, il permet l'analyse d'une grande quantité de séquences en parallèle, générant des données à haut débit provenant à la fois de différentes positions de séquençage et de différents patients simultanément. Un workflow NGS typique nécessite les étapes suivantes: préparation de la librairie, amplification, séquençage et analyse des données. Il

convient de noter qu'une validation interne dans n'importe quelle phase du workflow de séquençage est nécessaire avant la mise en œuvre dans une routine de diagnostic clinique. Ce processus de validation est nécessaire non seulement pour le développement de différents tests et panels de gènes, mais aussi pour le pipeline bioinformatique.

Par rapport à d'autres méthodes courantes de quantification des transcrits, telles que la réaction en chaîne par polymérase en temps réel (PCR), la mise en œuvre de la NGS dans la pratique clinique apporte une sensibilité analytique et clinique accrue dans l'identification des polymorphismes d'un seul nucléotide (PSN) et d'autres altérations génétiques. En outre, bien que les méthodes basées sur la PCR soient sensibles et peu coûteuses, elles ne peuvent dépister que des variantes génétiques connues, alors que la NGS a la possibilité de dépister des variantes inconnues. Une autre considération importante est liée au choix des différents panels de gènes disponibles dans le commerce et classés en fonction des objectifs cliniques, en allant du recrutement pour les essais cliniques (panels de 10 à 50 gènes) à l'analyse de l'ensemble des gènes liés au cancer (panels de plus de 400 gènes)(147,148). Parmi les différentes approches NGS, l'analyse par immunoprécipitation de la chromatine (ChIPseq) représente un domaine d'intérêt émergent. Une analyse ChIP-seq vise à localiser le site de liaison à l'ADN de toute protéine et, par conséquent, à étudier les facteurs épigénétiques qui affectent l'expression des gènes. Cela peut aider à découvrir le schéma d'interaction d'éléments tels que les facteurs de transcription, les protéines structurelles ou toute protéine associée à la chromatine et donne un aperçu des mécanismes épigénétiques qui guident la différenciation cellulaire et le développement des tumeurs ou des métastases.

## 2. Les cellules tumorales circulantes (CTCs)

Les CTCs sont des cellules cancéreuses provenant de sites tumoraux macroscopiques (primaires ou métastases) et libérées dans la circulation sanguine. Les CTC peuvent se présenter sous la forme de CTC isolés ou des clusters de CTC (agrégats), ces derniers étant plus souvent associés à un potentiel métastatique plus élevé(149,150).

Puisque les CTCs peuvent refléter l'état actuel de la tumeur, il y a un intérêt croissant pour identifier les altérations génomiques dans les CTCs qui pourraient aider dans la prise de décision lié aux thérapies ciblées.

Une étude récente de Gkontela et al.(150) a permis de comprendre comment les différences intrinsèques des groupes de CTC ont un impact direct sur le statut de méthylation de l'ADN et influencent ainsi d'importantes régions régulatrices liées à la prolifération du cancer, suggérant que des agents perturbant ces clusters pourraient supprimer les formations métastatiques spontanées.

Une étude 2020 de Faugeroux et al.(151)a souligné le potentiel des CTCs à représenter le contenu mutationnel des métastases et la diversité tumorale qui pourraient être inaccessibles autrement. Par conséquent, en offrant un suivi en temps réel d'une maladie en constante évolution et en détectant des PSN (polymorphisme d'un seul nucléotide)potentiellement critiques par le biais d'une biopsie liquide, le séquençage des CTCs peut répondre à un besoin non couvert de sélection optimale des traitements et de médecine de précision.

Une étude de Mandel et al.(152)a rapporté une énumération pré- et post-opératoire des CTCs chez des patients OMPC traités par la prostatectomie cytoréductive. Les résultats ont montré que le dénombrement des CTC, tant au moment du diagnostic qu'après 6 mois, était supérieur aux biomarqueurs communs, tels que le PSA, les CTCs sont considérées comme étant un facteur

pronostique des résultats oncologiques. Malgré le faible échantillon statistique (33 patients), l'étude souligne le potentiel des CTC comme biomarqueur précieux dans l'OMPC.

Un obstacle significatif dans l'étude des CTCs est leur relative rareté dans la circulation sanguine par rapport aux autres cellules. Les résultats de l'isolement des CTC sont une étape critique pour leur validation en tant que biomarqueur potentiel. Une approche possible est basée sur l'isolement immunomagnétique: les CTCs étant pour la plupart d'origine épithéliale, ils expriment des antigènes de la molécule d'adhésion cellulaire épithéliale (EpCAM) sur la membrane cellulaire, ce qui n'est pas le cas des cellules sanguines. L'inconvénient de cette méthode est que tous les CTCs n'expriment pas EpCAM et que son expression n'est pas toujours facilement détectable, ce qui peut entraîner la perte d'une partie de la population de CTC(153,154).

Une autre limitation importante dans ce contexte est représentée par le fait que les niveaux d'EpCAM dans les cellules souches cancéreuses pourraient être inférieurs à ceux de la masse tumorale, et par conséquent les CTCs ne représenteraient pas les cellules souches cancéreuses.

Une autre méthode d'isolement repose sur la déplétion des cellules de fond par des anticorps dirigés contre CD45 et CD15, qui ne sont pas exprimés par les CTCs(155).

Une méthode alternative de détection des CTCs repose sur le fait que l'expression de la télomérase, caractéristique du cancer, et, spécifiquement, la sous-unité catalytique de la télomérase humaine, à savoir la transcriptase inverse de la télomérase (hTERT), est mutée dans les cellules somatiques humaines normales mais elle est active dans la plupart des cancers. Cette méthode utilise un

adénovirus capable de se répliquer et régulé par le promoteur hTERT pour détecter les CTCs(156).

Cependant, aucune de ces approches d'enrichissement des CTCs ne garantit une population pure et complète de cellules tumorales ; par conséquent, une méthode de détection permettant de distinguer les CTCs des autres éléments est essentielle pour inclure systématiquement les CTCs en tant que biomarqueurs prédictifs précieux dans la routine clinique(154) .

Dans ce scénario, on a supposé qu'une combinaison de méthodes basées sur différentes propriétés pourrait résoudre la plupart des problèmes précédemment cités. Étant donné que chacune des techniques déjà mentionnées présente des limites intrinsèques et qu'aucune n'est suffisamment robuste pour être considérée comme la meilleure, il a été proposé que la combinaison de différentes approches puisse être utile pour résoudre la plupart des problèmes mentionnés ci-dessus(157).

À ce jour, de grands efforts sont encore nécessaires pour surmonter les problèmes biologiques liés à l'étude de la population tumorale circulante, ainsi que pour accroître les connaissances biologiques et clarifier le rôle clinique des CTCs chez les patients atteints de cancers solides.

### **3. L'ADN libre circulant**

L'ADNc, ou ADNfc, provenant de cellules apoptotiques et nécrotiques, comprend à la fois de l'ADN génomique et de l'ADN mitochondrial et il peut être utilisé comme biomarqueur pour caractériser les mutations et l'épigénétique des tumeurs solides avancées(158).La concentration d'ADNc dans le plasma était corrélée à la fois à la taille de la tumeur et au degré de la malignité(159,160). De plus, la demi-vie de ces molécules est relativement courte (1-2 h), ce qui permet de connaître en temps réel l'état de la tumeur. Les études cliniques ont montré que

les personnes saines présentent des niveaux d'ADNc inférieurs, ce qui indique qu'une analyse avec la simple quantification de l'ADNc est considérée comme étant un biomarqueur précieux(161,162). La mesure exacte de l'ADNc peut être difficile en raison du degré élevé de fragmentation et de sa faible concentration globale. La principale source d'ADNc est également controversée. En effet, si le sérum présente une concentration plus élevée de molécules d'ADNc, les échantillons dérivés du sérum sont souvent contaminés par le processus de coagulation, c'est pourquoi le plasma est considéré comme une source d'ADNc plus intéressante, malgré sa concentration globale plus faible(163,164).

Comme l'ADNc total augmente avec la croissance de la tumeur, une hypothèse a été émise sur la provenance de l'ADNc directement des cellules tumorales vivantes et que les CTC pourraient être une source alternative d'ADNc(165).

Dans l'essai ORIOLE en cours(166), l'ADNc collecté au départ chez 54 participants a été analysé par séquençage profond pour caractériser le profil génétique. De plus, même si le suivi sans progression s'est révélé significativement plus long chez les participants recevant la SBRT par rapport à ceux du groupe d'observation, ce résultat n'a pas été confirmé dans une analyse d'un sous-groupe tenant compte du statut de mutation à haut risque.

Bien qu'il semble être un biomarqueur prometteur, des rapports récents ont mis en lumière certaines imprécisions des tests d'ADNc effectués par les laboratoires commerciaux chez les patients atteints de cancer de la prostate(167). Par conséquent, des efforts supplémentaires pour améliorer la précision et la reproductibilité des méthodes de détection de l'ADNc sont nécessaires pour réellement exploiter le bénéfice clinique de l'ADN libre de cellules circulantes (cfDNA) et ctDNA (l'ADN tumoral circulant) dans la médecine personnalisée.

#### **4. Les exosomes**

On a supposé qu'une meilleure compréhension des déterminants des oligométastases pourrait être obtenue par des études moléculaires sur la signalisation entre la tumeur primaire et ses sites métastatiques. Les exosomes sont des vésicules extracellulaires de taille nanométrique qui jouent un rôle dans l'échange génétique, impliqué dans la croissance et l'invasion des cellules tumorales, favorisant la dissémination de la maladie en créant un micro-environnement pro-tumoral et la création de niches pré-métastatiques(168–171).

En analysant les protéines des exosomes dérivés des cellules du cancer de prostate, les chercheurs ont trouvé un niveau élevé de molécules stimulant la migration des cellules tumorales et les métastases, comme les intégrines b4 et avb6, la vinculine et la glycoprotéine transmembranaire Trop-2(172,173). De plus, les exosomes dérivés du cancer peuvent favoriser l'EMT (transition épithélio-mésenchymateuse) par l'intermédiaire des miRNA, qui jouent un rôle important dans la conversion des cancers bénins en cancers malins et dans la régulation de la réponse au docétaxel, comme miR-34 dans les cellules cancéreuses de la prostate et les exosomes dérivés des cellules ciblant Bcl-2(174).

Sur la base de ces résultats, le rôle des exosomes dans les phases précoces de la métastatisation tumorale semble en faire des biomarqueurs intéressants et méritant d'être explorés pour de futures approches diagnostiques dans le cadre oligométastatique.

#### **5. Les micro-ARNs**

Parmi les analyses émergents pour définir la biologie des maladies, les biomarqueurs à base d'ARN présentent plusieurs avantages par rapport à ceux qui reposent sur l'ADN. Tout d'abord, l'expression des molécules d'ARN est hautement spécifique des tissus et des maladies. Par conséquent, les modifications

de l'expression de l'ARN reflètent directement les changements au sein des cellules cancéreuses. Deuxièmement, une approche basée sur les ARNs permet d'étudier les familles d'ARN non codants 53.

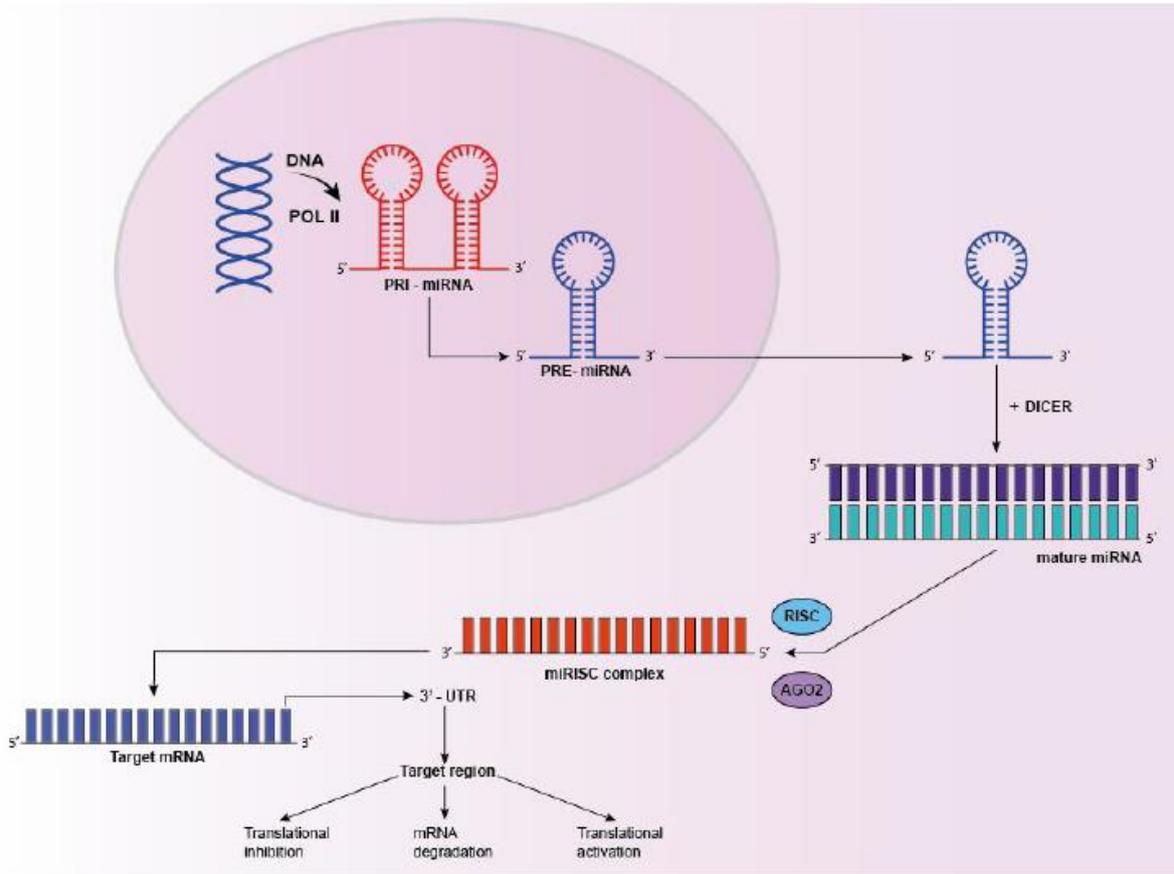
Les miARNs sont de courts transcrits non codants de 17 à 25 nucléotides, qui participent à la régulation des gènes à un niveau post-transcriptionnel. Étant donné qu'un seul miARN peut cibler des centaines ou des milliers d'ARNm(175), il est évident que les miARN peuvent réguler plusieurs voies de signalisation complexes. Actuellement, plus de 4800 miRNA humains matures sont enregistrés dans le miRBasev22(176). Étant donné que le tissu tumoral libère généralement ces transcrits à l'intérieur des exosomes, les résultats de la biopsie liquide sont particulièrement adaptés à l'analyse des miARN.

Les gènes des miARN sont transcrits par l'ARN polymérase II-III en longs transcrits primaires (pri-miARN), qui sont ensuite clivés en pré-miARN plus courts. Les pré-miRNA sont ensuite exportés hors du noyau, transformés par l'enzyme DICER(RNase III endonucléase) en un duplex de miRNA mature. Pour garantir l'interaction avec L'3'-UTR de leurs ARNm cibles, les miRNA matures doivent être chargés sur les protéines Argonaute (AGO), formant le noyau central du complexe de silençage induit par ARN(RNA-Induced Silencing Complex ou RISC). Au sein du complexe RISC, les miRNA induisent l'extinction par la déstabilisation de l'ARNm et/ou la répression traductionnelle. Une liaison imparfaite à la région 3' non traduite des ARNm entraîne une répression de la traduction des protéines, tandis qu'en cas de complémentarité parfaite ou quasi parfaite, les miARN induisent le clivage par les endonucléases et la dégradation des ARNm(177)(**Figure2**).

Parmi les ARN non codants, les miRNA ont montré un grand potentiel en tant que biomarqueurs du cancer depuis leur premier rapport dans le contexte de

maladies malignes(178). La dérégulation des miRNA est souvent associée à la tumorigenèse (altération de la croissance cellulaire, de la différenciation ou du processus apoptotique) ainsi qu'à la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et à la formation de métastases(179).

En raison de leur grande stabilité dans les fluides biologiques et de la possibilité d'être détectés à partir d'un petit volume d'échantillon, le miARN apparaît comme un biomarqueur potentiel pour la détection des tumeurs. Cheng et al (180), dans une étude de 2018, ont rapporté des preuves que les miRNA circulants pourraient agir comme biomarqueurs pronostiques chez les patients atteints du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible. Dans leur essai, il a été démontré que plusieurs niveaux de miARN plasmatiques de base (miR-141, miR200a et miR-375) étaient associés de manière significative au nombre de CTC de base et que miR-375 était associé à la réponse du PSA à 28 semaines. La fonction d'un miRNA peut être controversée dans différents cancers en raison de la spécificité de chaque tissu. Par exemple, le miR-21 a été systématiquement identifié comme un oncomiRNA dans diverses malignités, y compris les cancers de la prostate, du sein et de la vessie(143,181,182), tandis que miR-125b a été signalé comme un oncomiR dans le cancer de la prostate et comme suppresseur de tumeur dans le cancer du sein(183). Cette double action suggère la possibilité que le même miRNA puisse participer à des voies distinctes pour susciter différents effets cellulaires qui dépendent du type de cellule et de l'expression de la cible d'une manière spécifique au contexte.



**Figure2 : Biosynthèse des MiARN**

*La synthèse des miARN débute par la transcription d'un long précurseur primaire, baptisé « pri-miARN », grâce à l'action de l'ARN polymérase II. Ce précurseur va être clivé pour donner naissance au « pré-miARN », structure en épingle à cheveux comprenant 70 à 100 nucléotides. Après son export dans le cytoplasme, ce pré-miARN est pris en charge par Dicer, une autre ribonucléase interagissant avec les protéines de la famille Argonaute, afin de donner une structure double brin d'environ 22 nucléotides. La molécule de miARN mature s'incorpore par la suite dans le complexe RISC (RNA-induced silencing complex), qui va être guidé jusqu'aux ARNm cibles.*

*Cette interaction entraîne la suppression du gène par la dégradation de l'ARNm ciblé, la répression traductionnelle ou l'activation traductionnelle dans les P-bodies.(184)*

Comme les miARN ont plusieurs ARNm cibles et qu'un ARNm peut être régulé par différents miARN, des réseaux miARN-ARNm dérégulés ont été découverts dans le cancer et peuvent participer à diverses voies liées à la carcinogenèse(181,185–187).

Plusieurs études ont examiné le rôle des miARNs dans la carcinogenèse du cancer de prostate et leur relation avec l'évolution clinique de la maladie ainsi que leur rôle potentiel en tant que biomarqueurs(188–191) (**Tableau1**), et un nombre croissant de preuves indique que la communication entre les cellules cancéreuses et leur environnement (local et distant) est réalisée par la progression métastatique médiée par les miARN(138).

**Tableau 1: Résumé de principales études portant sur le rôle des miARNs dans la cancérogenèse du cancer de prostate et leurs relation avec l'évolution clinique de la maladie ainsi que leur rôle potentiel en tant que biomarqueurs**

Auteur et date	Échantillon analysé	Les miARNs analysés	La modulation du miARN	La valeur clinique
Cheng et al. 2018(192)	-50 patients (cancer de prostate métastatique).	miRNAs miR-141, miR-200a, miR-200c and miR-375	Début Vs . Fin du traitement	Les niveaux de miR-375 et de miR-200b ont été associés de manière significative à la réponse du PSA à 28 semaines Les niveaux de miR-141, miR-200a, miR-200c et miR-375 ont été corrélés de manière significative aux niveaux de CTCs.
Bryant et al. 2012(182)	-78 patients (cancer de prostate métastatique et localisé) -28 (individus sains)	miR-375 and miR-141	Cancer de prostate métastatique Vs. Cancer de prostate localisé	↑L'expression de miR-375 et miR-141 a augmenté de manière significative dans les métastases de Pca.
Li et al. 2016(185)	- 20 patients (cancer de prostate) -20 patients (hyperplasie bénigne de la prostate) -20 individus sains	miR-141,	Cancer de prostate Vs. Hyperplasie bénigne de prostate Vs. Sain	↑ Des niveaux élevés de miR-141 exosomal sérique ont été considérablement corrélés avec les métastases du cancer.
Osipov et al. 2016(187)	-48 patients (cancer de prostate) -48 individus sains	miR-141, miR-205	Cancer de prostate Vs. Sain	↑Les deux miRNA étaient significativement régulés à la hausse chez les patients atteints de cancer de la prostate. Le niveau d'expression du miR-141 identifie de manière efficiente les patients atteints de cancer de la prostate au stade précoce et il est corrélé au score de Gleason. L'expression du miRNA-205 n'a montré aucune relation avec le stade du cancer de la prostate.
Zhao et al. 2019(186)	-25 patients (prostate de cancer localisé) -35 patients (cancer de prostate avec des métastases osseuses ou ganglionnaires)	miR-199b-5p	Cancer de prostate localisé Vs. Cancer de prostate métastatique	↓Le miR-199b-5p des exosomes joue le rôle de suppresseur tumoral avec un impact pronostique dans le cancer de prostate. La régulation à la baisse du miR-199b-5p pourrait conférer un avantage prolifératif, accélérer la migration et favoriser les métastases dans les cellules du cancer de prostate.
Bidarra et al. 2019(183)	-350 patients (cancer de prostate localisé et métastatique) -52 individus sains	miR-182-5p and miR-375-3p	Cancer de prostate Vs. Cancer de prostate localisé Vs. Sain	↑le miR-182-5p et le miR-375-3p étaient associés à des stades pathologiques plus avancés. Les patients avec des concentrations circulantes plus élevées de miR-375-3p sont plus susceptibles de développer la maladie métastatique avec une précision de 71,43 %.
Hudson et al.(188)	-28 (tissus non cancéreux) -99 (tumeurs primaires) -14 (métastases distants)	miR-106b-25 cluster	Tissus tumorales Vs. Métastatique tissus Vs. Tissus non cancéreux	↑L'expression accrue de miR-106-25 est associée à la progression du cancer de prostate et au pronostic de la maladie, et la caspase-7 est identifiée comme une cible de ce cluster.

Différents groupes de recherche se sont concentrés sur la corrélation entre l'expression différentielle des miRNAs spécifiques et la charge métastatique et l'agressivité du PCa, dans le but ultime de fournir des outils potentiels précieux pour raffiner la stratification du risque et réduire le surtraitement.

Bryant et al.(193)ont signalé une surexpression significative de miR-375 et miR-141 dans une cohorte métastatique par rapport à une cohorte non métastatique.

Bidarra et al.(194),dans une étude exploratoire récente, ont confirmé que les niveaux d'expression de miR-375-3p au moment du diagnostic sont un prédicteur indépendant pour le développement des métastases, avec une spécificité de 71%. De plus, un taux élevé de miR-375-3p circulant s'associe à une survie sans métastase (SSM) réduite non seulement dans les tumeurs de haut grade mais aussi chez les patients avec des tumeurs localisées de bas grade, permettant de stratifier des groupes de patients avec des résultats cliniques assez différents.

L'expression différentielle du miR-141 a été corrélée à la progression ducancer de prostate, l'étude d'Osipov et al.(195) et utilisée pour distinguer les patients métastatiques des patients non métastatiques dans l'étude de Li et al.(196). Enfin, une publication récente de Zhao et al.(197)a rapporté comment la régulation négative de miR-199b-5p était associée au PCa métastatique.

Hudson et al(198)ont effectué une analyse complète de l'expression différentielle des miRNA d'un groupe de patients atteints de PCa, finissant que l'activation du cluster miR-106b-25 est associée à une faible caspase 7, favorisant ainsi la progression et la dissémination de la tumeur.

Une signature distincte de miRNA a été trouvée en corrélation avec la signalisation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui

contrôle l'agressivité et la progression du PCa. En particulier, une expression réduite de miR-133, miR-875-5p et miR-146a était significativement liée à une signalisation élevée de l'EGFR et à la progression du PCa(199–201).

Dans un travail récent, Bhagirath et ses collègues(202)ont démontré comment le miR-4288, situé dans un locus chromosomique fréquemment supprimé dans la progression du PCa, pouvait être associé de manière spécifique à la progression tumorale et à la charge métastatique. De même, une étude d'Ibrahim et al.(203)a rapporté comment l'expression de miR-141, miR-18a, miR-221 et miR-21 dans le plasma permettait de stratifier de manière significative le PCa localisé du PCa métastatique.

Depuis 2011, lorsque le miRNA-200c a été montré comme responsable de la transition du phénotype oligométastatique à polymétastatique(41) dans un modèle de souris, les miRNA ont été considérés comme un outil précieux pour l'identification de véritables patients oligométastatiques qui seraient susceptibles de bénéficier d'un traitement ciblant les métastases.

L'étude de Lussier et al(21)a testé les profils de miRNA dans les tissus de patients oligométastatiques et polymétastatiques.Ces auteurs ont identifié un ensemble de miRNAs reflétant le taux de progression métastatique chez les patients oligométastatiques traités par SBRT.Les mêmes auteurs ont validé dans deux séries de cas leur liste de miRNAs et ils ont pu prédire le comportement métastatique dans une étude homogène chez des patients atteints de cancer du poumon traités par résection pulmonaire.Une analyse combinée englobant les deux études précédemment citées(204) a confirmé, sans tenir compte de la petite taille de l'échantillon, les différents profils moléculaires des oligométastases et des polymétastases ,et que les miRNA jouent un rôle pertinent dans la régulation de ces deux conditions biologiques.Comme la famille miR-200 est effectivement

impliquée dans le processus EMT(205,206), une attention particulière a été portée à cette classe de transcrits non codants comme étant potentiellement de bons candidats dans le pronostic OMPC. La famille miR-200 comprend cinq membres : miR-200a, -200b, -200c, -141 et -429 qui jouent un rôle crucial dans l'initiation du cancer et la métastatisation. En particulier, l'inhibition des membres de cette famille entraîne une augmentation de la migration cellulaire; à l'inverse, la surexpression des membres du miR-200 réprime la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), inhibant la motilité et la migration des cellules cancéreuses(205,206).

Contrairement à ces résultats, une étude réalisée en 2019 par Dhondt et al(134) a rapporté qu'un modèle multivarié entraîné avec des paramètres cliniques et des données de séquençage de petits ARN dérivés du sérum n'avait aucune capacité prédictive pour distinguer les patients cancéreux OMPC et PMPC. La gamme des valeurs d'expression entre la cohorte de découverte et la cohorte de validation a changé pour certaines des cibles des miARN, et aucune des 41 cibles des miARN n'était exprimée de manière différentielle entre les patients atteints de cancer oligométastatique et polymétastatique dans la cohorte de validation.

Par conséquent, plus de données sont nécessaires pour identifier et valider une signature miRNA forte pour la différenciation des patients PMPC et des vrais patients oligométastatiques qui pourraient effectivement bénéficier d'une thérapie dirigée contre les métastases.

Bien que prometteuse, une mesure précise des miRNA dans les fluides biologiques est très difficile. Les facteurs techniques et pré-analytiques peuvent avoir une influence majeure sur les niveaux de miRNA détectés, induisant ainsi des biais dans la quantification précise dans les échantillons biologiques. Par

conséquent, une norme dans les procédures de collecte, de manipulation et de stockage des échantillons est d'une importance majeure(207,208).

#### *a) Les épi-miARNs*

Comme nous l'avons souligné précédemment, les miRNA sont de petits ARN non codants qui jouent un rôle majeur dans la régulation de l'expression des gènes. Il a été estimé qu'environ 60% des gènes humains sont sous le contrôle régulateur des miRNAs(206), et des preuves émergentes indiquent un rôle clé des miRNAs comme déterminants de la régulation épigénétique(209,210).

L'épigénétique est l'étude des modifications de la chromatine, qui n'implique pas d'altérations de la séquence d'ADN, mais des modifications au niveau des protéines d'échafaudage de l'ADN nommées histones et/ou impliquant directement l'ADN, comme la méthylation ou l'alkylation, affectant ainsi l'expression génétique. Les miARN peuvent réguler ces mécanismes épigénétiques au niveau post-transcriptionnel. En particulier, le concept émergent d'épi-miRNA(211) fait référence à une classe de miRNA qui régule, directement ou indirectement, les modificateurs épigénétiques et pourrait ouvrir la voie à de nouvelles perspectives sur le rôle des miRNA en tant que biomarqueurs.

Le premier épi-miARN identifié est la famille miR-29, qui semble avoir un impact direct sur l'ADN (cytosine-5)-méthyltransférase 3 (DNMT-3) A et B dans le cancer du poumon(212). Quelques autres exemples dans différents types de tissus sont le miR-101(213) ciblant l'histone-lysine N-méthyltransférase EZH2 ou la régulation de la DNMT3b médiée par le miR-148a/b(214).

Néanmoins, le nombre d'épi-miARN validés expérimentalement est encore très faible(215). Une étude récente de Gurbuz et al(216) a fourni la première preuve de l'effet combiné de deux mécanismes épigénétiques, le miRNA et la méthylation de l'ADN, sur la progression métastatique du cancer de la prostate.

En considérant les profils de méthylation, Gurbuz et ses collègues ont identifié 8 miRNA, parmi 30 épi-miRNA analysés, qui sont des biomarqueurs prometteurs pour la prédiction de la progression du cancer de la prostate.

Ces résultats démontrent que l'intégration entre les miRNA et les données épigénétiques, à l'aide de technologies telles que ChIP-seq, pourrait dévoiler de nouvelles interactions entre les miRNA et les mécanismes de méthylation, posant ainsi les bases de l'identification de tout nouveaux liens biologiques et de nouveaux marqueurs pronostiques(217).

### **III. L'IMAGERIE DANS LA DETECTION DE LA MALADIE OLIGOMETASTATIQUE**

Ce stade oligométastatique devient de plus en plus fréquent du fait de progrès de l'imagerie, notamment depuis l'utilisation de la TEP-TDM à la choline, fluciclovine ou le PSMA.

En outre, ce stade peut être observé soit, de novo, lors du diagnostic initial de la maladie, soit dans le cas de récurrence après un traitement initial. À ce stade de la maladie, lors de l'APCCC (consensus sur le cancer de la prostate avancé)de 2019, la majorité des experts (79 %) a estimé que l'imagerie conventionnelle n'était pas suffisante pour définir l'état oligométastatique pour la planification du traitement et, à 75 %, ils se sont prononcés pour l'utilisation de la TEP-TDM au PSMA pour confirmer, chez un patient avec une augmentation du concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate après un traitement radical, le diagnostic de cancer de la prostate métachrone oligométastatique détecté par imagerie conventionnelle(218).

Cet avis est aussi recommandé par les recommandations de l'ASCO (Société américaine d'oncologie clinique)(219). En effet, avec sa sensibilité et sa

spécificité relativement élevées (par rapport à d'autres approches d'imagerie), la TEP-TDM au PSMA est de plus en plus utilisée pour le bilan et la définition de l'entité « cancer de prostate oligométastatique ». Bien qu'à ce jour, il n'y ait pas de données randomisées démontrant un meilleur résultat clinique, en utilisant la TEP-TDM au PSMA, pour détecter la maladie oligométastatique, son taux de détection élevé pourrait permettre à plus de patients de bénéficier d'un diagnostic plus tôt au cours de l'évolution métastatique. Cela est soutenu par l'étude de cohorte rétrospective multicentrique de Mazzola et al(220), dans laquelle la radiothérapie stéréotaxique, guidée par la TEP-TDM au PSMA pour le cancer de la prostate oligorécurrent hormonosensible, conduit à un taux plus élevé de patients sans hormonothérapie, par rapport à la cohorte bénéficiant de la TEP-TDM à la choline .

### **A.Imagerie conventionnelle**

La tomodensitométrie et la scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$  sont les deux modalités d'imagerie les plus couramment utilisées pour la stratification et le suivi du cancer de la prostate. Au total, la sensibilité de la tomodensitométrie est de l'ordre de 70 à 80 % (221) et celle de la scintigraphie osseuse de l'ordre de 60 à 80 %. Bien que ces techniques soient largement disponibles, d'un coût modeste et qu'elles aient été intégrées à la pratique clinique et aux directives depuis des décennies, leurs limites ont conduit à l'évaluation de plusieurs nouvelles techniques d'imagerie.

### **B.IRM multiparamétrique de la prostate et du corps entier**

L'IRM offre une évaluation anatomique et fonctionnelle à l'aide de multiples paramètres tels que l'imagerie pondérée en T2, l'imagerie pondérée en diffusion, l'imagerie dynamique avec renforcement du contraste et l'imagerie spectroscopique des tumeurs, avec une amélioration significative des

performances diagnostiques par rapport à l'imagerie conventionnelle dans la détection des tumeurs primaires et de la propagation locorégionale chez les patients atteints de cancer de la prostate(222). L'IRM du corps entier s'est avérée prometteuse comme modalité d'évaluation de la maladie systémique. Dans une étude(222) portant sur 96 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique nouvellement diagnostiqué, l'IRM du corps entier a permis de classer 28% des patients atteints d'une maladie métastatique hormono-sensible et 52 % des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration comme oligométastatiques, définis comme ayant trois lésions synchrones ou moins. Ainsi, l'IRM peut jouer un rôle dans la sélection appropriée des patients pour un traitement agressif multimodal. L'IRM peut donc jouer un rôle dans la sélection appropriée des patients en vue d'une thérapie multimodale agressive. Elle a cependant des limites, notamment des protocoles exigeant beaucoup de ressources et de temps, la variabilité des performances des appareils, la sensibilité aux artéfacts de mouvement et un coût nettement plus élevé.

### **C.TEP scan**

La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet d'évaluer le métabolisme des tumeurs.

Il y a plus de 20 ans, dès les débuts de la TEP clinique, il a été prouvé que l'analogue pharmaceutique du glucose, le 18F-fluorodésoxy-glucose ou FDG, le radiopharmaceutique le plus largement utilisé en oncologie, ne permettait pas la détection de la majorité des formes du cancer de prostate et de ses métastases, plusieurs radionucléides et de traceurs ont été étudiés dans le cadre du cancer de la prostate.

## **1. 18F-fluorure de sodium ou FNa : détection des métastases de l'os cortical**

Le traceur TEP « 18F-fluorure de sodium ou FNa » s'accumulant dans l'os en formation a été proposé dès 1962 par Blau et al.(223), il présente beaucoup d'avantages : une attente assez courte entre injection et examen (45 à 60min), une amélioration de la résolution des images TEP tomographiques et couplées au scanner sur l'ensemble du corps ainsi que la durée d'acquisition n'est pas longue, une meilleure absorption du FNa dans l'os cortical et l'absence d'interférence d'un traitement par bisphosphonates pour une radio exposition identique.

L'étude d'Even-Sapir et al.(224) menée chez 44 patients atteints d'un cancer de prostate à haut risque a comparé la sensibilité et la spécificité de la détection des métastases osseuses entre les différents examens d'imagerie. Pour la scintigraphie osseuse avec images planaires, la sensibilité et la spécificité n'étaient que de 70 % et 57 % respectivement, et de 92 % et 82 % en tomoscintigraphie TEMP, contre 100 % et 100 % pour la TEP/TDM au FNa, différence importante. Cette supériorité est très utile dans le dénombrement des lésions secondaires osseuses(84,225,226).

Cependant, selon la définition du cancer de prostate oligométastatique, en plus des métastases de l'os cortical visualisées avec le FNa, d'autres métastases doivent aussi être détectées à savoir les métastases osseuses intra médullaires, les métastases ganglionnaires et les métastases viscérales ce qui implique l'utilisation d'autres radiopharmaceutiques.

## **2. 18F-fluorocholine ou FCH : hyper métabolisme des métastases du squelette ou des tissus mous**

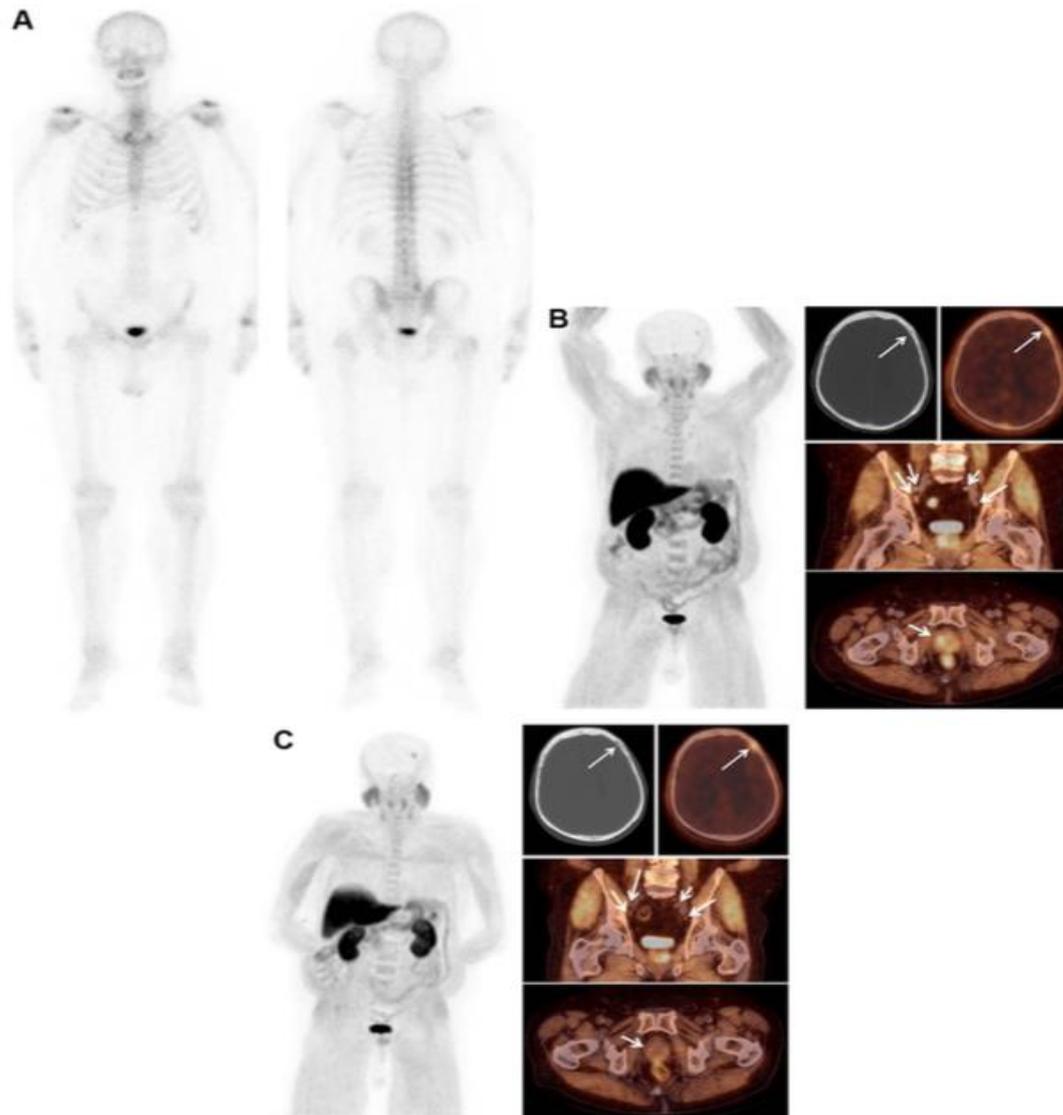
La choline est un précurseur des phospholipides, joue un rôle dans la structure des membranes cellulaires. Elle peut servir de précieux biomarqueur

pour l'imagerie de la prolifération cellulaire. L'altération du métabolisme de la choline lors des phénomènes de la cancérogénèse, aboutit à une rétention de cette substance. Son accumulation dans les cellules cancéreuses est très rapide. La choline, étant impliquée dans la synthèse des membranes cellulaires, possède une affinité particulière pour les cellules prostatiques.

Le chlorure de fluorocholine 18F (**Figure 3**), un analogue de la choline, peut être produit industriellement, sa fixation par le cancer de prostate et ses métastases est extrêmement rapide, la FCH est détectable avant que le traceur éliminé par les reins ne devienne visible au niveau des uretères et ensuite de la vessie. L'acquisition des images est donc réalisable dans les minutes qui succèdent l'injection de FCH, pour analyser la loge prostatique et le pelvis.

La captation par les lésions du cancer de la prostate persiste alors, ce qui permet de réaliser une TEP/TDM de l'ensemble du corps. L'activité recommandée est de 3 à 4 MBq/kg du poids corporel, soit une dose efficace de 5,6 mSv. Il est préférable de ne pas prendre la colchicine et de s'abstenir de tout effort physique avant l'examen ; les stimulants de l'hématopoïèse interfèrent avec la visualisation des métastases osseuses.

Son indication inclut la stratification initiale du cancer de la prostate à haut risque métastatique et la détection des récidives.



**Figure 3: Cancer de la prostate(CP) oligométastatique de novo. CP à risque métastatique intermédiaire (Gleason 6, concentration sérique de PSA 10ng/ml)**

Scintigraphie osseuse (Fig. 3A) considérée comme négative. TEP/TDM à la FCH (Fig. 3B) montrant, outre la fixation par la tumeur primitive du lobe droit de la prostate (SUVmax = 13), 4 ganglions lymphatiques iliaques externes non augmentés de volume (2 à droite et 2 à gauche, SUVmax = 2,3) et un foyer du crâne (SUV max 2,2). Le nombre de foyers à distance étant de 5, le CP est considéré comme oligométastatique de novo. Le choix thérapeutique est la radiothérapie qui est pratiquée sur la loge prostatique et sur les ganglions lymphatiques iliaques externes. Le nadir de la concentration sérique de PSA

*après radiothérapie est de 2,8 ng/mL, valeur jugée comme non satisfaisante. Une nouvelle TEP/TDM à la FCH est pratiquée (Fig. 3C) qui montre une bonne réponse métabolique des foyers de la prostate et des ganglions pelviens, mais aussi la progression du foyer de la voûte crânienne, considéré sur la TEP/TDM à la FCH initiale comme ne correspondant pas à une métastase du CP et qui n'avait pas été irradié. Cette observation illustre la supériorité de la TEP/TDM FCH par rapport à la scintigraphie du squelette pour caractériser le CP comme oligométastatique, la capacité de la TEP/TDM à la FCH de guider la radiothérapie et aussi sa valeur prédictive positive pour déceler une lésion secondaire osseuse unique dans une localisation atypique. Dans ce cas particulier, l'indication de l'imagerie lors de la stratification d'un CP à la limite du risque métastatique intermédiaire, qui peut sembler discutable, s'est avérée justifiée. (227)*

Dans le cas d'une récurrence biologique, d'après la méta-analyse de 14 articles menée par Treglia et al.(228), la TEP/TDM à la FCH permet d'obtenir un taux de détection de 65% chez les patients présentant une concentration sérique de PSA > 1 ng/mL ou un temps de doublement < 6 mois. Dans le cadre de l'étude française prospective multicentrique ICHOROPRO(229), le taux de changement de la prise en charge du cancer de la prostate étant de 100/179 = 56%, estimé comme significatif par un jury indépendant dans 89 cas.

L'étude prospective comparative FLUPROSTIC(230)menée auprès des patients atteints d'un cancer de la prostate suspecté d'être métastatique (27 patients en stratification, 59 en récurrence biologique et 15 en cancer de la prostate résistant à la castration considéré jusque-là comme étant non métastatique) qui ont réalisé deux TEP/TDM à la FCH et au FNa et une IRM de diffusion du corps entier. Dans cette situation clinique, la contribution de la TEP/TDM à la FCH sur la prise en charge était de 29 %, la plus importante des trois méthodes d'imagerie, avec une précision de décision de 98 %(231). Une série de 324 patients(232)présentant un cancer de la prostate en récurrence biologique récemment découvert et dont la

concentration sérique du PSA était inférieure à 5 ng/mL. La TEP/ TDM à la FCH a permis de classer comme oligométastatiques 40 % des patients et même plus de 60 % des patients ayant un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 6 mois.

La FCH peut être aussi fixée par les métastases de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, elle permet une performance diagnostique meilleure que celle de l'imagerie conventionnelle, notamment la TDM et l'IRM du rachis ainsi que la scintigraphie osseuse(233,234).

De ce fait, la FCH est éventuellement adaptée pour la détection du cancer de la prostate oligométastatique de novo, en récurrence ou en progression.

La performance de la FCH dans la détection des métastases osseuses a été étudiée en particulier au moment de la stratification des patients avec un cancer de la prostate à haut risque ou de récurrences biologiques. Dans le cadre d'une étude bicentrique, prospective et en aveugle de Langsteger et al.(235), la performance au niveau patient était similaire pour le FNa et la FCH. Par contre, dans le groupe de patients avec une suspicion de récurrence, la spécificité au niveau lésion était bien plus meilleure avec la FCH qu'avec le FNa (96 % versus 91 %), mais avec une sensibilité de 89 % qui était similaire pour les deux traceurs.

La FCH permet la détection des métastases de petite taille, limitées à la moelle osseuse, à la différence de la scintigraphie osseuse et de la TEP au FNa. Dans l'étude de Poulsen et al(84), l'exactitude la plus élevée pour la détection des localisations spinales était obtenue avec la FCH (87 %), suivi par le FNa (81 %) et finalement par la scintigraphie osseuse (61 %).

La FCH peut également être utile dans la détection des métastases des tissus mous dans le cancer de prostate.

La sensibilité de la TEP/TDM à la FCH pour la recherche l'invasion lymphatique au moment de la stratification initiale reste insuffisante. Dans l'étude de Hacker et al.(236) sur 20 patients atteints de cancer de la prostate à risque métastatique intermédiaire ou élevé confirmé par biopsie et nécessitant un traitement par prostatectomie laparoscopique, la TEP/TDM à la FCH a permis de déceler des métastases lymphatiques dans un cas sur dix, ce qui correspond à une sensibilité de 10 % seulement, alors qu'elle est de 80% en utilisant la méthode du ganglion sentinelle, avec deux résultats faussement positifs dus à des ganglions inflammatoires. Il faut pourtant souligner que la moyenne du diamètre des métastases ganglionnaires n'était que de 3,8 mm et que la méthode de détection du ganglion sentinelle n'est pas largement utilisée lors de la prostatectomie pour le cancer de la prostate. La FCH a l'avantage de pouvoir détecter un ganglion positif dans une localisation lymphatique d'envahissement inhabituel et donc rarement examinée, la périvésicale, l'iliaque commune, ou la périurétrale/présacrée. En revanche, une captation d'intensité moyenne et généralement bilatérale est souvent observée au niveau des ganglions lymphatiques inguinaux superficiels et profonds, médiastinaux ou axillaires ; elle n'est pas toujours liée au cancer de la prostate et traduit une réaction inflammatoire.

Dans le cadre d'une récidive occulte examinée avec imagerie conventionnelle non concluante, la présence de ganglions hyperfixants en dehors de ces localisations lymphatiques a une grande valeur diagnostique et un intérêt dans la prise en charge du patient.

La TEP/TDM à la FCH peut également détecter des métastases viscérales, qui sont moins fréquentes. Dans le cadre de l'étude multicentrique française ICHOROPRO(217) menée sur 179 patients présentant une récidive biologique occulte du cancer de la prostate, des foyers identifiés comme étant de nature

pathologique représentaient une récurrence locale pour 51 patients (28 %), une récurrence ganglionnaire régionale pour 47 patients (26 %), des métastases squelettiques pour 15 patients (8 %) et des foyers viscéraux pour 10 patients (6 %) ; les foyers du poumon qui ont fait l'objet d'une biopsie ont été associés deux fois à une métastase de cancer de la prostate, deux fois à un cancer bronchopulmonaire primitif et quatre fois à une atteinte inflammatoire. De façon similaire, Rager et al. (237), sur 225 examens TEP/TDM (52 pour la stratification initiale et 173 pour la re-stratification de cancer de la prostate), ont obtenu des foyers pulmonaires à 13 reprises : 3 métastases de cancer de la prostate, 5 cancers du poumon primitif , 5 cas de lésions bénignes. La FCH est un marqueur métabolique non spécifique du cancer de la prostate. En plus des lésions inflammatoires, d'autres cancers primitifs (cancer broncho-pulmonaire, mais également carcinome hépatocellulaire, cancer du sein, tumeur cérébrale...) peuvent donner lieu à des foyers actifs, de même que certaines tumeurs bénignes(238–240). À l'inverse, un aspect hypofixant des métastases hépatiques du cancer de la prostate a été décrit, comparé à la grande activité physiologique du foie sain(241).

### **3. 18F-fluciclovine : un autre traceur métabolique**

Un analogue de la leucine, le 18F-FACBC ou 18F-fluciclovine. Par rapport à la FCH, la dose efficace correspondant aux 370 MBq conseillés est plus forte (8,2 mSv) et l'acquisition TEP doit se faire très précocement entre 3 et 5 min après injection, les images tardives n'étant pas contributives. Ce traceur présente une performance faible pour la stratification ganglionnaire initiale; dans une étude(242), elle n'a permis de détecter qu'un seul patient sur 7 avec diffusion métastatique. Il n'existe aucune étude publiée comparative avec la FCH qui porte sur la détection de la récurrence.

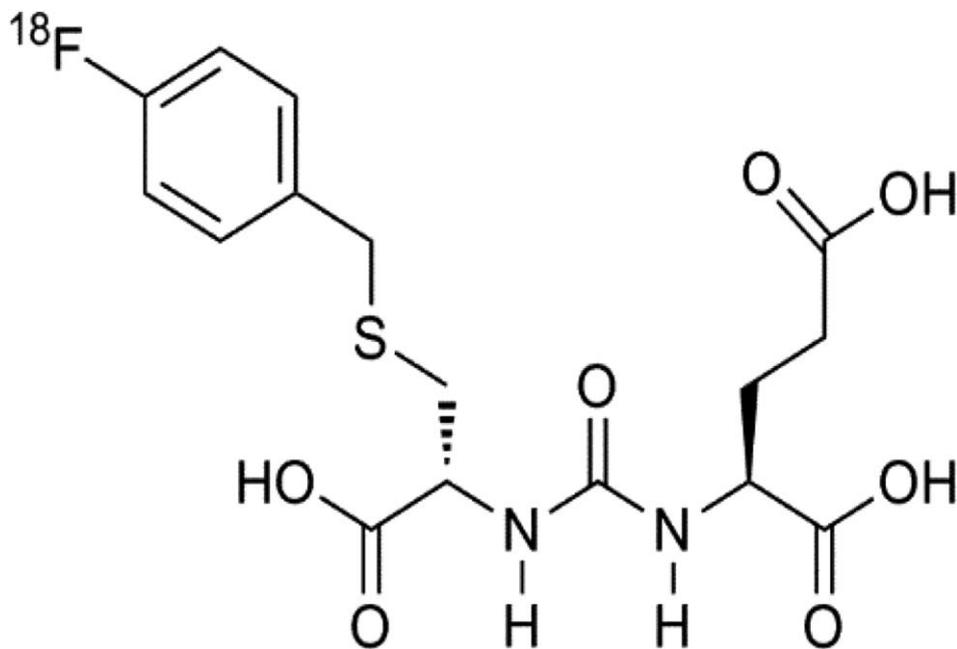
Une étude comparative(243)avec la 11C-choline a révélé une faible variation en termes de sensibilité (37 % contre 32 %) et d'exactitude (38 % contre 32 %). Récemment, lors de l'étude LOCATE(244), une évaluation de l'impact de la TEP/TDM au 18F-fluciclovine a permis de constater un changement de prise en charge de 59 %, mais sans analyse de la pertinence de ces changements ni évaluation de l'atteinte oligométastatique. À présent, on ne dispose d'aucune étude basée sur la caractérisation avec radiopharmaceutique pour le cancer de la prostate comme oligométastatique.

#### **4. Ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA)**

Le PSMA est un antigène transmembranaire exprimé par pratiquement tous les cancers de prostate ; il a une fonction enzymatique de glutamate carboxypeptidase dont la signification physiopathologique n'est pas connue. Des ligands ou antagonistes de cette enzyme ont été marqués avec des nucléides pour l'imagerie TEP. Parmi ceux-ci, le 68Ga-PSMA-HBED-CC ou « PSMA-11 », marqué au gallium-68, fait actuellement l'objet du plus grand nombre d'articles. L'activité recommandée est de 2 MBq/kg de masse corporelle avec un délai de 60 min entre administration et acquisition des images(245), la dose efficace pour 140 MBq est de 2,5 mSv(246). Récemment, plusieurs autres ligands du PSMA marqués au fluor-18, le DCFBC (N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyle]-4-18F-fluorobenzyl-L-cystéine) (**Figure 4**)(247), le DFPCyL (2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[18F]fluoro-pyridine 3-carbonyl)-amino]-pentyle}-ureido)-pentanedioic acid ) et le PSMA-1007, ont été testés chez l'homme. Le 18F-PSMA-1007 présente l'avantage d'une absence d'excrétion urinaire pour déceler les lésions pelviennes. L'activité administrée est comprise entre 250 et 370 MBq, la dose efficace de l'ordre de 5,5

mSv, mais ces ligands fluorés ont aussi en commun un délai optimal entre injection et acquisition des images assez long, 120 min voire plus(248–250).

Avec tous ces ligands du PSMA, on visualise mieux qu'avec la FCH les lésions de cancer de prostate car le bruit de fond est moins élevé, ce qui permet la détection de lésions de petite taille, en particulier des ganglions lymphatiques ou des métastases osseuses intramédullaires, car la fixation physiologique par la moelle osseuse est également plus faible. Cette famille de radiopharmaceutiques semble actuellement être la plus prometteuse pour caractériser le cancer de prostate comme oligométastatique(135).



**Figure 4: Structure chimique du 18F-DCBFC**

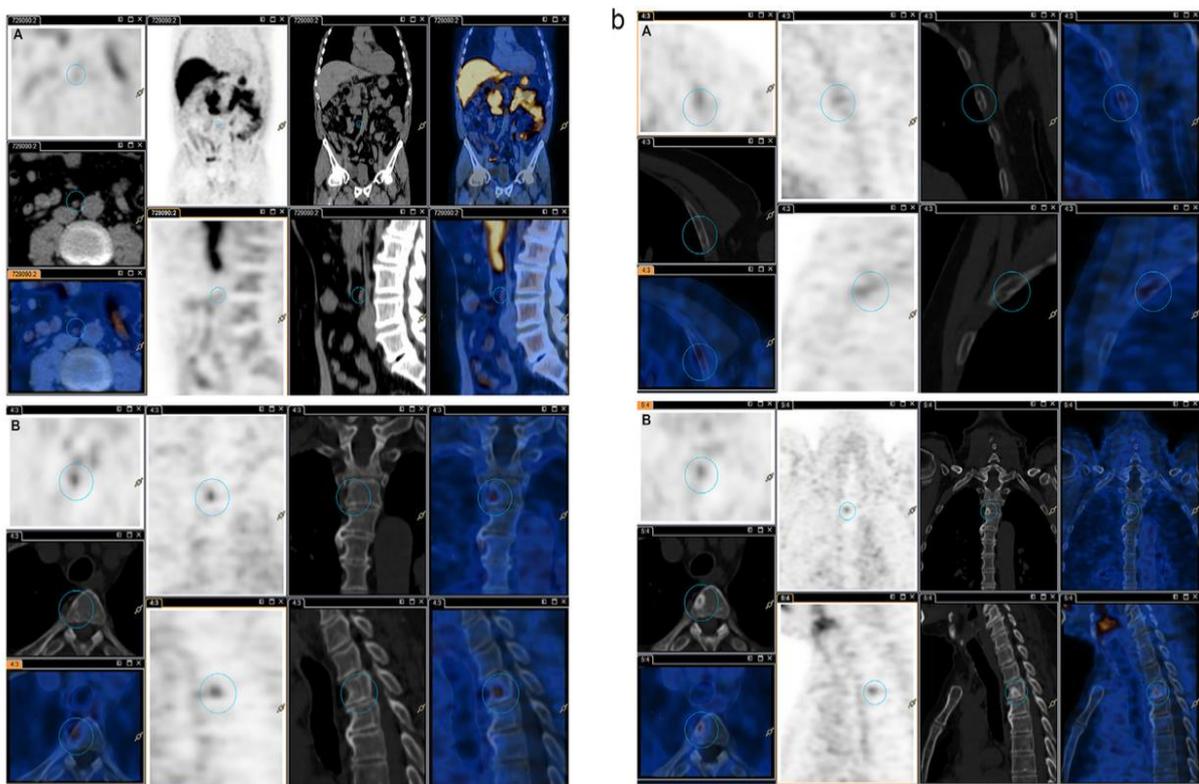
La TEP/TDM au PSMA-11 est performante pour la stratification du cancer de prostate à risque métastatique intermédiaire ou élevé. Maurer et al.(75)rapportent, chez 130 CP avant prostatectomie, une invasion ganglionnaire

dans 41 cas, mieux décelée par la TEP au PSMA-11 (sensibilité = 66 %, spécificité = 99 %) que par l'imagerie morphologique (sensibilité = 44 %, spécificité = 85 %). Dans une série de 21 patients avec le cancer de prostate à haut risque(251), l'exactitude pour déceler l'invasion des ganglions pelviens était de 95 % pour la TEP au PSMA-11 contre 80 % pour l'IRM et 75 % pour la TDM; pour l'invasion des ganglions non pelviens, de 100 % contre 75 % pour la TDM . Selon une méta-analyse de 7 études(76), sur un total de 273 de patients avec le cancer de prostate en stratification, un foyer locorégional a été détecté chez 203 patients (74 %). La sensibilité globale est de 70 % pour les lésions de la loge prostatique et 61 % pour les ganglions pelviens, pour une spécificité globale de 84% et 97% respectivement. Dans une étude rétrospective (252)chez 21 patients atteints d'un cancer de prostate considéré comme oligométastatique de novo avec au plus 3 métastases sur l'imagerie conventionnelle, la TEP/TDM au 68Ga-PSMA a amené à diminuer le stade à un cancer de prostate non métastatique dans 12 cas et à l'augmenter à un cancer de prostate polymétastatique dans 1 cas.

Un piège d'interprétation est la fixation du PSMA-11 par les plexus nerveux cœliaques, voire d'autres plexus nerveux, confirmée en immunohistochimie, qui pourraient être interprétés à tort comme des ganglions lymphatiques métastatiques(253). Dans les tissus anormaux, le PSMA n'est pas aussi spécifique du cancer de prostate que son nom l'indique et peut être surexprimé d'autres pathologies néoplasiques ou non. Par exemple, dans une cohorte(254)de 1889 patients atteints de cancer de prostate ayant bénéficié d'une TEP/TDM ou d'une TEP/IRM, 85 foyers pulmonaires de fixation du PSMA-11 ont été observés chez 45 patients ; ils correspondaient à une métastase du cancer de prostate pour 76 foyers, à un cancer primitif du poumon dans 7 cas et à de la tuberculose active

dans 2 cas, sans possibilité d'orienter le diagnostic grâce à l'intensité de fixation du PSMA-11.

Le PSMA-11 est également capable de mettre en évidence des sites de récurrence du cancer de prostate(**Figure5**). Selon une méta-analyse(255), incluant 9 études en restructuration, la TEP/TDM a été positive chez 799 des 983 patients (80 %).



**Figure 5: Cancer de la prostate (CP) en récurrence biologique oligométastatique, CP Gleason 8 traité initialement par PR avec curage ganglionnaire, suivie d'une radiothérapie de la loge prostatique**

*Récidive biologique avec concentration sérique du PSA à 1,6 ng/mL. La TEP/TDM à la FCH (Fig. 5A) ne montre qu'une fixation discrète (SUVmax = 2,1) par un ganglion lymphatique latéroaortique. La TEP/TDM au PSMA-11 montre un foyer du corps vertébral de Th3 (SUVmax = 3,2) (Fig. 5B) et un autre, plus discret, de la 3e côte gauche (SUVmax=2), mais pas de foyer correspondant au*

*ganglion lymphatique fixant la FCH. Devant cette récurrence oligométastatique, on décide de réaliser une radiothérapie stéréotaxique de ces lésions osseuses, précédée par un traitement antihormonal qui entraîne une baisse de la concentration sérique de PSA à 0,12 ng/mL, une baisse du SUVmax et un début de réossification des deux lésions sur la TEP/TDM PSMA-11 de contrôle (Fig. 4C). Cette observation illustre la sensibilité de la TEP/TDM au PSMA-11 pour localiser les récurrences biologiques du CP et permettre d'envisager la radiothérapie stéréotaxique des oligométastases.(227)*

Une étude prospective(256)comparative du PSMA-11 et de la FCH a inclus 38 patients atteints de cancer de prostate en récurrence biologique. La TEP a été positive avec les deux traceurs dans 11 cas, avec le PSMA seul dans 14 cas et avec la FCH seule dans 1 cas, qui s'est avéré faux-positif, et négative avec les deux traceurs chez 12 patients. Pour des concentrations sériques de PSA inférieures à 0,5 ng/mL, le taux de détection était de 50 % avec le PSMA-11 contre 13 % avec la FCH. Dans l'étude pilote française(257) sur 33 patients dont la TEP/TDM à la FCH n'était pas contributive, le taux de positivité de la TEP au PSMA-11 était de 76 % et le taux de changement de prise en charge du patient de 67 %. Dans une autre série de 223 patients atteints de cancer de prostate en récurrence, la TEP au PSMA-11 a induit un changement de prise en charge dans 60 % des cas(258), avec une diminution du taux de traitement systémique de 60 % à 34 %. Le traitement cible des métastases a permis une réponse complète à 6 mois dans 45 % des cas. Dans l'étude de Schwenck et al.(87)incluant 103 patients atteints de cancer de prostate en récurrence biologique et 20 de novo, 13 patients atteints de cancer de prostate considérés comme oligométastatiques au vu des résultats de la TEP/TDM à la 11C-choline ont été réévalués comme polymétastatiques au vu de la TEP/TDM au PSMA-11 qui montrait plus de 3 foyers évocateurs de métastases. En revanche, 3 patients oligométastatiques au vu de la TEP au PSMA-11 avaient plus de 3 foyers

évocateurs de métastases sur la TEP/TDM à la 11C-choline. La TEP/TDM a été concordante avec les deux radiopharmaceutiques chez 28 patients avec plus de 3 foyers probablement métastatiques et 35 patients atteints de cancer de prostate caractérisés comme oligométastatiques.

La TEP/TDM au PSMA-11 est également appropriée pour le suivi de la chimiothérapie par docétaxel du cancer de prostate résistant à la castration, montrant plus de lésions que la TDM en cas de progression, soit un potentiel pour caractériser l'oligoprogression(259). Le PSMA-11 est donc lui aussi utile pour la détection du cancer de prostate oligométastatique, que ce soit de novo, en récurrence ou en progression.

Des ligands du PSMA marqués au 18F sont proposés pour faciliter la pratique de la TEP en routine sur de grandes séries de patients.

Chez 9 patients(248) atteints de cancer de prostate avant hormonothérapie et 8 patients atteints d'un cancer de prostate résistant à la castration, la TEP/TDM au marqueur DCFBC a montré plus de lésions que l'imagerie conventionnelle ; mais, dans une autre étude sur 28 patients, la TEP/TDM a visualisé plus de foyers du squelette avec le FNa qu'avec le DCFBC(260).

Lors de la stratification initiale de 25 patients(261) atteints de cancer de prostate à haut risque mais considérés comme intraprostatiques, la TEP/TDM au DCFPyL a révélé des métastases ganglionnaires chez 7 patients et à distance chez 3 patients. TEP/TDM au DCFPyL et au PSMA-1007 pratiqué chez 12 à la stratification ont visualisé les lésions de façon identique(262).

En récurrence de cancer de prostate, une étude pilote(263) a comparé le DCFPyL et le PSMA-11 chez 14 patients. Tous les foyers suspects identifiés avec le PSMA-11 étaient aussi visibles avec le DCFPyL qui révélait des foyers supplémentaires chez 3 patients. Chez 68 patients atteints de cancer de prostate en récurrence biologique, la

TEP/TDM au DCFBC n'a été positive que dans 60 % des cas, alors qu'il ne s'agissait pas de récurrence occulte puisque 39 lésions étaient également visibles dans le champ de l'IRM multiparamétrique(264). Le taux de détection grâce au 18F-PSMA-1007 était de 95 % dans une série de 100 patients atteints de cancer de prostate en récurrence biologique(265) , révélant 67 foyers osseux, 107 foyers des ganglions lymphatiques et 2 foyers des tissus mous. Dans une étude multicentrique (266)du 18F-PSMA-1007 sur 204 patients en récurrence biologique , le taux de détection variait de 94 % pour une concentration sérique de PSA > 2 ng/mL à 62 % pour moins de 0,5 ng/mL ; des foyers ganglionnaires ont été détectés, pelviens chez 102 patients, rétropéritonéaux chez 49 patients et sus-diaphragmatiques chez 12 patients, des foyers du squelette chez 101 patients et viscéraux chez 9 patients. Un facteur de meilleure détection était un traitement par hormonothérapie dans les 6 mois précédant l'examen.

**Tableau 2: Comparaison entre les méthodes d'imagerie conventionnelles et de nouvelle génération dans le cadre de la maladie oligométastatique de prostate**

	<b>Méthode d'imagerie</b>	<b>Forces</b>	<b>Limites</b>
<b>Conventionnel</b>	TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec produit de contraste	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Permet l'imagerie du corps entier(267)</li> <li>&gt; Largement disponible et abordable(267)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Mauvaise sensibilité et spécificité pour la détection des métastases des ganglions lymphatiques (sensibilité &lt; 40 %)(72,268)</li> <li>&gt; Sous-optimal pour la détection des métastases osseuses.(267,268)</li> </ul>
	Scintigraphie osseuse au MDP-Tc99m	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Très bonne classification des maladies M1 vs M0(267)</li> <li>&gt; Méthode la plus largement utilisée pour détecter les métastases osseuses(267)</li> <li>&gt; Largement disponible et abordable(267,269)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Pas de détection des lésions métastatiques de la moelle osseuse(267)</li> </ul>
<b>Nouvelle génération</b>	L'IRM du corps entier	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Sensibilité et spécificité élevées (&gt;98 %)(132)</li> <li>&gt; Concordance inter-observateur élevée(267,270)</li> <li>&gt; Pas d'exposition aux rayonnements ionisants(271)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Long temps de balayage, variabilité inter-scanner, susceptibilité au mouvement et autres artefacts, coûts élevés(269)</li> <li>&gt; Pas largement utilisé à l'heure actuelle(132)</li> </ul>
	18F-fluorure de sodium TEP	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Attente assez courte entre injection et examen (45 à 60 min),</li> <li>&gt; Amélioration de la résolution des images TEP tomographiques et couplées au scanner sur l'ensemble du corps et la durée d'acquisition n'est pas longue,</li> <li>&gt; Meilleure absorption du FNa dans l'os cortical et l'absence d'interférence d'un traitement par bisphosphonates pour une radio exposition identique. (227)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; La détection est limitée aux métastases de l'os cortical(227)</li> </ul>
	18F-fluorocholine TEP/TDM	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Bonne spécificité (92–95 %) pour les métastases des ganglions lymphatiques(191,272)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Sensibilité modeste dans la détection des métastases des ganglions lymphatiques(49,2– 62 %)(132)</li> <li>&gt; Taux élevés de faux positifs avec les ganglions lymphatiques réactifs(132)</li> <li>&gt; Sensibilité réduite avec des valeurs de PSA faibles(133)</li> </ul>
	18F-fluciclovine TEP	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Aussi bon que la choline-TEP(274)</li> <li>&gt; Identifie à la fois les lésions osseuses et les tissus mous(275)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; La précision dépend des niveaux de PSA(276,277)</li> </ul>
	TEP/TDM au 68Ga-PSMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Taux de détection supérieurs par rapport aux autres traceurs TEP(278,279)</li> <li>&gt; Capable d'identifier de petites lésions avec des valeurs de PSA faibles(280,281)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Taux élevés de faux négatifs avec des valeurs de PSA faibles(282)</li> <li>&gt; Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer les résultats</li> </ul>

#### **IV. TRAITEMENT CANCER DE PROSTATE OLIGOMETASTATIQUE**

En absence de données robustes, d'études à haut niveau de preuve et de définitions non homogènes du stade oligométastatique dans la littérature, le traitement de la maladie oligométastatique reste aujourd'hui très controversé. Les deux théories principales du stade oligométastatique s'opposent d'ailleurs fortement sur le traitement à ce stade. Ainsi dans la théorie de Helman posant l'hypothèse d'une maladie métastatique en début d'évolution, un traitement local, ciblant la ou les métastases, pourrait améliorer la survie au long cours, voire entraîner une guérison. De plus, le traitement local permettrait de diminuer le volume tumoral et de réduire le risque d'apparition de clones génétiquement instables au sein de la métastase capable secondairement d'entraîner une diffusion métastatique plus rapide et agressive(273). Une telle approche pourrait aussi retarder l'utilisation de traitements systémiques et donc la survenue de leur toxicité. La théorie de la maladie systémique d'emblée favorise au contraire l'utilisation précoce des traitements systémiques et apporte peu d'intérêt au traitement ablatif des métastases. Aujourd'hui, en l'absence de données et de recommandations, le traitement de la maladie oligométastatique peut être considéré comme une approche orientée vers la qualité de vie, avec une stratégie personnalisée pour chaque patient en fonction de la balance bénéfices/risques et de sa perception de la maladie(274). Dans le cancer de la prostate oligométastatique, le traitement repose sur celui de la tumeur primitive, le traitement ablatif de la métastase et l'hormonothérapie, qui reste la pierre angulaire de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique même si dans cette indication le moment optimal de son introduction et la durée de traitement restent incertains(275,276).

### **A. Traitement de la tumeur primitive :**

Les données précliniques suggèrent que la tumeur primitive joue un rôle important dans le processus de métastase. Kaplan et al. font référence au rôle de la tumeur primitive comme source de cytokines qui activent les cellules progénitrices hématopoïétiques et endothéliales dans l'organe cible et préparent ainsi le lit métastatique ultérieur (théorie « graine et sol »).

Beaucoup ont émis l'hypothèse que le traitement de la tumeur primitive dans le cadre d'une maladie métastatique pourrait conduire à de meilleurs résultats cliniques en raison de la cytoréduction, de la réduction de l'ensemencement de nouvelles métastases et de la stimulation d'une réponse immunitaire anti-tumorale. En effet, certaines études prospectives(277,278) sur divers sites de la maladie ont rapporté de meilleurs résultats avec le traitement de la tumeur primitive bien que cela reste controversé, il n'est pas encore connu si le bénéfice s'agit d'un véritable impact du traitement local ou en raison de déséquilibres entre les groupes de traitement. Outre les informations manquantes, les facteurs de confusion potentiels incluent l'âge ; comorbidité ; statut de performance ; traitements secondaires ; le site, le nombre et le volume des métastases ; antigène prostatique spécifique initial et post-ADT ; score de Gleason ; et le calendrier et les dosages pour le traitement systémique(279,280).

Dans le domaine du cancer de la prostate, il existe de plus en plus de données prospectives pour soutenir la radiothérapie dirigée sur la prostate (RT) chez des patients soigneusement sélectionnés atteints d'une maladie métastatique. Les essais HORRAD et Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE)(281) ont établi un bénéfice de survie pour la RT dirigée sur la prostate chez les patients atteints d'une maladie métastatique de faible volume. HORRAD était un essai randomisé de phase III

portant sur l'ajout d'une RT dirigée sur la prostate à une thérapie de privation androgénique (ADT) à vie chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué avec des métastases osseuses. Les patients ont reçu 70 Gy en 35 fractions quotidiennes ou 57,76 Gy en 19 fractions 3 fois par semaine à la prostate. Il n'y avait aucune différence de survie globale pour l'ensemble de la cohorte ; cependant, une analyse de sous-groupe non planifiée a suggéré un bénéfice potentiel chez les patients présentant 4 lésions osseuses ou moins, bien que cela n'ait pas atteint la signification (HR 0,68, IC à 95 % 0,42-1,10).

ST AMPEDE(282)est un essai randomisé de phase III à plusieurs bras qui a étudié le rôle de la RT dans la prostate chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique nouvellement diagnostiqué et recevant une ADT à vie. Les patients pouvaient recevoir soit 36 Gy en 6 fractions hebdomadaires, ou 55 Gy en 20 fractions quotidiennes. Les champs de rayonnement n'incluaient pas les ganglions pelviens ou les sites métastatiques. La RT dirigée sur la prostate a été bien tolérée avec seulement 5 % d'entre eux ayant eu une radiotoxicité aiguë de grade 3-4. Bien qu'aucun bénéfice de la survie globale n'ait été observé dans l'ensemble de la population, une analyse de sous-groupes prédéfinis de patients atteints d'une maladie de faible volume a montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale à 3 ans de 73 % à 81 %. La maladie à volume élevé était définie comme 4 métastases osseuses ou plus avec 1 ou plus à l'extérieur des corps vertébraux ou du bassin, ou des métastases viscérales ; tous les autres patients ont été considérés comme ayant une maladie de faible volume. La méta-analyse STOPCAP (Systemic Treatment Options for Prostate Cancer)(283)des 2 essais précédents a reclassé les patients ST AMPEDE en faible ou fort volume en utilisant la définition HORRAD de 4 lésions osseuses ou moins,

les patients à faible volume présentent un bénéfice de survie statistiquement significatif, la RT améliore le taux de survie à 3 ans de 70 % à 77 %.

D'autres essais en cours tels que Patients With Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (PEACE-1), Impact of Radical Prostatectomy as Primary Treatment in Patients With Prostate Cancer With Limited Bone Metastases (G-RAMMP), Testing Radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastases to the bone (TRoMbone), STAMPEDE bras M et SWOG 1802 clarifieront davantage le rôle de la thérapie dirigée sur la prostate, y compris la chirurgie, à l'ère de la thérapie systémique moderne pour le cancer de la prostate métastatique(284).

### **1. Radiothérapie versus chirurgie dans le traitement de la tumeur primitive**

Plusieurs études rétrospectives basées sur la base de données American Surveillance, Epidemiology and End Results et la National Cancer Data Base ont montré un bénéfice de survie avec un traitement local en association avec une thérapie de privation androgénique (ADT) pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo(279).

Au cours de la Conférence de consensus sur le cancer avancé de la prostate de 2019, un consensus a été atteint concernant l'administration d'un traitement local par radiothérapie (RT) à la prostate pour la majorité des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible nouvellement diagnostiqué, de faible volume. Quelque 84 % des panélistes ont voté pour la RT de la prostate et 16 % ont voté pour la prostatectomie(218). La question dans le débat actuel est de savoir quelle est la thérapie locale optimale, RT ou la prostatectomie radicale. Pour la RT, les résultats de deux essais prospectifs randomisés ont été publiés, HORRAD et STAMPEDE bras H(281,282). L'essai HORRAD a été mené sur 432

patients atteints d'un cancer de la prostate de novo avec des métastases osseuses. Les patients ont été randomisés pour ADT avec ou sans RT à la prostate. Pour l'ensemble de la cohorte, la survie globale (SG) ne différait pas significativement entre les bras (médiane 45 vs 43 mois). Cependant, il y avait une tendance vers une meilleure SG pour les patients avec cinq lésions ou moins traités par RT. Dans le bras H du STAMPEDE, 2061 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo ont été randomisés pour recevoir l'ADT avec ou sans RT. Aucune différence sur le critère d'évaluation principal de la SG à 3 ans n'a été trouvée (62 % contre 65 %). Cependant, dans l'analyse prédéfinie du groupe de patients présentant une faible charge métastatique, la RT a amélioré la SG à 3 ans (81 % contre 73 %). Une méta-analyse des deux essais a été réalisée par les STOPCAP M1 Radiotherapy Collaborators qui a montré une amélioration de 7 % de la survie à 3 ans pour les hommes ayant moins de cinq métastases osseuses(283). Dans l'essai HORRAD, la RT locale a eu des effets secondaires relativement légers et les symptômes urinaires ont disparu après 12 mois. Pour certains patients (22 %), les symptômes intestinaux sont restés à 2 ans. La qualité de vie globale ne s'est jamais détériorée. De plus, la RT a été bien tolérée dans l'essai STAMPEDE, 4 à 5 % des patients ayant subi des événements indésirables de grade 3 ou 4 pendant ou après la RT (282). Au total, cela a abouti à une forte recommandation dans les lignes directrices de l'Association européenne d'urologie sur le cancer de la prostate de 2021 pour proposer l'ADT combinée à la RT de la prostate aux patients dont la première présentation est une maladie métastatique de faible volume.

Les données de l'essai PEACE-1 (NCT01957436) fourniront des informations supplémentaires sur le rôle de la RT. PEACE-1 est un essai de phase 3 avec un plan factorielle 2×2 de l'acétate d'abiratérone plus prednisone et/ou RT

locale pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo hormono-sensible. Tous les patients reçoivent une ADT continue comme une norme de soins avec ou sans docétaxel. Bien que les premières données de l'essai PEACE-1 aient été présentées lors des réunions 2021 de l'American Society for Clinical Oncology et de l'European Society for Medical Oncology, aucune conclusion pertinente pour le débat actuel ne peut encore être tirée.

À ce jour, il n'y a pas de données matures provenant d'essais randomisés de phase 3 disponibles concernant la valeur de la prostatectomie dans le cancer de la prostate oligométastatique de novo. Par conséquent, la prostatectomie radicale ne devrait pas être proposée en dehors d'un essai clinique. Théoriquement, la morbidité associée au traitement chirurgical pourrait avoir un effet négatif sur le système immunitaire et sur le contrôle du cancer(285). Les résultats des essais G-RAMMP, TRoMbone et SWOG 1802 sont attendus avec impatience. Dans l'essai G-RAMMP (NCT02454543), l'effet de la prostatectomie radicale avec lymphadénectomie étendue chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique osseux limité est en cours d'évaluation.

L'essai TRoMbone (ISRCTN 15704862) compare le traitement standard (ADT ± d'autres thérapies systémiques) avec la prostatectomie radicale incluant la lymphadénectomie pelvienne étendue plus le traitement standard.

L'essai SWOG 1802 (NCT01751438) est un essai prospectif randomisé de phase 2 en cours comparant le meilleur traitement systémique avec ou sans RT ou chirurgie de la tumeur primaire dans le cancer de la prostate M1.

Le mécanisme d'action qui puisse expliquer l'effet sur les lésions distantes en dehors du champ de traitement de la RT dit effet abscopal pourrait être l'activation du système immunitaire.

De multiples mécanismes d'action de la RT ont été décrits, tels que la libération d'antigènes tumoraux après des dommages aux cellules tumorales, ce qui conduit à l'activation/maturation des cellules dendritiques et des cellules présentatrices d'antigène, entraînant une modulation du microenvironnement tumoral(286). Théoriquement, l'ajout de l'immunothérapie à la RT locale peut encore renforcer cet effet pour produire une réponse immunitaire anti tumorale thérapeutiquement efficace, même dans le cancer métastatique(286).

Dudzinski et al.(287)ont utilisé leur modèle murin syngénique Myc-CaP et ils ont implanté deux tumeurs chez chaque souris FVB castrée d'un groupe expérimental. Des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 ont été donnés et une tumeur par souris a été irradiée avec 20 Gy en deux fractions. La tumeur non irradiée a répondu de manière similaire à la tumeur irradiée chez la même souris, ce qui suggère l'existence d'un effet abscopal. Une augmentation significative de la survie médiane a été constatée pour les souris traitées avec des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire PD-1 ou PD-L1 combinés à la RT par rapport à l'immunothérapie seule.

Une preuve de principe de l'effet immunomodulateur de la RT est l'essai de phase 3 CA184-043, qui a évalué la RT sur les métastases osseuses (et non sur la tumeur primaire) suivie d'ipilimumab (qui se lie au CTLA-4inhibiteur et améliore par conséquent l'immunité antitumorale) ou un placebo chez 799 hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui avaient reçu du docétaxel. Dans l'analyse initiale, la SG médiane était de 11,2 mois avec l'ipilimumab et de 10,0 mois avec le placebo (risque relatif 0,85, intervalle de confiance à 95 % 0,72–1,00 ;  $p = 0,053$ ). Cependant, l'analyse à long terme pré-planifiée a révélé un avantage significatif de la SG dans le groupe ipilimumab plus RT(288).

En conclusion, lorsqu'un traitement local de la prostate est indiqué dans le cancer de la prostate oligométastatique de novo, la RT devrait être le traitement préféré à la prostatectomie radicale en raison de son efficacité prouvée dans des essais cliniques randomisés, de son faible profil de toxicité et de ses effets immunomodulateurs potentiels.

### **B. Traitement local des métastases**

En plus de la thérapie locale, la thérapie dirigée sur les métastases est actuellement également un sujet de débat. Outre le traitement des symptômes locaux, la justification du traitement locale des métastases est basée sur les découvertes de Gundem et al.(289), qui ont découvert que non seulement la tumeur primitive mais aussi des métastases distinctes peuvent être la source de nouvelles métastases.

Le traitement local des métastases est administré dans le but d'enlever les lésions, il peut prendre diverses formes ; l'ablation par radiofréquence (RFA), la cryothérapie, la chirurgie en particulier le curage ganglionnaire de rattrapage et la SBRT.

La plupart des preuves affirment l'utilisation de la SBRT dans le traitement des oligométastases du cancer de la prostate. En outre, la SBRT présente de nombreux avantages par rapport à la chirurgie et à d'autres modalités ablatives invasives, notamment l'absence de besoin d'anesthésie, plus de lésions sont accessibles à la SBRT, moins d'effets secondaires et potentiellement plus rentable.

Tout récemment, les données de l'essai ORIOLE(166)ont évalué l'effet de la thérapie dirigée sur les métastases dans les cancers de prostate oligométastatiques récurrents après un traitement définitif préalable de la tumeur primitive par chirurgie ou radiothérapie. Cinquante-quatre hommes avec 3 métastases extracrâniennes ou moins ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir

une radiothérapie ablative stéréotaxique (SABR) par rapport à l'observation. Ils ont démontré un bon contrôle local des métastases traitées ainsi qu'une amélioration de la survie sans progression médiane [non atteinte vs 5,8 mois (groupe contrôle), HR 0,30, P=0,002]. De plus, la SABR de toutes les lésions avides de PSMA-PET/CT a diminué le risque de nouvelles lésions à 6 mois de 63 % à 16 % (P = 0,006), bien qu'il s'agisse d'un résultat observationnel car seules les métastases visibles à l'imagerie conventionnelle ont été traitées(166). Ces résultats corroborent les conclusions d'Ost et al.(290)qui ont randomisé des patients avec le cancer de prostate oligométastatique (OMPC) récurrent avec trois métastases ou moins sur choline PET/CT et une augmentation de la survie a été montré sans hormonothérapie de 13 à 21 mois dans le groupe bénéficiant d'un traitement local des métastases avec un effet plus fort chez les patients avec un temps de doublement rapide du PSA inférieur à 3 mois(HR 0,38, P = 0,06).

Le curage ganglionnaire de rattrapage pour le cancer ganglionnaire récidivant de la prostate après la prostatectomie radicale représente également un traitement local des métastases spécifiques et une alternative thérapeutique pour l'OMPC avec l'avantage d'un éventuel report du traitement systémique. Dans la plus grande série de patients qui ont subi le curage ganglionnaire de rattrapage, seuls 25 % des hommes ont développé une récurrence clinique dans l'année suivant le curage ganglionnaire de rattrapage. Fossati et al.(291)ont développé un nouvel outil de stratification du risque pour prédire le bénéfice du curage ganglionnaire de rattrapage chez les patients présentant une récurrence ganglionnaire, qui comprend le grade de Gleason, le temps écoulé entre la prostatectomie radicale et la récurrence biochimique, le nombre et le site des métastases ganglionnaires, l'hormonothérapie au moment de l'imagerie et le niveau de PSA au curage ganglionnaire de rattrapage. Porrès et al.(292)ont démontré que la majorité des

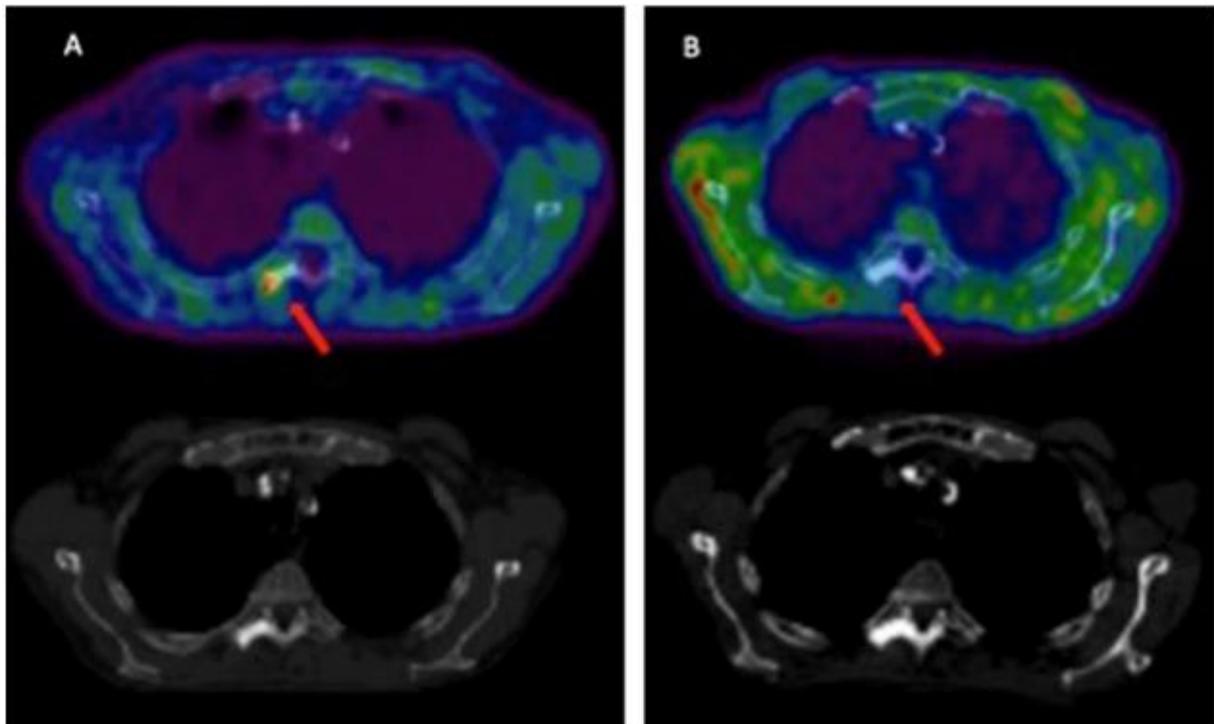
patients (62,2 %) restaient sans hormonothérapie à un suivi médian de 21 mois, ce qui entraînait un bénéfice possible du report de l'hormonothérapie avec moins d'effets indésirables et éventuellement un statut de résistance à la castration reporté pour des patients bien sélectionnés.

De même, plusieurs études sont en cours qui sont destinées à traiter la question de l'exigence du traitement local des métastases dans le cancer de prostate métastatique hormono-sensible de novo. À présent, le traitement local des métastases ne devrait pas être proposé aux patients atteints du cancer de prostate métastatique en tant que traitement standard, sauf dans des contextes expérimentaux.

### **1. La radiothérapie stéréotaxique des oligométastases**

De nombreuses données, essentiellement rétrospectives ou prospectives mono-bras ont été publiées, rapportant un excellent taux de contrôle local des métastases traitées, compris entre 82 et 100 %. L'augmentation de la dose biologique effective délivrée à la métastase, et la délivrance de forte dose par fraction semblent améliorer le contrôle local.

La **figure 6** illustre un cas de réponse complète après stéréotaxie. Par ailleurs, en raison de l'excellente conformation de dose permise par la stéréotaxie et de la précision avec laquelle sont délivrés les rayonnements ionisants, très peu d'effets secondaires sévères sont rapportés dans ces études(293).



**Figure 6 :Tomographie par émission de positrons à la 18F-Choline couplée à une tomodensitométrie pour une métastase unique du processus transverse droit de T4**

*Examen de référence avant traitement (A) et 18 mois après une radiothérapie stéréotaxique (B) à la dose de 27Gy délivrés en 3 fractions de 9Gy (dose équivalente de 60Gy selon un fractionnement standard de 2Gy par fraction). Le contrôle à 18 mois montre la disparition de la fixation osseuse témoignant d'une réponse complète, malgré la persistance d'un remaniement osseux se traduisant sur le scanner par une ostéocondensation.(294)*

*a)Cancers de prostate oligométastatique synchrones sensible à la castration*

Très peu de données évaluant l'intérêt d'une radiothérapie des oligométastases sont disponibles. Une étude(295)a évalué rétrospectivement les résultats cliniques de patients atteints d'un cancer de la prostate oligométastatique diagnostiqué de manière synchrone et traités par radiothérapie externe pour la prostate et toutes les lésions métastatiques ( $\leq 3$  lésions) à l'hôpital universitaire de

Kyoto entre janvier 2004 et avril 2019. La dose prescrite était essentiellement  $\geq 70$  Gy pour la prostate avec ou sans irradiation pelvienne complète, et  $\geq 45$  Gy pour les lésions métastatiques. Les résultats cliniques ont été comparés à une cohorte contemporaine de 55 patients atteints d'un cancer de la prostate oligométastatique synchrone traités avec le traitement standard. Au total, 16 patients consécutifs atteints d'un cancer de la prostate oligométastatique synchrone ont été analysés. La période médiane de suivi était de 7,4 ans. La survie globale à 8 ans, la survie spécifique du cancer de prostate, la survie sans récurrence biochimique, l'absence d'échec clinique et le taux d'absence de la résistance à la castration étaient de 64,8 %, 71,3 %, 38,5 %, 47,3 % et 67,3 %, respectivement. Aucune toxicité tardive radio-induite de grade 3 ou plus ne s'est produite. Les patients avec un traitement ciblant la prostate associé à un traitement local des métastases avaient un taux de l'absence de l'évolution vers la résistance à la castration significativement plus élevé que ceux sans traitement ciblant la prostate plus un traitement dirigé contre les métastases ( $P = 0,00741$ ). Selon ces résultats, un traitement ciblant la prostate associé à une thérapie dirigée sur les métastases par radiothérapie externe peut entraîner des résultats favorables à long terme sans maladie et de survie avec des morbidités acceptables chez les patients atteints d'un cancer de la prostate oligométastatique synchrone.

Dans une étude rétrospective(296), Tsumura et al. ont rapporté le devenir de 40 patients atteints d'un cancer de prostate oligométastatique (métastase osseuse ou ganglionnaire) traités par radio-curiethérapie prostatique, hormonothérapie poursuivie 36 mois après la radiothérapie, associée ou non à une radiothérapie conformationnelle 3D des métastases à la dose de 30 à 50Gy. La survie médiane sans résistance à la castration des patients bénéficiant d'un traitement des métastases (n =18) n'était pas atteinte au terme du suivi :(C'est que plus de la

moitié des patients sont toujours vivants. Par conséquent, l'étude n'a pas encore atteint le point où la moitié des participants sont décédés.), contre seulement 47 mois pour les patients n'ayant pas de traitement des métastases (n =22) (HR : 0,319, IC95 % : 0,116-0,877). Les patients bénéficiant d'un traitement des métastases avaient une probabilité plus importante d'obtenir un taux de PSA indosable après traitement (88,8 % versus 54,5 %, p =0,0354).

Une autre étude(297)s'est intéressée au traitement multimodal séquentiel chez des patients atteints d'un cancer de prostate métastatique. Dans cette étude, vingt patients ayant jusque 10 métastases osseuses et/ou ganglionnaires lombos-aortiques ont bénéficié d'une hormonothérapie première puis d'une prostatectomie avec curage ganglionnaire±rétropéritonéal, et d'une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des localisations osseuses. Après la première séquence thérapeutique d'hormonothérapie, seulement 25 % des patients ont obtenu un PSA indosable. Le PSA était indosable chez 75 % des patients après chirurgie et chez 95 % des patients après chirurgie et radiothérapie, suggérant qu'un traitement multimodal de la lésion primitive et des localisations secondaires améliore le contrôle de la maladie métastatique.

Ces résultats semblent prometteurs. L'association d'un traitement focal de la lésion primitive et des localisations secondaires pourrait améliorer le pronostic des patients atteints d'un cancer de prostate oligométastatique synchrone. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces données.

Une étude de phase 2 mono-bras(298)menée chez des patients atteints d'un cancer de prostate oligométastatique de novo traités par prostatectomie radicale ± radiothérapie adjuvante de loge, hormonothérapie courte et radiothérapie stéréotaxique des métastases est actuellement en cours d'inclusion et devrait étayer ces résultats [NCT03298087].

*b)Cancers de prostate oligométastatiques métachrones  
sensibles à la castration*

La situation de cancer de prostate oligométastatique métachrone est la plus étudiée. De nombreuses études rétrospectives ont été publiées à ce sujet, rapportant des données de populations hétérogènes traitées par radiothérapie stéréotaxique. Dans ces études, les sites métastatiques concernaient essentiellement des adénopathies et métastases osseuses, les schémas de doses et fractionnements utilisés étaient très variables, et les patients recevaient ou non une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie. La survie sans progression était de 30 à 54 % à 2 ans(299–304). Le délai médian avant instauration d'une hormonothérapie pour évolutivité tumorale était de 28 à 39,7 mois(299,305).

Dans l'essai prospectif POPSTAR, Siva a traité par radiothérapie stéréotaxique 33 patients pour 50 oligométastases métachrones d'un cancer de prostate(302). Vingt-sept patients étaient en situation d'hormonosensibilité et 22 d'entre eux recevaient une radiothérapie seule. Six patients étaient traités en situation de résistance à la castration. Une diminution du taux de PSA a été observée chez 79 % des patients hormonosensibles, et une réponse biochimique complète chez 27 % des patients hormonosensibles. Le taux de contrôle local à 1 et 2 ans étaient respectivement de 97 % et 93 % et le taux de survie sans progression à distance des lésions traitées par radiothérapie étaient de 58 % à 1 an et 39 % à 2 ans de la stéréotaxie. Parmi les 22 patients hormonosensibles ne recevant pas d'hormonothérapie, 48 % d'entre eux n'ont pas nécessité l'instauration d'un traitement hormonal 2 ans après la radiothérapie.

Un autre essai prospectif de phase II mené chez 199 patients oligométastatiques traités par stéréotaxie, dont 152 ne bénéficiaient pas d'hormonothérapie, a montré qu'une réponse biologique était obtenue dans 75 %

des cas ; le délai médian avant escalade thérapeutique était de 27,1 mois. Les raisons d'une escalade thérapeutique étaient une augmentation du PSA, une récurrence dans le champ d'irradiation ou une récurrence multimétastatique.

Deux essais de phase II randomisés précisent l'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique des oligométastases. L'essai STOMP a inclus 62 patients atteints d'un cancer de prostate oligométastatique ( $\leq 3$  métastases) hormonosensible confirmé par une TEP-choline. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit un traitement focal des oligométastases (métastasectomie ou radiothérapie stéréotaxique), soit une simple surveillance. Le délai avant instauration d'une hormonothérapie était de 21 mois dans le bras expérimental et seulement de 13 mois dans le bras surveillance (HR : 0,60, IC80 % : 0,40-0,90,  $p = 0,11$ ). Une décroissance du PSA était observée chez 74 % des patients du bras expérimental et 45 % des patients du bras contrôle, et les délais médians avant progression biochimique étaient respectivement de 10 et 6 mois (HR : 0,53, IC80 % : 0,37-0,77,  $p = 0,03$ )(46).

Les résultats de l'essai ORIOLE ont récemment été rapportés lors du 61<sup>e</sup> congrès annuel de l'ASTRO(306). Cinquante-quatre patients atteints d'un cancer de prostate hormonosensible en récurrence oligométastatique ( $\leq 3$  métastases) ont été inclus selon une randomisation 2/1. Les patients recevaient soit une radiothérapie stéréotaxique des sites métastatiques, soit une simple surveillance. Aucun patient ne recevait de traitement hormonal. À 6 mois, 19 % des patients ont présenté une progression dans le groupe expérimental versus 61 % dans le bras observation ( $p = 0,005$ ). La survie sans progression médiane n'était pas atteinte au terme du suivi dans le bras expérimental, contre seulement 5,8 mois dans le bras contrôle (HR : 0,3, IC95 % : 0,11-0,81,  $p = 0,0023$ ). Une étude radiologique ancillaire menée chez les patients du bras expérimental a démontré que la survenue de nouvelle

métastase à 6 mois était plus fréquente chez les patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement focal de toutes les métastases documentées sur un TEP-PSMA pré thérapeutique, comparativement aux patients dont toutes les métastases ont été irradiées (respectivement 63 % de récurrence à 6 mois versus 16 %). Ceci souligne l'importance de disposer d'un bilan d'extension initial rigoureux afin de mieux sélectionner les patients oligométastatiques et de proposer un traitement de l'ensemble de la charge tumorale détectable. Aucun effet secondaire de grade 3 ou 4 n'a été rapporté dans ces deux essais.

L'ensemble de ces données montre que, chez certains patients sélectionnés, la radiothérapie des oligométastases peut modifier l'histoire naturelle de la maladie, permettant ainsi une rémission prolongée et autorisant de retarder l'instauration d'un traitement systémique.

#### *c) Cancers de prostate oligométastatiques résistants à la castration*

En situation de récurrence biochimique non métastatique après traitement radical d'un cancer de prostate, une suppression androgénique est fréquemment proposée. Lors de la survenue d'une résistance à la castration, il n'est pas rare de mettre en évidence une évolution oligométastatique à l'occasion d'un bilan d'extension.

Triggiani et al. ont rapporté les données de 86 patients traités par radiothérapie stéréotaxique à dose ablative pour 117 oligométastases apparues sous hormonothérapie efficace d'un cancer de prostate. Les patients n'ont bénéficié ni d'une hormonothérapie de seconde génération, ni de chimiothérapie pour leur progression. Après radiothérapie, la survie sans nouvelle métastase médiane était de 12,3 mois. La survie sans modification du traitement systémique médiane était de 21,8 mois(307).

Une autre étude rétrospective a rapporté le devenir de 66 patients traités pour un cancer de prostate oligométastatique par radiothérapie stéréotaxique, dont 50 d'entre eux (76 %) étaient résistants à la castration. À 2 ans de la radiothérapie, le taux de contrôle des métastases, la survie sans progression biologique, la survie sans progression et la survie globale étaient respectivement de 82 %, 54 %, 45 % et 83 % (308).

Les résultats de ces études supposent que la réalisation d'un traitement focal par radiothérapie stéréotaxique en cas de progression oligométastatique en situation de résistance à la castration permet d'obtenir un contrôle local satisfaisant des lésions traitées et pourrait également retarder la progression de la maladie et donc l'instauration d'une nouvelle ligne systémique. Cette stratégie de traitement focal pourrait donc être justifiée dans un souci d'épargne thérapeutique.

#### *d) Cancers de prostate en oligoprogression résistants à la castration*

Par analogie à la maladie oligométastatique, l'oligoprogression peut être définie comme l'apparition ou la progression de métastases en nombre limité (typiquement 3 métastases évolutives au maximum) au cours d'une ligne de traitement systémique, alors que les autres lésions métastatiques restent contrôlées (309). Cette évolution dissociée traduit l'émergence de clones tumoraux résistants au traitement systémique et donc une hétérogénéité des populations tumorales. Le « Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3) » établi que le traitement en cours peut être poursuivi en cas de progression limitée et en contrôlant localement les cibles évolutives (310). Ainsi, certains patients traités par hormonothérapie de seconde génération pour un cancer de prostate métastatique résistant à la castration peuvent présenter une oligoprogression, ne justifiant pas un changement de ligne systémique. Plusieurs séries rétrospectives

apportent des informations dans cette situation. Dans une étude rétrospective, Berghen et al. ont étudié le devenir de 30 patients atteints d'un cancer de prostate résistant à la castration en oligoprogression (progression métastatique ou récidive locale) bénéficiant d'un traitement focal (radiothérapie ou chirurgie) pour 45 lésions évolutives. Après traitement focal, la SSP médiane était de 10 mois et le délai médian avant instauration d'une nouvelle ligne thérapeutique était de 16 mois(309). Valeriani et al. rapportent les données de 29 patients traités par radiothérapie pour 37 métastases oligoprogressives d'un cancer de prostate résistant à la castration sous abiratérone ou enzalutamide. L'hormonothérapie de seconde génération était poursuivie de façon inchangée après la radiothérapie. Deux tiers des patients étaient traités au cours de la première ligne de traitement après survenue de la résistance à la castration. La durée médiane de maintien de l'hormonothérapie de seconde génération après radiothérapie était de 4,6 mois. Après instauration de l'hormonothérapie de seconde génération, la SSP médiane était de 18,4 mois. Une radiothérapie focale de l'oligoprogression réalisée >6 mois après l'instauration de l'hormonothérapie de seconde génération était statistiquement associée à une meilleur SSP. La SG médiane après radiothérapie était de 46,6 mois(311).

De façon similaire, Detti et al. ont étudié rétrospectivement le devenir de 32 patients métastatiques résistants à la castration sous abiratérone, et ayant bénéficié au cours de la ligne d'hormonothérapie d'une radiothérapie soit pour oligométastases, soit à visée palliative. Deux tiers des patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie avant instauration de l'abiratérone. Le taux de contrôle après radiothérapie était de 67 %. La durée médiane du traitement par abiratérone était de 5,9 mois avant radiothérapie et 7,2 mois après radiothérapie. La SSP et la SG médianes après radiothérapie étaient respectivement de 9,6 et 16,9 mois(312).

Ces données, bien que rétrospectives et donc de faible niveau de preuve, sont en faveur de la réalisation d'un traitement focal des lésions évolutives en situation de cancer de prostate résistant à la castration oligoprogressif et du maintien de la ligne thérapeutique en cours. Cette stratégie, déjà approuvée chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avec mutation « driver » en oligoprogression sous thérapie ciblée(313), pourrait permettre de maintenir le traitement systémique en cours et ainsi de retarder l'instauration de la ligne ultérieure, consistant le plus souvent en une chimiothérapie, traitement qui pourrait altérer la qualité de vie des patients.

### **C.Traitement systémique :**

Bien que la privation androgénique (ADT) demeure le pilier du traitement du cancer de la prostate métastatique, la durée optimale du traitement systémique dans le contexte oligométastatique est inconnu. Les patients atteints d'une maladie métastatique étendue reçoivent généralement une ADT à vie. À l'inverse, il est recommandé aux patients atteints d'une maladie localisée à haut risque traités par RT de recevoir jusqu'à 3 ans d'ADT à long terme(314,315). Vraisemblablement, tout comme la charge tumorale oligométastatique se situe entre ces deux états, il en va de même pour la durée optimale de l'ADT. Le choix optimal du traitement systémique est également inconnu, mais comprend probablement l'ajout d'un deuxième agent à l'ADT.

Pour un contrôle optimal de la maladie, les données suggèrent que la thérapie systémique et la thérapie ciblée des métastases, ainsi que le traitement de la prostate, devraient être incorporés dans le traitement des patients oligométastatiques. Cependant, la durée optimale de l'ADT et temps d'introduction de la thérapie systémique et locale reste inconnue.

## 1. Combinaison à base d'ADT : un nouveau standard

La thérapie de privation androgénique (ADT) a représenté le traitement standard pour le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (mHSPC) pendant environ 50 ans(276). Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont montré une amélioration significative de la survie pour les thérapies combinées à base d'ADT, par exemple, avec le docétaxel ou de nouveaux agents ciblant les récepteurs androgènes (ARTA).

Les essais randomisés de phase 3 CHAARTED(316), GETUG-AFU 15(317), et STAMPEDE(318) ont étudié l'effet de l'ajout de docétaxel à l'ADT. L'effet s'est avéré le plus évident chez les hommes atteints d'une maladie métastatique de novo à volume élevé dans les deux premiers essais, tandis qu'une analyse post-hoc des collaborateurs de STAMPEDE a révélé un bénéfice équivalent quelle que soit la charge métastatique. Une récente revue systématique et méta-analyse sur le bénéfice du docétaxel incluant CHAARTED, STAMPEDE bras C et l'essai GETUG a montré une amélioration de la survie avec un HR de 0,77 et une amélioration absolue de la survie à 4 ans de 9%(317,319–321). De plus, les autres paramètres cliniques, la survie sans progression [HR 0,62 (CHAARTED)] et le temps jusqu'à la résistance à la castration [HR 0,61 (CHAARTED)] ont été significativement améliorés par l'ajout de docétaxel(321).

L'essai LATITUDE(322) et le bras G de STAMPEDE(323) ont étudié l'effet de l'ajout d'acétate d'abiratéronne à l'ADT dans le mHSPC. LATITUDE n'incluait que les mHSPC à haut risque, tandis que STAMPEDE étudiait également les patients atteints d'une maladie de faible volume, d'une maladie localisée à haut risque et les patients présentant une récurrence ganglionnaire après une prostatectomie radicale. Les deux essais ont observé une amélioration significative de la SG avec un HR de 0,62 [LATITUDE(324)] et 0,61

[STAMPEDE, sous-groupe métastatique(325)]. Une analyse post-hoc de STAMPEDE a montré une amélioration significative de la SG et de la survie sans échec (FFS) pour les patients atteints de mHSPC à faible risque recevant ADT + abiratérone par rapport à ADT seul avec des rapports de risque (HR) pour la SG et la FFS de 0,66 et 0,24, respectivement(326). Ils ont également montré une amélioration de la survie de 6 % (83 % contre 77 %) à trois ans par rapport à l'ADT seul dans la maladie de faible volume selon les critères CHARTED (HR 0,64)(321,326). Comme pour les résultats sur le docétaxel, tous les objectifs secondaires (PFS, délai jusqu'à progression radiographique, délai jusqu'à la douleur, délai jusqu'à la chimiothérapie) ont favorisé l'association avec l'abiratérone.

De nouveaux antagonistes des récepteurs aux androgènes (AR) ont été évalués dans trois grands essais contrôlés randomisés : ENZAMET(327), ARCHES(328)et TITAN(329). Enzalutamide et apalutamide a amélioré de manière significative la SG et la SSP radiographique alors que tous les essais présentaient un nombre suffisant de maladies de faible volume. De plus, les patients ayant un traitement local antérieur et une maladie récurrente représentaient 25 %, 40 % et 16 % dans ARCHES, ENZAMET et TITAN. Le taux de survie à 3 ans a augmenté de 8 % (80 % contre 72 %) pour le bras enzalutamide (HR pour OS 0,67) et de 10 % pour le taux de survie à 2 ans pour le groupe apalutamide (HR pour OS 0,67) par rapport au traitement standard(327,330).En choisissant la survie sans progression radiographique comme critère principal dans ARCHES(331), le suivi médian était plus court par rapport à ENZAMET(327)(19 vs 34 mois), ce qui doit être pris en compte lors de la comparaison des deux essais. Une différence pertinente entre TITAN et les autres essais contrôlés randomisés était que les critères d'inclusion des patients

consistaient en au moins une lésion métastatique à la scintigraphie osseuse sans tenir compte de la propagation viscérale ou nodale. Il est important de noter que tous les essais susmentionnés incluaient principalement des patients atteints d'une maladie métastatique de novo. Dérivé de ces résultats, la thérapie combinée à base d'ADT avec le docétaxel, l'abiratérone ou de nouveaux anti-androgènes a été définie comme la nouvelle norme pour les patients atteints de cancer de prostate métastatique hormono-sensible (mHSPC) et devrait être proposée à tous les patients présentant à la fois, le cancer de prostate oligométastatique (OMPC) de novo ou récurrent, bien que les données actuelles soient les plus évidentes pour mHSPC de novo(276).

## **2. Quelle combinaison à base d'ADT est la meilleure ?**

Il reste un dilemme quant au schéma thérapeutique à privilégier pour les patients présentant un OMPC dans une situation hormono-sensible alors qu'à ce jour, les données publiées indiquent une efficacité presque similaire pour toutes les substances et il n'existe pas une comparaison prospective directe entre les différentes options thérapeutiques recommandées. Ainsi, la décision repose sur la durée du traitement, les effets indésirables et les comorbidités des patients.

Le docétaxel est généralement administré toutes les 3 semaines pendant 6 (jusqu'à 10) cycles, tandis que l'abiratérone (plus la prednisone), l'enzalutamide et l'apalutamide sont recommandés quotidiennement jusqu'à la progression de la maladie ou la nécessité d'un changement de traitement antinéoplasique avec une durée médiane de traitement d'environ 33 mois (l'abiratérone) et 30 mois (enzalutamide)(321,331,332). La durée médiane de survie sans progression pour l'apalutamide n'a toujours pas été atteinte, mais elle sera très probablement dans la même fourchette de 2,5 ans, car les résultats d'efficacité étaient assez similaires à ceux de l'abiratérone et de l'enzalutamide(330).

Les événements indésirables associés aux comorbidités des patients et aux contre-indications consécutives pourraient jouer le rôle le plus important dans le processus décisionnel. Le docétaxel s'est avéré être associé à une incidence plus élevée d'événements indésirables aigus selon les Critères communs de toxicité (CTCAE) de grade 3/4 (29,6 % dans CHAARTED et 52 % dans STAMPEDE) ainsi qu'à l'abiratérone (63 % dans LATITUDE et 47 % dans STAMPEDE ) par rapport au groupe de l'hormonothérapie seul (47 % dans LATITUDE et 33 % dans STAMPEDE)(320,321,324,325). À titre d'exemple, une neutropénie fébrile est survenue chez 15% des patients du STAMPEDE(320). En revanche, l'apalutamide a montré des taux presque équivalents d'événements de grade CTCAE 3/4 (42,2 % dans TITAN) par rapport au groupe témoin (40,8% dans TITAN)(329). L'enzalutamide a eu des résultats indistincts pour les événements indésirables dans ARCHES et ENZAMET, car des événements de grade CTCAE 3/4 ont été enregistrés pour ARCHES (groupe contrôle 25,6%) et 57% dans ENZAMET (groupe contrôle 43%). Ce fait pourrait s'expliquer par la conception différente de l'étude puisque dans ENZAMET, 45 % des patients du groupe interventionnel étaient traités simultanément par le docétaxel, alors que ARCHES n'utilisait l'enzalutamide que dans le bras interventionnel(327,328). Ainsi, l'association docétaxel et enzalutamide ne représente pas un standard thérapeutique, la toxicité combinée pouvant limiter le traitement.

Néanmoins, parmi les agents disponibles, le profil de toxicité est assez différent. L'abiratérone associée à la prednisone provoque principalement de l'hypertension, de l'hypokaliémie, des troubles cardiovasculaires et une élévation des enzymes hépatiques, tandis que l'enzalutamide est connue pour ses effets indésirables liés au système nerveux central (y compris les convulsions), les troubles vasculaires (y compris l'ischémie myocardique) et les fractures (en partie

dues à une augmentation du taux de chutes)(333). L'essai TITAN a détecté les éruptions cutanées, les fractures et l'hypothyroïdie comme les effets indésirables les plus pertinents de l'apalutamide(329). En revanche, le docétaxel peut provoquer de la fatigue, une suppression de la moelle osseuse et une neurotoxicité. Les essais susmentionnés ont tous rapporté des données sur la qualité de vie séparément avec différentes évaluations telles que l'évaluation fonctionnelle du traitement du cancer - prostate (FACT-P),FACT-taxane, l'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques - fatigue (FACIT-F) ou les scores du Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF) pendant l'essai. Le FACT-P pour l'enzalutamide et l'apalutamide est resté presque stable et similaire au groupe témoin au fil du temps(330,331). Une méta-analyse de l'abiratérone par rapport au docétaxel a favorisé l'abiratérone en termes de résultats de qualité de vie et de survie sans progression radiographique(334).

En résumé, comme des données comparatives manquent encore, la décision de l'option à choisir reste une décision individuelle concernant les préférences et les comorbidités des patients. Sur la base des données disponibles à ce jour, l'abiratérone doit être préférée au docétaxel, si les patients le peuvent. Comme l'apalutamide semble avoir des effets indésirables moins graves, il représente une bonne alternative pour les patients multimorbides.

Il existe plusieurs essais de phase 3 en cours portant sur le contexte mHSPC, dont les résultats sont attendus dans les 5 prochaines années {SWOG-1216 [NCT01809691], PEACE-1 [NCT01957436], STAMPEDE arm J [NCT00268476], ARASENS [NCT02799602]}. Ceux-ci établiront peut-être de nouvelles normes dans le traitement de l'OMPC, bien que, aucun essai contrôlé randomisé en cours n'étudie actuellement l'efficacité des agents disponibles dans une conception comparative en face à face.

## **V. BIOMARQUEURS ET MEDECINE PERSONNALISEE**

Le traitement doit être individualisé pour une utilisation optimale, les biomarqueurs peuvent être utiles pour prédire si un patient répondra à une thérapie et ils peuvent aider à éviter l'utilisation de thérapies qui ne sont pas susceptibles d'être efficaces.

### **A. Biomarqueurs pronostiques cliniques**

Un biomarqueur pronostique est utilisé pour identifier la probabilité d'un événement clinique, d'une récurrence ou d'une progression de la maladie chez les patients après un traitement standard. Cela peut aider à la sélection des patients pour le traitement mais ne prédit pas la réponse à un traitement particulier.

#### **1. Nadir et cinétique du (PSA)**

Le PSA en tant que biomarqueur est utilisé dans le dépistage du cancer de la prostate, la stratification du risque de récurrence et le suivi du traitement(335). Une revue rétrospective des patients recevant l'hormonothérapie pour le cancer de la prostate métastatique par Sasaki et al.(336) a indiqué qu'un nadir de PSA plus bas avec l'hormonothérapie et un temps plus long jusqu'au nadir de PSA (> 9 mois) étaient associés à une amélioration de la survie globale chez les patients atteints de cancer de la prostate avec des métastases osseuses.

Des dosages en série du PSA sont utilisés pour surveiller la réponse au traitement(335). Pour les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormonosensible, les données de l'essai SWOG 9346 (South west Oncology Group)(337) suggèrent un rôle du taux de PSA après 7 mois d'hormonothérapie comme facteur prédictif de survie. Atteindre un PSA de 4 ng/mL ou moins après 7 mois d'hormonothérapie peut être prédictif du risque de décès dans le cancer de la prostate métastatique hormonosensible, les patients avec un PSA de 0,2 ng/mL ou moins ayant le plus grand avantage en termes de survie(337). Plus précisément,

le risque de décès dans le groupe avec un PSA  $\leq 4$  ng/mL à 7 mois était inférieur au tiers du groupe avec un PSA  $> 4$  ng/mL. Ceux avec un PSA  $\leq 0,2$  ng/mL avaient un risque de décès de 1/5 par rapport à ceux avec un PSA  $> 4$  ng/mL et une survie significativement meilleure que ceux avec un PSA de  $>0,2-4$  ng/mL. Ceci permet de sélectionner plus tôt les patients moins sensibles à l'hormonothérapie, ce qui permettrait d'intervenir plus tôt avec des thérapies supplémentaires avant de développer une résistance manifeste à la castration.

Chez les patients atteints du cancer de prostate résistant à la castration mais sans métastases à distance visibles en imagerie conventionnelle, un temps de doublement du PSA (PSADT) supérieur à 10 mois prédit une évolution relativement indolente de la maladie(338). Cependant, les patients avec PSADT  $< 10$  mois sont à haut risque de développer des métastases. Ce biomarqueur clinique du PSADT est actuellement utilisé pour sélectionner les patients atteints du cancer de prostate résistant à la castration non métastatique pour un traitement supplémentaire avec un antiandrogène puissant tel que l'enzalutamide, l'apalutamide ou le darolutamide(121,122,124).

## **2. Testostérone sérique**

Des taux sériques de testostérone plus élevés avant le début de l'hormonothérapie dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration sont associés à une survie plus longue. Une étude de Chodak et al.(339)ont suggéré un taux de survie à 2 ans de 67 % pour les hommes ayant un taux de testostérone sérique de  $\geq 8,6$  nmol/L contre 30 % dans un groupe ayant un taux de testostérone  $<8,6$  nmol/L(339). Il s'ensuit logiquement que les cancers de la prostate qui progressent malgré une baisse de la testostérone sérique se sont déjà adaptés en partie à un état de testostérone faible et, par conséquent, seront moins sensibles à une hormonothérapie supplémentaire.

### 3. Génotype HSD3B1

L'enzyme 3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase-1(HSD3B1) catalyse la conversion de la déhydro-épi-androstérone (DHEA) en testostérone et en DHT dans le tissu prostatique ; ceci est codé par le gène HSD3B1. HSD3B1 (1245A) est un génotype restrictif surrénalien qui conduit à la production d'une enzyme qui se dégrade plus rapidement, limitant la conversion de la DHEA en DHT. D'autre part, HSD3B1 (1245C) est un génotype permissif surrénalien, codant pour une enzyme plus stable et entraînant une plus grande production de DHT(340).

Hear et al.(341) ont évalué si le génotype HSD3B1 (1245C) était associé à de moins bons résultats cliniques chez les patients atteints d'un cancer métastatique hormono-sensible (mHSPC) qui avaient été randomisés pour recevoir l'hormonothérapie avec ou sans docétaxel dans le cadre de l'essai randomisé CHARTED E3805 Chemo-Hormonal Therapy vs. Androgen Ablation (Extensive Disease in Prostate Cancer)(341), les patients ont reçu l'hormonothérapie avec ou sans six cycles de docétaxel. La maladie métastatique est considérée « de volume élevé » si présence des métastases viscérales ou quatre métastases osseuses ou plus (avec au moins une lésion qui dépasse le pelvis et des corps vertébraux). Dans le cas contraire, la maladie était considérée comme « de faible volume ». Chez les patients atteints d'une maladie de faible volume, la résistance à la castration à 2 ans était significativement plus faible chez les patients à génotype surrénalien permissifs (hérité d'au moins une copie de HSD3B1 (1245C) par rapport aux génotypes surrénaliens restrictifs (51,0 % contre 70,5 %). De même, la survie globale à 5 ans était moindre chez les personnes atteintes de HSD3B1 (1245C) : 57,5 % contre 70,8 %. Chez les patients atteints d'une maladie à volume élevé, aucune différence n'a été notée en termes de résistance à la castration à 2 ans ou de la survie globale à 5 ans entre les deux

génotypes(341). Aucune différence pour le bénéfice de la chimiothérapie par docétaxel en fonction du génotype HSD3B1 n'a été observée.

Par conséquent, le génotype HSD3B1 peut servir comme marqueur pronostique pour les patients atteints du cancer de prostate métastatique hormonosensible avec une maladie de faible volume et de marqueur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie dans cette population, mais pas de marqueur prédictif du bénéfice du traitement par le docétaxel.

L'association de HSD3B1 (1245C) avec une survie sans progression (SSP) plus courte sous l'hormonothérapie chez les patients atteints du cancer de prostate métastatique hormonosensible a également été démontrée dans d'autres études(342,343).

#### **4. Rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR)**

Le rapport neutrophiles/lymphocytes est un biomarqueur facile à calculer qui a été étudié comme un facteur pronostique dans de multiples tumeurs malignes solides, y compris le cancer de la prostate. Des études antérieures (344) ont suggéré qu'un NLR plus élevé avant le traitement (en utilisant un seuil de 3,76) prédit une détérioration de la survie globale chez les patients traités par Abiraterone. Cependant, une modification du NLR, soit une augmentation ou une diminution, par rapport à la valeur avant le traitement ne s'est pas avérée être un signe d'absence de réponse au traitement par l'abiraterone dans une étude de Loubersac et ses collègues(345), le NLR ne doit pas être utilisée pour orienter le changement thérapeutique. Par la suite, Kumano et al.(346) ont noté que chez les patients atteints de cancer de prostate résistant à la castration recevant de l'enzalutamide, un NLR plus élevé avant le traitement (utilisant un seuil de 2,14) était associé à une survie globale et à une survie spécifique au cancer plus faibles que ceux du groupe avec un NLR inférieur(61).

Une étude rétrospective de Koo et ses collègues(347)ont utilisé un seuil de 2,5pour le NLR de prétraitement chez les patients qui avaient reçu du docétaxel avant ou après un traitement ciblant les récepteurs androgéniques (soit l'abiratérone, soit l'enzalutamide). Les patients avec un  $NLR \geq 2,5$  avaient une survie spécifique au cancer à 2 ans et une SSP radiographique à 1 an (SSPr) inférieures à ceux avec un  $NLR < 2,5$ (347). De plus, pour les patients avec un NLR inférieur à 2,5, une meilleure survie spécifique au cancer et une SSPr ont été observées chez les patients qui ont reçu du docétaxel suivi d'un traitement anti androgénique plutôt que l'inverse. L'introduction d'un anti androgénique après le docétaxel n'a pas affecté la SSPr ou la survie spécifique au cancer chez les patients ayant un  $NLR \geq 2,5$ (347). Cela suggère une utilisation potentielle du NLR pour guider l'enchaînement du traitement dans le cancer de prostate résistant à la castration, chez les patients ayant un  $NLR < 2,5$  et il peut avoir des rôles à la fois de biomarqueur pronostique et prédictif qui doivent être étudiés davantage.

### **5. Dénombrement des cellules tumorales circulantes (CTC)**

La détection des cellules tumorales circulantes (CTC) est un biomarqueur émergent dans les tumeurs malignes solides, y compris le cancer de la prostate(348,349). L'évaluation des CTC à l'aide de Cell Search TM (Janssen Diagnostics, Raritan, Somerset County, NJ, USA) a été approuvée par la FDA comme outil pronostique dans le cancer de la prostate(350,351).

Méjean et al.(352)ont testé le sang périphérique des patients atteints de cancer de la prostate et des témoins à l'aide d'une réaction en chaîne par polymérase à transcriptase inverse (RT-PCR) ciblant l'ARNm du PSA. Des CTC détectables ont été notés chez 33 % des patients atteints de cancer, contre seulement 2 % dans le groupe témoin. Lors d'un suivi allant de 4 à 49 mois, la

détection des CTC s'est avérée associée à un risque accru de développer des métastases et de rechute(352).

Dans une étude de Kantoff et al.(353) il a été démontré que la détection des CTC par RT-PCR du PSA prédisait une survie plus faible chez les patients atteints du cancer de prostate résistant à la castration. La survie médiane chez les personnes ayant des transcrits de PSA détectables dans le sang périphérique était de 13 mois contre 18 mois sans transcrits de PSA détectables(353).

Selon De Bono et al.(350), chez les patients atteints du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique présentant une progression de la maladie et qui commençaient un nouveau traitement, un nombre de CTC plus élevé ou « défavorable » (5 CTC ou plus / 7,5 mL) à la fois avant et après le traitement (2 à 5 semaines après le début du nouveau traitement) prédisaient une survie globale plus courte par rapport à un nombre de CTC inférieur ou « favorable » (moins de 5/7,5 mL). Si le nombre de CTC post-traitement est passé de défavorable au favorable, la survie globale s'est améliorée(6,8 à 21,3 mois). Si le nombre de CTC post-traitement est passé de favorable au défavorable, la survie globale s'est aggravée (de plus de 26 mois à 9,3 mois)(350). Sur la base de ces résultats, le dénombrement des CTC est utile pour surveiller les effets de différents traitements dans le cancer de prostate résistant à la castration lorsqu'ils sont mesurés avant et après le traitement.

Pour déterminer la valeur pronostique pré et postopératoire de la numération des CTC chez les patients atteints d'un cancer de la prostate oligométastatique hormono-naïf (HNoMPC) subissant une prostatectomie radicale cytoréductrice (CPR), trente-trois patients atteints de HNoMPC de l'essai prospectif ProMPT(152) à un seul bras qui ont subi une PR entre 2014 et 2015 à la Martini-Klinik ont été évalués. Des visites de suivi pour tous les patients ont été effectuées

tous les 6 mois jusqu'à 36 mois après la PR et comprenaient la détection en série de CTC dans des échantillons de sang de 7,5 ml à l'aide du système Cell Search. Les dénombrements des CTC avant et après la CRP et leur valeur pronostique sur la survie sans cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et la survie globale (SG) ont été analysés à l'aide de diagrammes de Kaplan-Meier et d'une analyse de régression de Cox univariée. Seize patients (48,5 %) avaient des CTC positifs avant la PR, un nombre de CTC  $\geq 2$  avant ou 6 mois après la PR était un facteur pronostique du résultat oncologique le plus défavorable. Par rapport à d'autres biomarqueurs (antigène spécifique de la prostate, lactate déshydrogénase et phosphatase alcaline spécifique de l'os), la valeur pronostique des CTC était la plus élevée en utilisant le C-index de Harrell pour la SG (0,69), tandis que l'indice C le plus élevé pouvait être atteint pour une combinaison de marqueurs conventionnels et de la numération des CTC. Après la progression vers un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, une numération CTC de  $\geq 5$  était un outil pronostique pour la SG, la principale limite est la petite taille de l'échantillon. Les résultats de cette étude montrent que la numération des CTC contribue à des informations pronostiques, ce qui pourrait aider à sélectionner les patients HNoMPC qui pourraient bénéficier le plus de la PR.

## **6. Phosphatase alcaline totale (PALt)**

Pour les patients recevant du Radium-223, une PAL totale normale avant le traitement est associée à une SG plus longue qu'avec une PALt élevée. Une réduction de 10 % ou plus d'une PALt de base élevée à 4 semaines ou plus après le traitement est également associée à une amélioration de la survie globale(354).

De même, les modifications de la PAL chez les patients atteints d'une maladie osseuse métastatique ayant reçu du docétaxel ou de la mitoxantrone ont été étudiées par Sonpavde et ses collègues(355). Tous les patients avaient une

PAL élevée au départ, les patients avec une normalisation de la PAL au jour 90 du traitement avaient une meilleure survie globale médiane par rapport à ceux sans normalisation (18,8 vs 13,4 mois)(355). Les patients avec une PAL de base plus élevée étaient moins susceptibles d'avoir une normalisation avec le traitement. Une augmentation de la PAL avant le jour 90 était associée à une SG plus faible par rapport à celle observée sans augmentation de la PAL(355)(10,5 mois contre 15,3 mois). Ce rôle pronostique de la PAL a été observé dans tous les bras de traitement.

### **B. Biomarqueurs prédictifs cliniques**

La valeur prédictive d'un biomarqueur renvoie à sa capacité de prédire la réponse à un traitement donné et donc de distinguer les patients pouvant tirer bénéfice de ce traitement de ceux pour lesquels aucun bénéfice n'est a priori attendu.

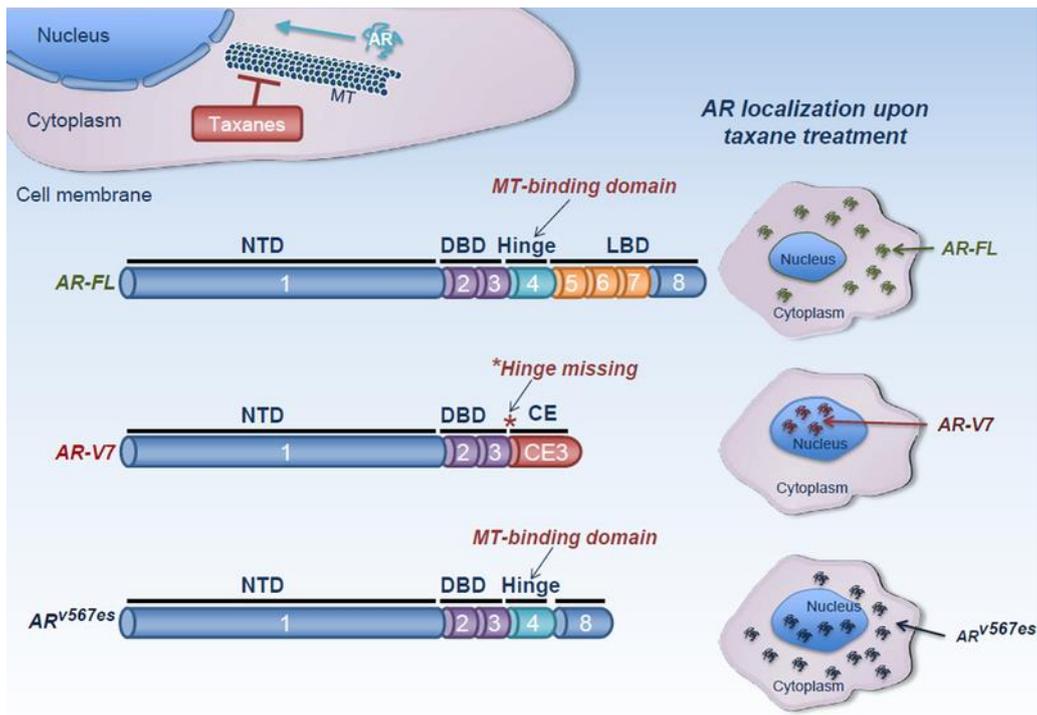
#### **1. Le variant 7 d'épissage du récepteur aux androgènes**

##### **« AR-V7 »**

Les patients avec l'ARNm AR-V7 détecté dans les cellules tumorales circulantes (CTC) tirent un meilleur bénéfice de survie, à la fois en termes de survie globale et de survie sans progression avec les taxanes, par rapport à l'abiratérone ou l'enzalutamide(356,357).

L'AR-V7 se traduit par une isoforme tronquée du récepteur des androgènes (RA) dépourvue du C-terminal de liaison au ligand qui est la cible thérapeutique des thérapies dirigées contre les récepteurs des androgènes ,mais pas aux taxanes(37) . Par conséquent, la détection de l'AR-V7 à partir des CTC peut servir de marqueur prédictif de l'absence de réponse à l'enzalutamide ou à l'abiratérone(356,358).

En revanche, Tagawa et al.(359)ont évalué la réponse aux taxanes chez des patients présentant l'expression de l'isoforme tronquée AR-V7 et d'un variant AR à saut d'exon ARv567es, par rapport à ceux présentant un AR complet(359). La région charnière qui médie la liaison des microtubules est absente de l'AR-V7 mais elle est présente dans l'ARv567es, bien qu'avec une affinité réduite pour les microtubules(359)(**Figure 7**). Les patients sans l'une ou l'autre variante présentaient une SSP supérieure (16,6 mois) lorsqu'ils étaient traités par les taxanes. Les patients avec ARv567es avaient une meilleure SSP par rapport à ceux avec AR-V7 (11,2 mois contre 8,5 mois). Cela suggère que l'absence de variants d'épissage AR est associée à une SSP supérieure chez les patients atteints de CPRCm lorsqu'ils sont traités par cabazitaxel ou docétaxel(359).



**Figure 7: Prédiction de l'effet des taxanes sur la localisation nucléaire des variants d'épissage du RA**

*L'association de AR-FL aux microtubules active la translocation nucléaire induite par le ligand .*

*Le traitement au taxane inhibe l'accumulation et l'activité nucléaires AR-FL en aval de la stabilisation des microtubules. AR-FL se lie aux microtubules via son domaine charnière, qui est conservé dans ARv567es mais absent dans AR-V7 . Le traitement au taxane inhibe la dynamique des microtubules, il affecte différemment la localisation nucléaire de chaque variante comme suit :*

- \* AR-FL est maintenu inactif dans le cytoplasme (en haut à droite) ;*
- \* La localisation nucléaire AR-V7 n'est pas affectée, en raison de l'association AR-V7 sans le domaine charnière avec les MT (au milieu à droite) ;*
- \*La localisation nucléaire ARv567es est partiellement altérée (en bas à droite).*

*Ces différences sont dues au fait que l'ensemble du domaine AR C-terminal (exons 2 à 8) médie l'association MT maximale (AR-FL), tandis que le domaine charnière (présent dans ARv567es) est le domaine fonctionnel minimum requis pour la liaison MT, mais pas aussi largement que l'ensemble de l'extrémité C-terminale.*

*AR :Androgen receptor ( récepteur androgénique); CE :Cryptic Exon ( exon cryptique); DBD:DNA-Binding Domain (Domaine de liaison à l'ADN) ; AR-FL : Récepteur aux Androgènes full length ; LBD Ligand-Binding Domain (Domaine de liaison du ligand); NTD :N-terminal domain (domaine N-terminale); MT : Microtubule ; Hinge : Domaine charnière .(359)*

Une étude récente de Li et al.(360)suggèrent que les patients mHSPC avec expression de l'AR-V7 ont une SSP plus courte (22 mois contre 10 mois) par rapport aux patients sans expression de l'AR-V7. L'expression d'AR-V7 semble être en outre associée à une SG plus faible(360).

## **2. ADN libre circulant (ADN-lc) ou ADN tumoral circulant (ADN-tc)**

L'ADN-tc ou l'ADN-lc sont des petits fragments d'acide nucléaire présents dans le sang, secondaires à l'apoptose et à la nécrose des cellules tumorales primaires ou à la libération des cellules tumorales intactes dans la circulation sanguine qui subissent ensuite une lyse(361). L'ADN-lc porte des modifications génétiques et épigénétiques liées à la tumeur qui jouent un rôle dans la progression du cancer et la résistance au traitement(362).

En novembre 2020, la FDA a approuvé le test Foundation One Liquid CDx basé sur le séquençage de nouvelle génération (NGS) qui utilise (ADN-lc) isolé du plasma de patients cancéreux pour une utilisation dans le cancer de la prostate résistant à la castration afin d'identifier les mutations sur les gènes BRCA1, BRCA2 et ATM(363).

Azad et al.(364)ont détecté des aberrations du gène du récepteur des androgènes qui confèrent une résistance à l'enzalutamide et à l'abiratérone, y compris l'amplification génétique du récepteur des androgènes AR et les mutations AR-exon 8 dans l'ADN-lc dérivé de patients atteints du cancer de

prostate résistant à la castration métastatique mCRPC(364). De même, Wyatt et al.(365)ont étudié l'ADN-lc chez des patients atteints de CPRCm et ils ont conclu qu'une SSP plus mauvaise était observée si une amplification génétique du récepteur des androgènes, deux mutations ou plus du même gène et une perte du gène RB1 étaient observées(365). À la progression, l'analyse de l'ADN-lc a montré des mutations ou des changements dans le nombre de copies, y compris des mutations dans la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et les gènes de réparation de l'ADN(365).

Les limites de l'utilisation des CTC et de l'ADN-lc comprennent la difficulté d'isolement des CTC et l'extraction des acides nucléiques, ainsi qu'un faible volume de CTC et d'ADN-lc présents dans la circulation sanguine pour la détection(351).

Les données obtenues jusqu'à présent, cependant, ne suggèrent pas un rôle de biomarqueur prédictif clinique pour l'ADN-lc pour les inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes de première intention.

### **3. Micro-ARN**

Étant donné que les micro-ARN régulent l'expression des gènes, ils sont importants dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques tels que la formation de tumeurs. Considérant leur dérégulation comme une cause sous-jacente du cancer, les micro-ARN peuvent évidemment se présenter comme une option thérapeutique prometteuse. Outre l'application thérapeutique directe, les micro-ARN peuvent faciliter la détermination du meilleur schéma thérapeutique pour un individu et prédire la réponse à un traitement spécifique.

Diverses options de traitement sont disponibles pour le cancer de la prostate, par exemple la prostatectomie radicale, la radiothérapie, la suppression androgénique, la chimiothérapie et l'immunothérapie(366). Cependant, la réponse

du patient varie à chacune de ces options. Ainsi, le développement d'un biomarqueur capable de prédire la réponse au traitement est nécessaire. De plus, les micro-ARN peuvent être utilisés comme adjuvants et peuvent augmenter la sensibilité de la tumeur à divers traitements.

Jonson et al.(367)ont rapporté l'expression altérée de six micro-ARN (miR-521, mir-196a, mir-133b, mir-143, mir-145b et mir-218) en réponse à la radiothérapie. Mir-521 a été spécifiquement régulé à la baisse, où sa surexpression in vitro a entraîné une sensibilisation des cellules aux radiations(367). Il a été rapporté que Mir-106b supprime l'activation de p21 induite par les radiations et annule l'arrêt du cycle cellulaire ; par conséquent, sa régulation à la hausse peut être responsable de la résistance aux radiations dans les cellules tumorales de la prostate(368). Une autre étude(369)a confirmé ce rôle du mir-106b et a suggéré que les miR-890 et le mir-740-3p sont des sensibilisants potentiels aux rayonnements dans les cellules cancéreuses de la prostate. Il a été démontré que miR-145 augmente la sensibilité cellulaire aux radiations. Par conséquent, un peptide de pénétration cellulaire contenant le miR-145 a été testé dans un modèle murin de cancer de la prostate et il a été constaté que sa surexpression réduisait l'efficacité du mécanisme de réparation de l'ADN, conduisant à l'apoptose des cellules tumorales lorsqu'elles étaient traitées par rayonnement(370).

L'injection de mimiques de miR-199-3p dans la tumeur d'un modèle de xénogreffe de cancer de la prostate chez la souris a régulé négativement l'expression de la kinase Aurora A (AurkA), un oncogène associé au cancer malin de la prostate(371). Il a été suggéré que l'activation de RAS régule à la hausse l'expression de miR-21 ce qui conduit à une amélioration de l'invasion et de l'activité métastatique du cancer de la prostate chez les souris immunodéprimées(372). Il a été montré dans la même étude que la régulation à la

baisse du cluster miR-15/16 peut également favoriser les métastases(372). Par conséquent, une nouvelle thérapie basée sur le miR-16 a été proposée pour traiter les métastases osseuses dans un modèle murin de cancer de la prostate(373).

Un autre micro-ARN proposé pour traiter les métastases osseuses est le miR-203. L'analyse fonctionnelle in vivo a suggéré que l'expression ectopique de miR-203 atténue le développement de métastases osseuses dans un modèle de cancer de la prostate(374).

Il a été démontré que le MiR-124 inhibe la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate et les sensibilise aux inhibiteurs de signalisation des récepteurs aux androgènes in vitro. De plus, l'administration intraveineuse de miR-124, en association avec l'enzalutamide, dans des modèles murins de xénotransgreffe de cancer de la prostate a inhibé la croissance tumorale et a augmenté l'apoptose des cellules tumorales(375). De même, le précurseur de microARN Let-7 et le mir-200b sont capables d'inhiber le développement de tumeurs de la prostate in vivo(376,377).

Le miR-34 est également utile dans le traitement du cancer de la prostate, il a été utilisé dans un modèle murin de xénotransgreffe de cancer de la prostate. Les résultats ont montré qu'il inhibe les métastases du cancer de la prostate et prolonge la survie(378). De plus, le miR-34a a été utilisé en association avec la camptothécine et le paclitaxel et il a été constaté que le miR-34a exogène peut être utilisé pour réduire la chimiorésistance dans le cancer de la prostate.

#### **4. Niveaux sériques de testostérone**

Pour les patients recevant un traitement ciblant les récepteurs androgéniques, les niveaux sériques de testostérone avant le traitement ont potentiellement un rôle prédictif. Selon Hashimoto et al.(379), les patients avec des niveaux de

testostérone entre 5 et 50 ng/dL avaient une survie sans progression biochimique (PSA-SSP) plus longue que ceux avec des niveaux inférieurs à 5 ng/dL. Pour les patients dont la testostérone était inférieure à 5 ng/dL, le taux de PSA était plus élevé chez les patients traités par l'abiratérone par rapport à l'enzalutamide(379).

Dans une autre étude portant sur des patients atteints du cancer de prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) recevant de l'enzalutamide, une survie sans progression (SSP) supérieure a été observée chez les patients dont les taux de testostérone avant le traitement étaient supérieurs à 0,05 ng/mL par rapport aux taux inférieurs à 0,05 ng/mL. Bien que la survie globale (SG) ait montré une tendance à la supériorité dans le groupe à testostérone élevée, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Pour les patients recevant de l'abiratérone, aucune différence de SSP ou de SG n'a été observée chez les patients dont les taux de testostérone étaient supérieurs ou inférieurs à 0,05 ng/mL(380). À l'inverse, pour les patients atteints de CPRCm traités par docétaxel, la SSP était moins bonne chez les patients ayant un taux de testostérone supérieur à 0,05 ng/mL(380). Par conséquent, les taux sériques de testostérone avant le traitement peuvent avoir une valeur prédictive dans le choix d'un traitement ciblant les récepteurs androgéniques par rapport à la chimiothérapie chez les patients atteints de CPRCm.

## **5. Mutations de réparation par recombinaison homologue (HRR)**

Les protéines BRCA1 et 2 jouent un rôle dans la réparation des cassures de l'ADN double brin (ADN-db) via le processus de réparation par recombinaison homologue (HRR), un mécanisme de réparation conservateur qui restaure la séquence d'ADN originale sur le site du dommage d'ADN. D'autres protéines

affectant la HRR comprennent ATM, CHEK1, CHEK2, RAD51, PALB2 et FANCA(381). Dans les contextes impliquant un déficit en HRR dû à des défauts de BRCA1 ou de BRCA2 ou d'autres protéines impliquées dans cette voie, un processus de réparation de l'ADN non conservateur entre en jeu, entraînant des altérations de l'ADN qui peuvent augmenter le risque de cancer(382). Chez les patients mCRPC, jusqu'à 15 à 20 % des patients présentent des modifications génétiques entraînant un déficit en HRR(383).

Les enzymes Poly (ADP-ribose) polymérase (PARP)-1 et PARP-2 participent à la réparation des dommages à l'ADN en se liant aux sites de cassures de l'ADN simple brin (ADN-sb) et en recrutant des protéines de réparation de l'ADN. Les inhibiteurs de PARP empêchent la correction de ces cassures d'ADN-sb, bloquant la fourche de réplication de l'ADN et générant des cassures d'ADN-db. En présence d'une déficience génétique sous-jacente dans les mécanismes de réparation des dommages à l'ADN ou d'un médicament cytotoxique supplémentaire, les inhibiteurs de PARP entraînent une accumulation de dommages de l'ADN qui entraîne leur effet antinéoplasique(382,384).

Dans un essai de phase 3, de Bono et al.(385)ont étudié l'olaparib chez des patients atteints de mCRPC présentant une altération de l'un des 15 gènes impliqués dans la réparation par recombinaison homologue(385). Ceux-ci comprenaient des changements délétères ou suspectés de délétère dans BRCA1, BRCA2, ATM, PPP2R2A, CHEK1, CHEK2, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, BARD1, BRIP1, CDK12 ou FANCL identifiés sur un échantillon de biopsie tissulaire d'une maladie primitive ou métastatique . La cohorte A comprenait des patients avec au moins une altération de BRCA1, BRCA2 ou ATM. La cohorte B comprenait des patients présentant des altérations

dans l'un des 12 gènes restants. Dans chaque cohorte, les patients ont été randomisés pour recevoir de l'olaparib versus soit de l'enzalutamide soit de l'abiratéron. Dans la cohorte A, les patients recevant de l'olaparib avaient une SSP plus longue (7,4 mois contre 3,6 mois), une SG plus longue (18,5 mois contre 15,1 mois) et un taux de réponse objective (TRO) plus élevé (33 % contre 2 %) que le bras de contrôle. Lorsque la population combinée de l'étude a été évaluée, c'est-à-dire les cohortes A et B, la SSP était plus longue (5,8 mois contre 3,5 mois), le TRO était plus élevé (22 % contre 4 %), et la SG médiane était prolongée (17,5 mois contre 14,3 mois) chez les patients recevant de l'olaparib(385).

Actuellement, la FDA a approuvé les tests pour les mutations délétères germinales ou somatiques dans les gènes BRCA1 et 2 à partir d'une tumeur ou d'une biopsie liquide(386). Le déficit en HRR peut également être prédictif de la réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

Mota et al.(387)ont évalué la réponse à la chimiothérapie à base de platine chez des patients présentant des altérations des gènes de réparation des dommages à l'ADN, notamment BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CDK12 et FANCA. Chez 16 patients atteints d'une maladie réfractaire aux taxanes qui avaient un gène muté de réparation des dommages à l'ADN, une plus grande probabilité d'une baisse de 50% du PSA sous traitement au platine a été observée chez ceux sans une telle altération du gène. Dans cette étude, 4 des 6 patients porteurs de la mutation BRCA2 ont obtenu une diminution de 50 % du PSA ; les patients présentant des altérations PALB2, FANCA et CDK12 ont présenté des réponses similaires. Cependant, aucun des patients porteurs d'une mutation ATM délétère (n = 4) n'a montré de réponse aux agents à base de platine. Cependant, la survie globale n'était pas significativement différente entre les patients avec et sans altérations

des gènes de réparation des dommages à l'ADN. Des altérations des gènes de réparation des dommages à l'ADN peuvent être prédictives de la réponse aux agents à base de platine.

## **6. Charge mutationnelle tumorale (CMT) et expression de PDL-1**

L'ipilimumab, un anticorps anti-CTLA-4, augmente l'infiltration des lymphocytes T dans la tumeur. Cela entraîne une régulation à la hausse des voies PD-1/PDL-1 qui sont immuno-inhibitrices, provoquant la suppression des lymphocytes T(388). Ceci peut être corrigé en l'utilisant en association avec nivolumab, un agent anti-PD1.

L'étude de phase II CheckMate 650(389,390),a évalué l'association nivolumab/ipilimumab dans le CPRCm(389,390). Comparativement à ceux dont la charge mutationnel tumoral (CMT) est inférieur à la médiane, les patients dont la CMT est plus élevée (c'est-à-dire supérieur à la médiane) ont présenté des taux de réponse objective (TRO) (50,0 % contre 5,9 %) et une survie globale (19,0 contre 10,1 mois) plus élevés(389). Les patients présentant un déficit de réparation par recombinaison homologue avaient un TRO et une SG médiane plus élevés que ceux sans un tel déficit (50,0 % contre 22,6 % ; survie médiane non atteinte contre 19,0 mois, respectivement)(389). Les patients présentant des mutations de réparation des dommages à l'ADN avaient un TRO plus élevé (36,4 % contre 23,1 %) et une SG médiane plus longue (non atteinte contre 19,0 mois) par rapport à ceux sans ces mutations(389). Un meilleur TRO (26 % contre 10 %) a été observé chez les patients avec PD-L1 supérieur ou égal à 1 % par rapport à PD-L1 inférieur à 1 %(390).

Cette étude suggère qu'une expression de PDL1 supérieur ou égal à 1 %, un déficit en HRR, des mutations dans les gènes de réparation des dommages à

l'ADN et un TMB élevé peuvent tous prédire la réponse à l'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ICI dans le mCRPC(391,392).

Cependant, KEYNOTE-199 a suggéré que la monothérapie par pembrolizumab pourrait être bénéfique à un petit nombre de patients atteints de CPRCm, quel que soit le score combiné positif (CPS)(393). Une étude de phase II de Graff et al.(394)ont évalué l'association du pembrolizumab avec l'enzalutamide ; une réponse durable a été observée chez 18 % (n = 5/28), quelle que soit l'expression de PDL-1(394). L'expression de PD-L1 peut ne pas être un marqueur utile de la réponse à la monothérapie ICI.

D'autres tests sont en cours pour identifier une sous-population et un biomarqueur afin d'identifier des candidats potentiels pour l'ICI dans le cancer de la prostate.

### **7. Instabilité des microsatellites (MSI) et déficit de réparation des mésappariements (dMMR)**

Les tumeurs présentant un déficit de réparation des mésappariements (dMMR) portent un nombre élevé de mutations somatiques, jusqu'à 10 à 1 000 fois plus que les tumeurs capables de réparer les mésappariements(391,395). Cela inclut des mutations dans des séquences d'ADN répétitives appelées microsatellites, entraînant des niveaux élevés d'instabilité des microsatellites (MSI-H)(392). Les gènes impliqués dans la réparation des mésappariements comprennent MLH, MSH2, MSH6 et PMS2 ; un défaut biallélique dans ces gènes provoque un déficit de réparation des mésappariements(392). Les tumeurs atteintes de dMMR ont un nombre plus élevé de lymphocytes infiltrant et les cellules tumorales peuvent exprimer PD-L1 sur leurs membranes. Par conséquent, les tumeurs avec dMMR/MSI-H devraient avoir une réponse anti-tumorale robuste au blocage du point de contrôle immunitaire(391,396), ce qui suggère que MSI-H peut servir de biomarqueur pour le blocage de PD-1.

Le pembrolizumab peut être utilisé chez les patients atteints de mCRPC avec dMMR/MSI-H(397). La prévalence du dMMR dans le mCRPC est de 2 à 5 %(395).



## CONCLUSION



La maladie oligométastatique est un nouvel état clinique qui reste relativement mal compris. Le diagnostic et la prise en charge optimaux des patients atteints d'OMPC évoluent grâce au développement de nouvelles techniques d'imagerie et à l'émergence de nouvelles thérapies. Il a été démontré que de nouvelles options thérapeutiques améliorent les résultats chez ces patients, telles que la thérapie locale de la tumeur primitive, ainsi que la thérapie systémique par chimiothérapie (docétaxel) ou les agents ciblant les récepteurs androgènes (abiratérone, enzalutamide, apalutamide) en combinaison avec l'ADT. En outre, la thérapie dirigée sur les métastases est une option de traitement réalisable et sûre.

Aujourd'hui, nous assistons à une ère passionnante de diagnostics moléculaires visant à mettre en place une médecine de précision qui implique une approche multidisciplinaire pour une meilleure prise en charge des patients cancéreux.

## RÉSUMÉS

**Titre :** La maladie oligométastatique dans le cancer de la prostate

**Auteur :** Mariam AFAHLI

**Mots clés :** maladie oligométastatique, cancer, prostate, stéréotaxie, métastase, biomarqueurs

Hellman & Weichselbaum sont les premiers à avoir défini un stade « oligométastatique », intermédiaire entre un stade localisé et une maladie diffuse avec un nombre limité de sites atteints.

Le cancer de la prostate métastatique a longtemps été pris en charge par des traitements systémiques, les traitements locaux n'étaient considérés que dans un but purement palliatif. Plusieurs études cependant ont permis d'objectiver un bénéfice d'un traitement local de la tumeur primitive et éventuellement d'un traitement local dirigé sur la métastase, particulièrement les oligométastases.

Le cancer oligométastatique correspond à un état intermédiaire de cancer, entre la tumeur localisée et la néoplasie polymétastatique, avec des différences probables dans le contexte génétique et moléculaire, son phénotype est caractérisé par un nombre restreint de localisations secondaires et une croissance tumorale lente.

Ce stade devient de plus en plus fréquent du fait du progrès de l'imagerie notamment l'utilisation des nouveaux traceurs marqués (choline ou PSMA) par la tomographie par émission de positrons (TEP).

Cet état transitoire conduit dans un délai variable à une dissémination systémique. Il existe cependant une fenêtre thérapeutique durant laquelle le patient pourrait bénéficier d'un traitement local ablatif.

En fonction des thérapeutiques adoptées, une espérance de vie prolongée voire même une guérison peut parfois survenir.

## **ABSTRACT :**

**Title :** Oligometastatic disease in prostate cancer

**Author :** Mariam AFAHLI

**Keywords :** Oligometastatic disease, cancer, prostate, stereotaxy, biomarkers

Helmann and Weichselbaum were the first to describe the oligometastatic state as an intermediate state between localized disease and widespread disease, in which the number and sites affected are limited.

Metastatic disease has long been the preserve of systemic treatments, local treatments being considered in a purely palliative intention. Several studies have objectified benefit to the local treatment of metastases, especially oligometastases.

The oligometastatic paradigm refers to an intermediate biologic state of cancer with restricted metastatic capacity with probable differences in genetic and molecular background, its phenotype is characterized by a limited number of metastases and a slow tumor growth. This particular state becomes more frequent with the imaging progresses especially with the common use of new PET imaging with Choline or PSMA.

Eventually, this transitional state leads to a wide metastatic dissemination. However, there is a period during which the patient could benefit from local ablative treatment. Depending on the treatment provided, long survival or even healing can sometimes be achieved.

## ملخص

العنوان: مرض " قليل النقائل " في سرطان البروستاتا

الكاتبة : مريم أهلي

الكلمات الأساسية: مرض قليل النقائل ، سرطان، بروتاتا، تجسيمي، نقيلة، واصمات حيوية

كان هيلمان و ويتشيلباوم أول من وصف حالة مرض " قليل النقائل " بأنها حالة وسيطة بين المرحلة المرضية و المرض المنتشر، حيث يكون العدد و المناطق المصابة محدودة. لطالما عولج سرطان البروستاتا المنتشر بالعلاجات الجهازية ، ولم تؤخذ العلاجات المرضية في الاعتبار إلا لهدف ملطف بحت. ومع ذلك ، فقد أثبتت العديد من الدراسات فائدة العلاج المرضي للنقائل، خاصةً للنقائل القليلة.

يعتبر سرطان "قليل النقائل" مرحلة وسيطة من السرطان ، بين الورم المرضي والأورام متعددة النقائل ، مع وجود اختلافات محتملة في السياق الوراثي والجزئي ، ويتميز نمطه الظاهري بعدد محدود من النقائل و ورم بطيء النمو.

أصبحت هذه المرحلة أكثر شيوعاً نتيجة التقدم في التصوير ، لا سيما استخدام المواد الكاشفة (الكولين أو PSMA) أثناء التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET).

في النهاية، تؤدي هذه الحالة الانتقالية الى انتشار نقيلي واسع النطاق. إلا أن هناك نافذة علاجية يمكن للمريض من خلالها الاستفادة من العلاج الاستئصالي المرضي. اعتماداً على العلاجات المعتمدة، إطالة في متوسط العمر ممكنة أو حتى العلاج.



## BIBLIOGRAPHIE



1. Rubin P, Green J. Solitary metastases,. Springfield, Ill.: C.C. Thomas; 1968.
2. Peters LJ, Milas L, Fletcher GH. The role of radiation therapy in the curative treatment of metastatic disease. *Symp Fundam Cancer Res.* 1983;36:411-20.
3. Rubin P. Comment: are metastases curable? *JAMA.* 13 mai 1968;204(7):612-3.
4. Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol.* oct 1994;12(10):2229-34.
5. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* janv 1995;13(1):8-10.
6. Milano MT, Biswas T, Ii CBS, Lo SS. Oligometastases: history of a hypothesis. *Annals of Palliative Medicine.* mai 2021;10(5):5923930-5930.
7. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and Oligo-recurrence: The New Era of Cancer Therapy. *Jpn J Clin Oncol.* févr 2010;40(2):107-11.
8. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiotherapy and Oncology.* juill 2020;148:157-66.
9. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer.* août 2002;2(8):563-72.
10. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the « seed and soil » hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer.* juin 2003;3(6):453-8.
11. Li Y, Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Chen J, Xue Q, et al. Establishment of cell clones with different metastatic potential from the metastatic hepatocellular carcinoma cell line MHCC97. *World J Gastroenterol.* oct 2001;7(5):630-6.
12. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget.* 20 avr 2015;6(11):8491-524.
13. Jones RP, Stättner S, Sutton P, Dunne DF, McWhirter D, Fenwick SW, et al. Controversies in the oncosurgical management of liver limited stage IV colorectal cancer. *Surg Oncol.* juin 2014;23(2):53-60.
14. Stremitzer S, Stift J, Gruenberger B, Tamandl D, Aschacher T, Wolf B, et al. KRAS status and outcome of liver resection after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab. *Br J Surg.* nov 2012;99(11):1575-82.
15. Comparative genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas - PubMed [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22665543/>
16. Bruin SC, de Ronde JJ, Wiering B, Braaf LM, de Wilt JHW, Vincent AD, et al. Selection of patients for hepatic surgery of colorectal cancer liver metastasis based on genomic aberrations. *Ann Surg Oncol.* déc 2013;20 Suppl 3:S560-569.
17. Kosari F, Parker AS, Kube DM, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, et al. Clear cell renal cell carcinoma: gene expression analyses identify a potential signature for tumor aggressiveness. *Clin Cancer Res.* 15 juill 2005;11(14):5128-39.
18. Annede P, Chargari C. [Oligometastases and oligoprogressions: Concepts and natural history]. *Cancer Radiother.* oct 2019;23(6-7):475-81.
19. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 23 janv 2009;136(2):215-33.
20. Valastyan S, Weinberg RA. MicroRNAs: Crucial multi-tasking components in the complex circuitry of tumor metastasis. *Cell Cycle.* 1 nov 2009;8(21):3506-12.
21. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with

- specific microRNAs - PubMed [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23251360/>
22. Uppal A, Wightman SC, Mallon S, Oshima G, Pitroda SP, Zhang Q, et al. 14q32-encoded microRNAs mediate an oligometastatic phenotype. *Oncotarget*. 28 févr 2015;6(6):3540-52.
  23. Palma DA, Louie AV, Rodrigues GB. New Strategies in Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases. *Clin Cancer Res*. 1 déc 2015;21(23):5198-204.
  24. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. janv 2012;38(1):16-24.
  25. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. févr 2011;39(2):167-72.
  26. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer - PubMed [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24894943/>
  27. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. sept 1999;230(3):309-18; discussion 318-321.
  28. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. janv 2008;247(1):125-35.
  29. Fode MM, Høyer M. Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases. *Radiother Oncol*. févr 2015;114(2):155-60.
  30. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system - PubMed [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10472930/>
  31. Nagashima I, Takada T, Matsuda K, Adachi M, Nagawa H, Muto T, et al. A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(2):79-83.
  32. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer*. 1 avr 1996;77(7):1254-62.
  33. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg*. août 2007;246(2):183-91.
  34. Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D, et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the « international registry of lung metastases ». *J Thorac Oncol*. août 2011;6(8):1373-8.
  35. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
  36. Roberts KJ, White A, Cockbain A, Hodson J, Hidalgo E, Toogood GJ, et al. Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of

colorectal liver metastases. *Br J Surg*. juin 2014;101(7):856-66.

37. Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G, Berglund AE, Welsh EA, Yue B, et al. Radiosensitivity Differences Between Liver Metastases Based on Primary Histology Suggest Implications for Clinical Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2016;95(5):1399-404.
38. Wong AC, Watson SP, Pitroda SP, Son CH, Das LC, Stack ME, et al. Clinical and molecular markers of long-term survival after oligometastasis-directed stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer*. 15 juill 2016;122(14):2242-50.
39. Cheng HH, Mitchell PS, Kroh EM, Dowell AE, Chéry L, Siddiqui J, et al. Circulating microRNA profiling identifies a subset of metastatic prostate cancer patients with evidence of cancer-associated hypoxia. *PLoS One*. 2013;8(7):e69239.
40. Huang F, Wu G, Yang K. Oligometastasis and oligo-recurrence: more than a mirage. *Radiat Oncol*. 31 oct 2014;9:230.
41. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y, Zhang Q, et al. MicroRNA Expression Characterizes Oligometastasis(es). *PLOS ONE*. 13 déc 2011;6(12):e28650.
42. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. déc 2016;17(12):1672-82.
43. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2004;58(1):3-10.
44. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. août 2015;68(2):325-34.
45. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet*. 18 mai 2019;393(10185):2051-8.
46. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial - PubMed [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240541/>
47. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 11 janv 2018;4(1):e173501.
48. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. janv 2020;21(1):e18-28.
49. Kirkbride P, Cooper T. Stereotactic body radiotherapy. Guidelines for commissioners, providers and clinicians: a national report. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. avr 2011;23(3):163-4.
50. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2010;76(2):326-32.

51. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, Purdie TG, Swaminath A, Pantarotto J, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. nov 2012;24(9):629-39.
52. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 1983;46(9):797-803.
53. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol*. 1994;33(6):677-83.
54. Frameless stereotactic body radiation therapy for multiple lung metastases - PMC [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5875519/>
55. Is radiofrequency ablation or stereotactic ablative radiotherapy the best treatment for radically treatable primary lung cancer unfit for surgery? - PubMed [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054908/>
56. Giona S. The Epidemiology of Prostate Cancer. In: Bott SR, Ng KL, éditeurs. *Prostate Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571326/>
57. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
58. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers masculins - Cancer de la prostate - Symptômes & diagnostic - Le bilan initial [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-masculins/cancer-prostate/symptomes-et-diagnostic/le-bilan-initial.html/>
59. Cancers de la prostate : les symptômes et le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-prostate/symptomes-diagnostic-cancer>
60. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. 1 nov 2020;30(12, Supplement):S136-251.
61. 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*. févr 2020;77(2):180-8.
62. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer]. *Prog Urol*. nov 2018;28 Suppl 1:R81-132.
63. 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*. déc 2013;64(6):895-902.
64. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Roumiguié M, et al. The Key Combined Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging, and Magnetic Resonance Imaging-targeted and Concomitant Systematic Biopsies for the Prediction of Adverse Pathological Features in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. juin 2020;77(6):733-41.
65. 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.* avr 1996;166(4):845-52.

66. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology.* nov 2005;237(2):541-9.

67. 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.* oct 2012;22(10):2201-10.

68. 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.* juill 2004;232(1):133-9.

69. 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.* janv 2013;111(1):22-9.

70. 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.* mars 2012;61(3):480-7.

71. 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.* mars 2019;75(3):506-14.

72. Hövels AM, Heesakkers R a. M, 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.* avr 2008;63(4):387-95.

73. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kübler H, Maurer T, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* avr 2014;41(4):694-701.

74. Vag T, Heck MM, Beer AJ, Souvatzoglou M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and 11C-choline PET/CT. *Eur Radiol.* août 2014;24(8):1821-6.

75. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* mai 2016;195(5):1436-43.

76. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol.* avr 2018;36(4):519-27.

77. Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, Beck TI, Reichel K, Krönig M, et al. Detection Rate of 18F-Choline PET/CT and 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT for Prostate Cancer Lymph Node Metastases with Direct Link from PET to Histopathology: Dependence on the Size of Tumor Deposits in Lymph Nodes. *J Nucl Med.* juill 2019;60(7):971-7.

78. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al.

- [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. *Prog Urol.* nov 2013;23 Suppl 2:S69-101.
79. 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.* févr 2015;67(2):212-9.
80. 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.* janv 2014;21(1):58-63.
81. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. *Prog Urol.* nov 2013;23 Suppl 2:S69-101.
82. 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.* déc 2010;20(12):2973-82.
83. 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.* avr 2010;39(4):333-43.
84. Poulsen MH, Petersen H, Høilund-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.* déc 2014;114(6):818-23.
85. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2016;43(12):2114-21.
86. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer-A Comparison between 99mTc-Bone-Scintigraphy and [68Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel).* 31 juill 2017;10(3):E68.
87. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2017;44(1):92-101.
88. 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.* 1 avr 2011;29(10):1335-41.
89. 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.* juin 2020;77(6):713-24.
90. 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.* 6 mars 2014;370(10):932-42.
91. Cancer de la prostate - Troubles génito-urinaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/cancer-g%C3%A9nito-urinaire/cancer-de-la-prostate>
92. 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. *New*

England Journal of Medicine. 13 oct 2016;375(15):1415-24.

93. 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*. 15 juin 2014;120(12):1787-93.
94. Overland MR, Washington SL, Carroll PR, Cooperberg MR, Herlemann A. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer: yes, but for whom? *Curr Opin Urol*. nov 2019;29(6):605-11.
95. 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*. déc 2016;196(6):1651-8.
96. 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*. mars 2020;77(3):320-30.
97. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PPM, 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*. déc 2019;76(6):790-813.
98. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. juin 2005;173(6):1938-42.
99. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 13 déc 2018;379(24):2319-29.
100. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PMP, 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*. 20 mai 2016;34(15):1748-56.
101. Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, Duncan G, 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* [Internet]. 1 juin 2017 [cité 29 sept 2022];98(2). Disponible sur: <https://www.osti.gov/biblio/22649925>
102. 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*. janv 2015;67(1):157-64.
103. Zelefsk MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al. Dose Escalation for Prostate Cancer Radiotherapy: Predictors of Long-Term Biochemical Tumor Control and Distant Metastases-Free Survival Outcomes. *Eur Urol*. déc 2011;60(6):1133-9.
104. 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*. nov 2010;11(11):1066-73.

105. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol.* 1 mai 2009;27(13):2137-43.
106. 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.* 1 juill 2015;33(19):2143-50.
107. Fosså 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.* oct 2016;70(4):684-91.
108. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodríguez 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.* mars 2015;16(3):320-7.
109. 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.* févr 2019;20(2):267-81.
110. 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.* oct 2018;74(4):432-41.
111. Soulié M, Salomon L. [Oncological outcomes of prostate cancer surgery]. *Prog Urol.* nov 2015;25(15):1010-27.
112. 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.* 1 juill 2011;117(13):2883-91.
113. 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.* août 2014;12(4):215-24.
114. 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.* 20 avr 2018;36(12):1192-8.
115. 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.* 6 mars 2018;319(9):896-905.
116. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* juill 2015;16(7):787-94.
117. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase

3 trial. *Eur Urol.* août 2012;62(2):213-9.

118. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2019;20(5):686-700.

119. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 20 août 2015;373(8):737-46.

120. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* janv 2009;45(2):228-47.

121. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 12 avr 2018;378(15):1408-18.

122. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 28 juin 2018;378(26):2465-74.

123. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 4 juin 2020;382(23):2197-206.

124. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 28 mars 2019;380(13):1235-46.

125. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* oct 2012;13(10):983-92.

126. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 27 sept 2012;367(13):1187-97.

127. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 31 juill 2014;371(5):424-33.

128. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 7 oct 2004;351(15):1502-12.

129. Lavaud P, Gravis G, Foulon S, Joly F, Oudard S, Priou F, et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. *Eur Urol.* mai 2018;73(5):696-703.

130. Emerging Role for Local Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer – Hematology & Oncology [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.hematologyandoncology.net>, <https://www.hematologyandoncology.net/archives/july-2021/emerging-role-for-local-therapy-in-oligometastatic-prostate-cancer/>

131. Palacios-Eito A, Béjar-Luque A, Rodríguez-Liñán M, García-Cabezas S. Oligometastases in prostate cancer: Ablative treatment. *World Journal of Clinical Oncology*. 24 févr 2019;10(2):38-51.
132. Sritharan K, Rieu R, Tree A. A narrative review of oligometastatic prostate cancer—an evolving paradigm. *Annals of Palliative Medicine*. mai 2021;10(5):5969987-5965987.
133. Kucharczyk MJ, Gravis G, Niazi T. The Biology of Oligometastatic Prostate Cancer: A Different Beast than Polymetastatic Prostate Cancer. *European Urology Focus*. 1 mars 2019;5(2):117-8.
134. Dhondt B, De Bleser E, Claeys T, Buelens S, Lumen N, Vandesompele J, et al. Discovery and validation of a serum microRNA signature to characterize oligo- and polymetastatic prostate cancer: not ready for prime time. *World J Urol*. 1 déc 2019;37(12):2557-64.
135. Joice GA, Rowe SP, Pienta KJ, Gorin MA. Oligometastatic prostate cancer: shaping the definition with molecular imaging and an improved understanding of tumor biology. *Current Opinion in Urology*. nov 2017;27(6):533-41.
136. Chiang AC, Massagué J. Molecular Basis of Metastasis. *New England Journal of Medicine*. 25 déc 2008;359(26):2814-23.
137. Nguyen DX, Massagué J. Genetic determinants of cancer metastasis. *Nat Rev Genet*. mai 2007;8(5):341-52.
138. Dhondt B, Rousseau Q, De Wever O, Hendrix A. Function of extracellular vesicle-associated miRNAs in metastasis. *Cell Tissue Res*. 1 sept 2016;365(3):621-41.
139. Sonpavde G. The biology of prostate cancer metastases: does oligo differ from polymetastatic? *Curr Opin Urol*. nov 2017;27(6):542-6.
140. Hallmarks of Cancer: The Next Generation: Cell [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411001279%3Fshowall%3Dtrue)
141. Ghosh RK, Pandey T, Dey P. Liquid biopsy: A new avenue in pathology. *Cytopathology*. 2019;30(2):138-43.
142. Arancio W, Belmonte B, Castiglia M, Napoli A, Tripodo C. Tissue Versus Liquid Biopsy: Opposite or Complementary? In 2017. p. 41-9.
143. Wang J, Ni J, Beretov J, Thompson J, Graham P, Li Y. Exosomal microRNAs as liquid biopsy biomarkers in prostate cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 janv 2020;145:102860.
144. Stelcer E, Konkol M, Głębocka A, Suchorska WM. Liquid Biopsy in Oligometastatic Prostate Cancer—A Biologist’s Point of View. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2019 [cité 1 oct 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00775>
145. Roy-Chowdhuri S, Stewart J. Preanalytic Variables in Cytology: Lessons Learned From Next-Generation Sequencing-The MD Anderson Experience. *Arch Pathol Lab Med*. nov 2016;140(11):1191-9.
146. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics*. janv 2016;107(1):1-8.
147. Hynes SO, Pang B, James JA, Maxwell P, Salto-Tellez M. Tissue-based next generation sequencing: application in a universal healthcare system. *Br J Cancer*. févr 2017;116(5):553-60.
148. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, et al. Guidelines

- for Validation of Next-Generation Sequencing–Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 1 mai 2017;19(3):341-65.
149. Hegemann M, Stenzl A, Bedke J, Chi KN, Black PC, Todenhöfer T. Liquid biopsy: ready to guide therapy in advanced prostate cancer? *BJU International*. 2016;118(6):855-63.
150. Gkoutela S, Castro-Giner F, Szczerba BM, Vetter M, Landin J, Scherrer R, et al. Circulating Tumor Cell Clustering Shapes DNA Methylation to Enable Metastasis Seeding. *Cell*. 10 janv 2019;176(1-2):98-112.e14.
151. Faugeroux V, Lefebvre C, Pailler E, Pierron V, Marcaillou C, Tourlet S, et al. An Accessible and Unique Insight into Metastasis Mutational Content Through Whole-exome Sequencing of Circulating Tumor Cells in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. août 2020;3(4):498-508.
152. Mandel PC, Huland H, Tiebel A, Haese A, Salomon G, Budäus L, et al. Enumeration and Changes in Circulating Tumor Cells and Their Prognostic Value in Patients Undergoing Cytoreductive Radical Prostatectomy for Oligometastatic Prostate Cancer—Translational Research Results from the Prospective ProMPT trial. *European Urology Focus*. 1 janv 2021;7(1):55-62.
153. Gabriel MT, Calleja LR, Chalopin A, Ory B, Heymann D. Circulating Tumor Cells: A Review of Non-EpCAM-Based Approaches for Cell Enrichment and Isolation. *Clin Chem*. avr 2016;62(4):571-81.
154. Magbanua MJM, Solanki TI, Ordonez AD, Hsiao F, Park JW. Enumeration of Circulating Tumor Cells and Disseminated Tumor Cells in Blood and Bone Marrow by Immunomagnetic Enrichment and Flow Cytometry (IE/FC). *Methods Mol Biol*. 2017;1634:203-10.
155. Barriere G, Fici P, Gallerani G, Fabbri F, Zoli W, Rigaud M. Circulating tumor cells and epithelial, mesenchymal and stemness markers: characterization of cell subpopulations. *Ann Transl Med*. nov 2014;2(11):109.
156. Togo S, Katagiri N, Namba Y, Tulafu M, Nagahama K, Kadoya K, et al. Sensitive detection of viable circulating tumor cells using a novel conditionally telomerase-selective replicating adenovirus in non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget*. 4 avr 2017;8(21):34884-95.
157. Mansilla C, Soria E, Ramírez N. The identification and isolation of CTCs: A biological Rubik’s cube. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 juin 2018;126:129-34.
158. Lowes LE, Bratman SV, Dittamore R, Done S, Kelley SO, Mai S, et al. Circulating Tumor Cells (CTC) and Cell-Free DNA (cfDNA) Workshop 2016: Scientific Opportunities and Logistics for Cancer Clinical Trial Incorporation. *International Journal of Molecular Sciences*. sept 2016;17(9):1505.
159. Thierry AR, Mouliere F, Gongora C, Ollier J, Robert B, Ychou M, et al. Origin and quantification of circulating DNA in mice with human colorectal cancer xenografts. *Nucleic Acids Research*. 1 oct 2010;38(18):6159-75.
160. Bettogowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. *Science Translational Medicine*. 19 févr 2014;6(224):224ra24-224ra24.
161. Elshimali YI, Khaddour H, Sarkissyan M, Wu Y, Vadgama JV. The Clinical Utilization of Circulating Cell Free DNA (CCFDNA) in Blood of Cancer Patients. *International Journal of*

Molecular Sciences. sept 2013;14(9):18925-58.

162. Salvi S, Gurioli G, Giorgi UD, Conteduca V, Tedaldi G, Calistri D, et al. Cell-free DNA as a diagnostic marker for cancer: current insights. *OTT*. 25 oct 2016;9:6549-59.

163. Belic J, Koch M, Ulz P, Auer M, Gerhalter T, Mohan S, et al. Rapid Identification of Plasma DNA Samples with Increased ctDNA Levels by a Modified FAST-SeqS Approach. *Clin Chem*. juin 2015;61(6):838-49.

164. Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. *Clin Chem*. janv 2015;61(1):112-23.

165. Cheng F, Su L, Qian C. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget*. 19 mai 2016;7(30):48832-41.

166. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 mai 2020;6(5):650-9.

167. Torga G, Pienta KJ. Patient-Paired Sample Congruence Between 2 Commercial Liquid Biopsy Tests. *JAMA Oncology*. 1 juin 2018;4(6):868-70.

168. Luga V, Zhang L, Vitoria-Petit AM, Ogunjimi AA, Inanlou MR, Chiu E, et al. Exosomes Mediate Stromal Mobilization of Autocrine Wnt-PCP Signaling in Breast Cancer Cell Migration. *Cell*. 21 déc 2012;151(7):1542-56.

169. Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, Matei I, Costa-Silva B, Moreno-Bueno G, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med*. juin 2012;18(6):883-91.

170. Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget*. 22 janv 2015;6(2):715-31.

171. Conti A, D'Elia C, Cheng M, Santoni M, Piva F, Brunelli M, et al. Oligometastases in Genitourinary Tumors: Recent Insights and Future Molecular Diagnostic Approach. *European Urology Supplements*. 1 déc 2017;16(12):309-15.

172. Kawakami K, Fujita Y, Kato T, Mizutani K, Kameyama K, Tsumoto H, et al. Integrin  $\beta$ 4 and vinculin contained in exosomes are potential markers for progression of prostate cancer associated with taxane-resistance. *Int J Oncol*. juill 2015;47(1):384-90.

173. Trerotola M, Ganguly KK, Fazli L, Fedele C, Lu H, Dutta A, et al. Trop-2 is up-regulated in invasive prostate cancer and displaces FAK from focal contacts. *Oncotarget*. 29 avr 2015;6(16):14318-28.

174. Pan J, Ding M, Xu K, Yang C, Mao LJ. Exosomes in diagnosis and therapy of prostate cancer. *Oncotarget*. 17 juin 2017;8(57):97693-700.

175. Peter ME. Targeting of mRNAs by multiple miRNAs: the next step. *Oncogene*. avr 2010;29(15):2161-4.

176. Griffiths-Jones S. The microRNA Registry. *Nucleic Acids Research*. 1 janv 2004;32(90001):109D - 111.

177. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *International Journal of Molecular Sciences*. oct 2016;17(10):1712.

178. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 26 nov 2002;99(24):15524-9.

179. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs — microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer*. avr 2006;6(4):259-69.
180. Cheng HH, Plets M, Li H, Higano CS, Tangen CM, Agarwal N, et al. Circulating microRNAs and treatment response in the Phase II SWOG S0925 study for patients with new metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate*. févr 2018;78(2):121-7.
181. Mulrane L, McGee SF, Gallagher WM, O'Connor DP. miRNA dysregulation in breast cancer. *Cancer Res*. 15 nov 2013;73(22):6554-62.
182. Zabolotneva A, Zhavoronkov A, Garazha A, Roumiantsev S, Buzdin A. Characteristic patterns of microRNA expression in human bladder cancer. *Frontiers in Genetics* [Internet]. 2013 [cité 3 oct 2022];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2012.00310>
183. Banzhaf-Strathmann J, Edbauer D. Good guy or bad guy: the opposing roles of microRNA 125b in cancer. *Cell Communication and Signaling*. 28 avr 2014;12(1):30.
184. Corrao G, Zaffaroni M, Bergamaschi L, Augugliaro M, Volpe S, Pepa M, et al. Exploring miRNA Signature and Other Potential Biomarkers for Oligometastatic Prostate Cancer Characterization: The Biological Challenge behind Clinical Practice. A Narrative Review. *Cancers*. janv 2021;13(13):3278.
185. Hennessey PT, Sanford T, Choudhary A, Mydlarz WW, Brown D, Adai AT, et al. Correction: Serum microRNA Biomarkers for Detection of Non-Small Cell Lung Cancer. *PLOS ONE*. 29 mai 2012;7(5):10.1371/annotation/bda2b1d8.
186. Kotaki R, Koyama-Nasu R, Yamakawa N, Kotani A. miRNAs in Normal and Malignant Hematopoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*. juill 2017;18(7):1495.
187. Sorrentino A, Liu CG, Addario A, Peschle C, Scambia G, Ferlini C. Role of microRNAs in drug-resistant ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol*. déc 2008;111(3):478-86.
188. Al-Kafaji G, Said HM, Alam MA, Al Naieb ZT. Blood-based microRNAs as diagnostic biomarkers to discriminate localized prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and allow cancer-risk stratification. *Oncol Lett*. juill 2018;16(1):1357-65.
189. Tu J, Peng Q, Shen Y, Hong Y, Zhu J, Feng Z, et al. Identification of biomarker microRNA-mRNA regulatory pairs for predicting the docetaxel resistance in prostate cancer. *J Cancer*. 2019;10(22):5469-82.
190. Bhagirath D, Yang TL, Bucay N, Sekhon K, Majid S, Shahryari V, et al. microRNA-1246 Is an Exosomal Biomarker for Aggressive Prostate Cancer. *Cancer Research*. 1 avr 2018;78(7):1833-44.
191. Paziewska A, Mikula M, Dabrowska M, Kulecka M, Goryca K, Antoniewicz A, et al. Candidate diagnostic miRNAs that can detect cancer in prostate biopsy. *The Prostate*. 2018;78(3):178-85.
192. Conti A, D'Elia C, Cheng M, Santoni M, Piva F, Brunelli M, et al. Oligometastases in Genitourinary Tumors: Recent Insights and Future Molecular Diagnostic Approach. *European Urology Supplements*. 1 déc 2017;16(12):309-15.
193. Bryant RJ, Pawlowski T, Catto JWF, Marsden G, Vessella RL, Rhee B, et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. *Br J Cancer*. févr 2012;106(4):768-74.
194. Bidarra D, Constâncio V, Barros-Silva D, Ramalho-Carvalho J, Moreira-Barbosa C, Antunes L, et al. Circulating MicroRNAs as Biomarkers for Prostate Cancer Detection and Metastasis Development Prediction. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2019 [cité 3 oct 2022];9.

Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00900>

195. Osipov ID, Zaporozhchenko IA, Bondar AA, Zaripov MM, Voytsitskiy VE, Vlassov VV, et al. Cell-Free miRNA-141 and miRNA-205 as Prostate Cancer Biomarkers. In: Gahan PB, Fleischhacker M, Schmidt B, éditeurs. *Circulating Nucleic Acids in Serum and Plasma – CNAPS IX*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 9-12. (Advances in Experimental Medicine and Biology).
196. Li Z, Ma YY, Wang J, Zeng XF, Li R, Kang W, et al. Exosomal microRNA-141 is upregulated in the serum of prostate cancer patients. *OTT*. 31 déc 2015;9:139-48.
197. Zhao S, Luo L, Xiang Q, Zhu Z, Wang J, Liu Y, et al. Cancer-Derived Exosomal miR-199b-5p Inhibits Distant Metastases of Prostate Cancer by Counteracting the DDR1-MAPK/ERK-EMT Pathway [Internet]. Rochester, NY; 2019 [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3475571>
198. Hudson RS, Yi M, Esposito D, Glynn SA, Starks AM, Yang Y, et al. MicroRNA-106b-25 cluster expression is associated with early disease recurrence and targets caspase-7 and focal adhesion in human prostate cancer. *Oncogene*. août 2013;32(35):4139-47.
199. Xu B, Wang N, Wang X, Tong N, Shao N, Tao J, et al. MiR-146a suppresses tumor growth and progression by targeting EGFR pathway and in a p-ERK-dependent manner in castration-resistant prostate cancer. *The Prostate*. 2012;72(11):1171-8.
200. El Bezawy R, Cominetti D, Fenderico N, Zuco V, Beretta GL, Dugo M, et al. miR-875-5p counteracts epithelial-to-mesenchymal transition and enhances radiation response in prostate cancer through repression of the EGFR-ZEB1 axis. *Cancer Letters*. 1 juin 2017;395:53-62.
201. Tao J, Wu D, Xu B, Qian W, Li P, Lu Q, et al. microRNA-133 inhibits cell proliferation, migration and invasion in prostate cancer cells by targeting the epidermal growth factor receptor. *Oncology Reports*. 1 juin 2012;27(6):1967-75.
202. Bhagirath D, Yang TL, Tabatabai ZL, Shahryari V, Majid S, Dahiya R, et al. Role of a novel race-related tumor suppressor microRNA located in frequently deleted chromosomal locus 8p21 in prostate cancer progression. *Carcinogenesis*. 4 juill 2019;40(5):633-42.
203. Ibrahim NH, Abdellateif MS, Kassem SHA, Abd El Salam MA, El Gammal MM. Diagnostic significance of miR-21, miR-141, miR-18a and miR-221 as novel biomarkers in prostate cancer among Egyptian patients. *Andrologia*. 2019;51(10):e13384.
204. Uppal A, Ferguson MK, Posner MC, Hellman S, Khodarev NN, Weichselbaum RR. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs. *Clin Exp Metastasis*. 1 août 2014;31(6):735-48.
205. Humphries B, Yang C. The microRNA-200 family: small molecules with novel roles in cancer development, progression and therapy. *Oncotarget*. 30 janv 2015;6(9):6472-98.
206. Mongroo PS, Rustgi AK. The role of the miR-200 family in epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Biol Ther*. 1 août 2010;10(3):219-22.
207. McLerran D, Grizzle WE, Feng Z, Bigbee WL, Banez LL, Cazares LH, et al. Analytical Validation of Serum Proteomic Profiling for Diagnosis of Prostate Cancer: Sources of Sample Bias. *Clinical Chemistry*. 1 janv 2008;54(1):44-52.
208. Wang K, Yuan Y, Cho JH, McClarty S, Baxter D, Galas DJ. Comparing the MicroRNA Spectrum between Serum and Plasma. *PLOS ONE*. 31 juill 2012;7(7):e41561.
209. Rastgoo N, Abdi J, Hou J, Chang H. Role of epigenetics-microRNA axis in drug resistance of multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*. 17 juin 2017;10(1):121.
210. Memari F, Joneidi Z, Taheri B, Aval SF, Roointan A, Zarghami N. Epigenetics and Epi-

- miRNAs: Potential markers/therapeutics in leukemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 oct 2018;106:1668-77.
211. Amodio N, Rossi M, Raimondi L, Pitari MR, Botta C, Tagliaferri P, et al. miR-29s: a family of epi-miRNAs with therapeutic implications in hematologic malignancies. *Oncotarget*. 30 mai 2015;6(15):12837-61.
212. Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, Liu Z, Zanesi N, Callegari E, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2 oct 2007;104(40):15805-10.
213. Varambally S, Cao Q, Mani RS, Shankar S, Wang X, Ateeq B, et al. Genomic Loss of microRNA-101 Leads to Overexpression of Histone Methyltransferase EZH2 in Cancer. *Science*. 12 déc 2008;322(5908):1695-9.
214. Duursma AM, Kedde M, Schrier M, Sage C le, Agami R. miR-148 targets human DNMT3b protein coding region. *RNA*. 1 mai 2008;14(5):872-7.
215. Reale E, Taverna D, Cantini L, Martignetti L, Osella M, De Pittà C, et al. Investigating the epi-miRNome: identification of epi-miRNAs using transfection experiments. *Epigenomics*. nov 2019;11(14):1581-99.
216. Gurbuz V, Kiliccioglu I, Dikmen AU, Bilen CY, Sozen S, Konac E. Comparative analysis of epi-miRNA expression levels in local/locally advanced and metastatic prostate cancer patients. *Gene*. 20 oct 2020;758:144963.
217. Shivakumar M, Lee Y, Bang L, Garg T, Sohn KA, Kim D. Identification of epigenetic interactions between miRNA and DNA methylation associated with gene expression as potential prognostic markers in bladder cancer. *BMC Med Genomics*. 24 mai 2017;10(Suppl 1):30.
218. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol*. avr 2020;77(4):508-47.
219. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 10 juin 2020;38(17):1963-96.
220. Mazzola R, Francolini G, Triggiani L, Napoli G, Cuccia F, Nicosia L, et al. Metastasis-directed Therapy (SBRT) Guided by PET-CT 18F-CHOLINE Versus PET-CT 68Ga-PSMA in Castration-sensitive Oligorecurrent Prostate Cancer: A Comparative Analysis of Effectiveness. *Clin Genitourin Cancer*. juin 2021;19(3):230-6.
221. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer-A Comparison between 99mTc-Bone-Scintigraphy and [68Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel)*. 31 juill 2017;10(3):E68.
222. Sarkar S, Das S. A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. *Biomed Eng Comput Biol*. 2016;7(Suppl 1):1-15.
223. Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med*. juill 1962;3:332-4.
224. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med*. févr 2006;47(2):287-97.

225. Talbot JN, Paycha F, Balogova S. Diagnosis of bone metastasis: recent comparative studies of imaging modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. août 2011;55(4):374-410.
226. Apolo AB, Lindenberg L, Shih JH, Mena E, Kim JW, Park JC, et al. Prospective Study Evaluating Na18F PET/CT in Predicting Clinical Outcomes and Survival in Advanced Prostate Cancer. *J Nucl Med*. juin 2016;57(6):886-92.
227. Talbot JN, Aveline C, Zhang-Yin J, Nataf V, Rusu T, Balogova S, et al. Imagerie du cancer de la prostate oligométastatique, le point de vue du médecin nucléaire. *Médecine Nucléaire*. avr 2019;43:227-35.
228. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G, Giovanella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. mai 2014;52(5):725-33.
229. Gillebert Q, Huchet V, Rousseau C, Cochet A, Olivier P, Courbon F, et al. 18F-fluorocholine PET/CT in patients with occult biochemical recurrence of prostate cancer: Detection rate, impact on management and adequacy of impact. A prospective multicentre study. *PLoS One*. 2018;13(2):e0191487.
230. Aveline C. FLUPROSTIC : place de la TEP/TDM au Fluor-18 et de l'IRM de diffusion « corps entier » dans la détection des premières métastases osseuses du cancer de la prostate. 29 sept 2017;56.
231. Gauthé M, Aveline C, Lecouvet F, Michaud L, Rousseau C, Tassart M, et al. Impact of sodium 18F-fluoride PET/CT, 18F-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 Journal of Urology*. 2018;Epub ahead of print.
232. Evangelista L, Cuppari L, Guttilla A, Gardi M, Agostini A, Ruggera L, et al. Oligometastatic recurrent prostate cancer detects by fluorine-18-choline positron emission tomography/computed tomography in patients with prostate-specific antigen levels of up to 5 ng/ml. *Nucl Med Commun*. mars 2018;39(3):260-7.
233. McCarthy M, Siew T, Campbell A, Lenzo N, Spry N, Vivian J, et al. <sup>18</sup>F-Fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2011;38(1):14-22.
234. Balogova S, Zakoun JB, Michaud L, Khalil A, Tassart M, Estes A, et al. Whole-body 18F-fluorocholine (FCH) PET/CT and MRI of the spine for monitoring patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: a pilot study. *Clin Nucl Med*. nov 2014;39(11):951-9.
235. 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*. août 2011;55(4):448-57.
236. Häcker A, Jeschke S, Leeb K, Prammer K, Ziegerhofer J, Segal W, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol*. nov 2006;176(5):2014-8; discussion 2018-2019.
237. Rager O, Baskin A, Amzalag G, Buchegger F, Miralbell R, Ratib O, et al. Significance

- of 18F-fluorocholine PET/CT positive pulmonary lesions in prostate cancer patients. *Nuklearmedizin*. 2015;54(5):211-6.
238. Kwee SA, DeGrado TR, Talbot JN, Gutman F, Coel MN. Cancer imaging with fluorine-18-labeled choline derivatives. *Semin Nucl Med*. nov 2007;37(6):420-8.
239. Calabria F, Chiaravalloti A, Schillaci O. (18)F-choline PET/CT pitfalls in image interpretation: an update on 300 examined patients with prostate cancer. *Clin Nucl Med*. févr 2014;39(2):122-30.
240. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K, et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism: Influence of Thyroid Anomalies. *Medicine (Baltimore)*. oct 2015;94(41):e1701.
241. Dejust S, Messaoud L, Jallerat P, Marical V, Morland D. Hepatic Metastases From Prostatic Adenocarcinoma Without Elevated 18F-Choline Activity. *Clin Nucl Med*. oct 2018;43(10):780-1.
242. Jambor I, Kuisma A, Kähkönen E, Kemppainen J, Merisaari H, Eskola O, et al. Prospective evaluation of 18F-FACBC PET/CT and PET/MRI versus multiparametric MRI in intermediate- to high-risk prostate cancer patients (FLUCIPRO trial). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2018;45(3):355-64.
243. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, Schiavina R, Brunocilla E, Lodi F, et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2016;43(9):1601-10.
244. Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A, Duan F, Mahmood U, Mankoff DA, et al. The Impact of Positron Emission Tomography with 18F-Fluciclovine on the Treatment of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Results from the LOCATE Trial. *J Urol*. févr 2019;201(2):322-31.
245. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2017;44(6):1014-24.
246. Demirci E, Toklu T, Yeyin N, Ocak M, Alan-Selcuk N, Araman A, et al. ESTIMATION OF THE ORGAN ABSORBED DOSES AND EFFECTIVE DOSE FROM 68Ga-PSMA-11 PET SCAN. *Radiat Prot Dosimetry*. 1 déc 2018;182(4):518-24.
247. Rowe S, Gage K, Faraj S, Macura K, Cornish T, González Roibón N, et al. 18F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 11 juin 2015;56.
248. Rowe SP, Macura KJ, Ciarallo A, Mena E, Blackford A, Nadal R, et al. Comparison of Prostate-Specific Membrane Antigen-Based 18F-DCFBC PET/CT to Conventional Imaging Modalities for Detection of Hormone-Naïve and Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. *J Nucl Med*. janv 2016;57(1):46-53.
249. Plyku D, Mena E, Rowe SP, Lodge MA, Szabo Z, Cho SY, et al. Combined model-based and patient-specific dosimetry for 18F-DCFPyL, a PSMA-targeted PET agent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2018;45(6):989-98.
250. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of

- tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2017;44(4):678-88.
251. Hirmas N, Al-Ibraheem A, Herrmann K, Alsharif A, Muhsin H, Khader J, et al. [68Ga]PSMA PET/CT Improves Initial Staging and Management Plan of Patients with High-Risk Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol*. juin 2019;21(3):574-81.
252. Wong HS, Leung J, Bartholomeusz D, Sutherland P, Le H, Nottage M, et al. Comparative study between 68 Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging in the initial staging of prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. déc 2018;62(6):816-22.
253. Krohn T, Verburg FA, Pufe T, Neuhuber W, Vogg A, Heinzl A, et al. [(68)Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2015;42(2):210-4.
254. Pyka T, Weirich G, Einspieler I, Maurer T, Theisen J, Hatzichristodoulou G, et al. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET for Differential Diagnosis of Suggestive Lung Lesions in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med*. mars 2016;57(3):367-71.
255. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. 68Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. sept 2018;4(5):686-93.
256. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. août 2015;56(8):1185-90.
257. Gauthé M, Belissant O, Girard A, Zhang Yin J, Ohnona J, Cottureau AS, et al. [PET/CT and biochemical recurrence of prostate adenocarcinoma: Added value of 68Ga-PSMA-11 when 18F-fluorocholine is non-contributive]. *Prog Urol*. juill 2017;27(8-9):474-81.
258. Müller J, Ferraro DA, Muehlematter UJ, Garcia Schüler HI, Kedzia S, Eberli D, et al. Clinical impact of 68Ga-PSMA-11 PET on patient management and outcome, including all patients referred for an increase in PSA level during the first year after its clinical introduction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2019;46(4):889-900.
259. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, Krönke M, Luther S, Heck MM, et al. Preliminary results on response assessment using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2018;45(4):602-12.
260. Harmon SA, Bergvall E, Mena E, Shih JH, Adler S, McKinney Y, et al. A Prospective Comparison of 18F-Sodium Fluoride PET/CT and PSMA-Targeted 18F-DCFBC PET/CT in Metastatic Prostate Cancer. *J Nucl Med*. nov 2018;59(11):1665-71.
261. Gorin MA, Rowe SP, Patel HD, Vidal I, Mana-Ay M, Javadi MS, et al. Prostate Specific Membrane Antigen Targeted 18F-DCFPyL Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for the Preoperative Staging of High Risk Prostate Cancer: Results of a Prospective, Phase II, Single Center Study. *J Urol*. janv 2018;199(1):126-32.
262. Giesel FL, Will L, Lawal I, Lengana T, Kratochwil C, Vorster M, et al. Intraindividual Comparison of 18F-PSMA-1007 and 18F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. *J Nucl Med*. juill 2018;59(7):1076-80.
263. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomäcker K, et al. Comparison

- of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol.* août 2015;17(4):575-84.
264. Mena E, Lindenberg ML, Shih JH, Adler S, Harmon S, Bergvall E, et al. Clinical impact of PSMA-based 18F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2018;45(1):4-11.
265. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, Wagner S, Schäfers M, Bögemann M, et al. Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2018;45(12):2055-61.
266. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection Efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* mars 2019;60(3):362-8.
267. Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, Ost P, Bidaut L, Collette L, et al. Use of modern imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. *Lancet Oncol.* oct 2018;19(10):e534-45.
268. Perez-Lopez R, Tunariu N, Padhani AR, Oyen WJG, Fanti S, Vargas HA, et al. Imaging Diagnosis and Follow-up of Advanced Prostate Cancer: Clinical Perspectives and State of the Art. *Radiology.* août 2019;292(2):273-86.
269. Rao A, Vapiwala N, Schaeffer EM, Ryan CJ. Oligometastatic Prostate Cancer: A Shrinking Subset or an Opportunity for Cure? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* janv 2019;39:309-20.
270. Farolfi A, Hadaschik B, Hamdy FC, Herrmann K, Hofman MS, Murphy DG, et al. Positron Emission Tomography and Whole-body Magnetic Resonance Imaging for Metastasis-directed Therapy in Hormone-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer After Primary Radical Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* oct 2021;4(5):714-30.
271. Albisinni S, Van Damme J, Aoun F, Bou Kheir G, Roumeguère T, De Nunzio C. A systematic review of imaging-guided metastasis-directed therapy for oligorecurrent prostate cancer: revolution or devolution? *Minerva Urol Nefrol.* juin 2020;72(3):279-91.
272. Bhagirath D, Yang TL, Bucay N, Sekhon K, Majid S, Shahryari V, et al. microRNA-1246 Is an Exosomal Biomarker for Aggressive Prostate Cancer. *Cancer Res.* 1 avr 2018;78(7):1833-44.
273. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* juin 2011;8(6):378-82.
274. Paganì O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst.* 7 avr 2010;102(7):456-63.
275. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* janv 2010;57(1):49-59.
276. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* avr 2017;71(4):630-42.
277. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 6 déc 2001;345(23):1655-9.

278. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol.* juill 1999;17(7):2092-9.
279. Tilki D, Pompe RS, Bandini M, Marchioni M, Kretschmer A, Tian Z, et al. Local treatment for metastatic prostate cancer: A systematic review. *Int J Urol.* mai 2018;25(5):390-403.
280. Voogd AC, Verhoeven RHA. Treatment of the Primary Tumour in the Presence of Metastases: Lessons from Breast Cancer. *Eur Urol.* mai 2016;69(5):797-9.
281. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* mars 2019;75(3):410-8.
282. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 1 déc 2018;392(10162):2353-66.
283. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* juill 2019;76(1):115-24.
284. National Cancer Institute (NCI). Phase III Randomized Trial of Concurrent Chemoradiotherapy With or Without Atezolizumab in Localized Muscle Invasive Bladder Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 oct [cité 23 oct 2022]. Report No.: NCT03775265. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775265>
285. Fossati N, Giannarini G, Joniau S, Sedelaar M, Sooriakumaran P, Spahn M, et al. Newly Diagnosed Oligometastatic Prostate Cancer: Current Controversies and Future Developments. *Eur Urol Oncol.* oct 2022;5(5):587-600.
286. Solanki AA, Bossi A, Efstathiou JA, Lock D, Mondini M, Ramapriyan R, et al. Combining Immunotherapy with Radiotherapy for the Treatment of Genitourinary Malignancies. *Eur Urol Oncol.* févr 2019;2(1):79-87.
287. Dudzinski SO, Cameron BD, Wang J, Rathmell JC, Giorgio TD, Kirschner AN. Combination immunotherapy and radiotherapy causes an abscopal treatment response in a mouse model of castration resistant prostate cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 14 août 2019;7(1):218.
288. Fizazi K, Drake CG, Beer TM, Kwon ED, Scher HI, Gerritsen WR, et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. *Eur Urol.* déc 2020;78(6):822-30.
289. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JMC, Papaemmanuil E, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature.* 16 avr 2015;520(7547):353-7.
290. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 10 févr 2018;36(5):446-53.
291. 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.* janv 2019;75(1):176-83.
292. Porres D, Pfister D, Thissen A, Kuru TH, Zugor V, Buettner R, et al. The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* mars 2017;20(1):85-92.
293. Vilela RA, Navarro NF, Faria ET, Ferreira EB, Ruzza RZ, Gadia R, et al. Use of stereotactic body radiation therapy for oligometastatic recurrent prostate cancer: A systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol.* oct 2018;62(5):692-706.
294. Meyer E, Allouache N, Loiseau C, Rapeaud E. Place de la radiothérapie stéréotaxique pour la prise en charge des cancers de prostate oligométastatiques. *Progrès en Urologie - FMC.* 1 juin 2020;30(2):F38-45.
295. Aizawa R, Takayama K, Nakamura K, Ogata T, Inoue T, Yamasaki T, et al. Long-term clinical outcomes of external beam radiation therapy for oligometastatic prostate cancer: A combination of prostate-targeted treatment and metastasis-directed therapy. *Int J Urol.* juill 2021;28(7):749-55.
296. Tsumura H, Ishiyama H, Tabata KI, Sekiguchi A, Kawakami S, Satoh T, et al. Long-term outcomes of combining prostate brachytherapy and metastasis-directed radiotherapy in newly diagnosed oligometastatic prostate cancer: A retrospective cohort study. *Prostate.* avr 2019;79(5):506-14.
297. O'Shaughnessy MJ, McBride SM, Vargas HA, Touijer KA, Morris MJ, Danila DC, et al. A Pilot Study of a Multimodal Treatment Paradigm to Accelerate Drug Evaluations in Early-stage Metastatic Prostate Cancer. *Urology.* avr 2017;102:164-72.
298. Parikh NR, Huiza C, Patel JS, Tsai S, Kalpage N, Thein M, et al. Systemic and tumor-directed therapy for oligometastatic prostate cancer: study protocol for a phase II trial for veterans with de novo oligometastatic disease. *BMC Cancer.* 1 avr 2019;19(1):291.
299. Ost P, Jerezek-Fossa BA, As NV, Zilli T, Muacevic A, Olivier K, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naïve Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol.* janv 2016;69(1):9-12.
300. Casamassima F, Masi L, Menichelli C, Bonucci I, Casamassima E, Lazzeri M, et al. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori.* févr 2011;97(1):49-55.
301. Detti B, Bonomo P, Masi L, Doro R, Cipressi S, Iermano C, et al. Stereotactic radiotherapy for isolated nodal recurrence of prostate cancer. *World J Urol.* août 2015;33(8):1197-203.
302. Ingrosso G, Trippa F, Maranzano E, Carosi A, Ponti E, Arcidiacono F, et al. Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience. *World J Urol.* janv 2017;35(1):45-9.
303. Pasqualetti F, Panichi M, Sainato A, Matteucci F, Galli L, Cocuzza P, et al. [(18)F]Choline PET/CT and stereotactic body radiotherapy on treatment decision making of oligometastatic prostate cancer patients: preliminary results. *Radiat Oncol.* 22 janv 2016;11:9.
304. Napieralska A, Miszczyk L, Stapor-Fudzinska M. CyberKnife stereotactic radiosurgery and stereotactic ablative radiation therapy of patients with prostate cancer bone metastases. *Neoplasma.* 2016;63(2):304-12.
305. Pasqualetti F, Panichi M, Sainato A, Matteucci F, Galli L, Cocuzza P, et al. [(18)F]Choline PET/CT and stereotactic body radiotherapy on treatment decision making of

- oligometastatic prostate cancer patients: preliminary results. *Radiation Oncology*. 22 janv 2016;11(1):9.
306. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 1 mai 2020;6(5):650-9.
307. Triggiani L, Mazzola R, Magrini SM, Ingrosso G, Borghetti P, Trippa F, et al. Metastasis-directed stereotactic radiotherapy for oligoprogressive castration-resistant prostate cancer: a multicenter study. *World J Urol*. déc 2019;37(12):2631-7.
308. Muldermans JL, Romak LB, Kwon ED, Park SS, Olivier KR. Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juin 2016;95(2):696-702.
309. Berghen C, Joniau S, Ost P, Poels K, Everaerts W, Decaestecker K, et al. Progression-directed Therapy for Oligoprogression in Castration-refractory Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. avr 2021;4(2):305-9.
310. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 20 avr 2016;34(12):1402-18.
311. Valeriani M, Marinelli L, Macrini S, Reverberi C, Aschelter AM, De Sanctis V, et al. Radiotherapy in metastatic castration resistant prostate cancer patients with oligo-progression during abiraterone-enzalutamide treatment: a mono-institutional experience. *Radiation Oncology*. 14 nov 2019;14(1):205.
312. Detti B, D'Angelillo RM, Ingrosso G, Olmetto E, Francolini G, Triggiani L, et al. Combining Abiraterone and Radiotherapy in Prostate Cancer Patients Who Progressed During Abiraterone Therapy. *Anticancer Res*. juill 2017;37(7):3717-22.
313. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
314. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh ACM, Oddens J, Poortmans PMP, et al. Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 11 juin 2009;360(24):2516-27.
315. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*. 1 nov 2003;21(21):3972-8.
316. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 20 août 2015;373(8):737-46.
317. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, 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*. févr 2013;14(2):149-58.
318. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*. 1 déc 2019;30(12):1992-2003.
319. Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al.

- Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 oct 2018;10:CD012816.
320. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 19 mars 2016;387(10024):1163-77.
321. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 10 avr 2018;36(11):1080-7.
322. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 27 juill 2017;377(4):352-60.
323. 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.* 27 juill 2017;377(4):338-51.
324. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 27 juill 2017;377(4):352-60.
325. 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. *New England Journal of Medicine.* 27 juill 2017;377(4):338-51.
326. Hoyle AP, Ali A, James ND, Cook A, Parker CC, Bono JS de, et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *European Urology.* 1 déc 2019;76(6):719-28.
327. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 11 juill 2019;381(2):121-31.
328. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 10 nov 2019;37(32):2974-86.
329. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 4 juill 2019;381(1):13-24.
330. Taneja SS. Re: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *J Urol.* oct 2019;202(4):661.
331. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 10 nov 2019;37(32):2974-86.
332. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr

2018;19(2):194-206.

333. Tonyali S, Haberal HB, Sogutdelen E. Toxicity, Adverse Events, and Quality of Life Associated with the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Curr Urol.* nov 2017;10(4):169-73.

334. Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Van Sanden S, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur J Cancer.* nov 2018;103:78-87.

335. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med.* 25 févr 2020;58(3):326-39.

336. Sasaki T, Onishi T, Hoshina A. Nadir PSA level and time to PSA nadir following primary androgen deprivation therapy are the early survival predictors for prostate cancer patients with bone metastasis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* sept 2011;14(3):248-52.

337. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 20 août 2006;24(24):3984-90.

338. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1 mai 2005;23(13):2918-25.

339. Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, Soloway M, Smith JA. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. *JAMA.* 6 févr 1991;265(5):618-21.

340. Sabharwal N, Sharifi N. HSD3B1 Genotypes Conferring Adrenal-Restrictive and Adrenal-Permissive Phenotypes in Prostate Cancer and Beyond. *Endocrinology.* 1 sept 2019;160(9):2180-8.

341. Hearn JWD, Sweeney CJ, Almassi N, Reichard CA, Reddy CA, Li H, et al. HSD3B1 Genotype and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 1 avr 2020;6(4):e196496.

342. Agarwal N, Hahn AW, Gill DM, Farnham JM, Poole AI, Cannon-Albright L. Independent Validation of Effect of HSD3B1 Genotype on Response to Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer. *JAMA Oncology.* 1 juin 2017;3(6):856-7.

343. Shiota M, Narita S, Akamatsu S, Fujimoto N, Sumiyoshi T, Fujiwara M, et al. Association of Missense Polymorphism in HSD3B1 With Outcomes Among Men With Prostate Cancer Treated With Androgen-Deprivation Therapy or Abiraterone. *JAMA Netw Open.* 1 févr 2019;2(2):e190115.

344. Yasui M, Hasegawa Y, Kawahara T, Kumano Y, Miyoshi Y, Matsubara N, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis of castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Mol Clin Oncol.* avr 2018;8(4):587-91.

345. Loubersac T, Nguile-Makao M, Pouliot F, Fradet V, Toren P. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as a Predictive Marker of Response to Abiraterone Acetate: A Retrospective Analysis of the COU302 Study. *Eur Urol Oncol.* juin 2020;3(3):298-305.

346. Kumano Y, Hasegawa Y, Kawahara T, Yasui M, Miyoshi Y, Matsubara N, et al. Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts Prognosis for Castration Resistant Prostate Cancer Patients Underwent Enzalutamide. *Biomed Res Int.* 20 janv

2019;2019:9450838.

347. Koo KC, Lee JS, Ha JS, Han KS, Lee KS, Hah YS, et al. Optimal sequencing strategy using docetaxel and androgen receptor axis-targeted agents in patients with castration-resistant prostate cancer: utilization of neutrophil-to-lymphocyte ratio. *World J Urol.* nov 2019;37(11):2375-84.
348. Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ, Cama C, Perlman H, Seaman E, et al. Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay. *Urology.* juin 1994;43(6):765-75.
349. Hamdy FC, Lawry J, Anderson JB, Parsons MA, Rees RC, Williams JL. Circulating prostate specific antigen-positive cells correlate with metastatic prostate cancer. *Br J Urol.* avr 1992;69(4):392-6.
350. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 1 oct 2008;14(19):6302-9.
351. Kohaar I, Petrovics G, Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Int J Mol Sci.* 12 avr 2019;20(8):E1813.
352. Mejean A, Vona G, Nalpas B, Damotte D, Brousse N, Chretien Y, et al. Detection of circulating prostate derived cells in patients with prostate adenocarcinoma is an independent risk factor for tumor recurrence. *J Urol.* juin 2000;163(6):2022-9.
353. Kantoff PW, Halabi S, Farmer DA, Hayes DF, Vogelzang NA, Small EJ. Prognostic significance of reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate-specific antigen in men with hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 15 juin 2001;19(12):3025-8.
354. Dizdarevic S, Jessop M, Begley P, Main S, Robinson A. 223Ra-Dichloride in castration-resistant metastatic prostate cancer: improving outcomes and identifying predictors of survival in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* déc 2018;45(13):2264-73.
355. Sonpavde G, Pond GR, Berry WR, de Wit R, Armstrong AJ, Eisenberger MA, et al. Serum alkaline phosphatase changes predict survival independent of PSA changes in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastasis receiving chemotherapy. *Urol Oncol.* sept 2012;30(5):607-13.
356. Scher HI, Lu D, Schreiber NA, Louw J, Graf RP, Vargas HA, et al. Association of AR-V7 on Circulating Tumor Cells as a Treatment-Specific Biomarker With Outcomes and Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 1 nov 2016;2(11):1441-9.
357. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 11 sept 2014;371(11):1028-38.
358. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* août 2015;1(5):582-91.
359. Tagawa ST, Antonarakis ES, Gjyrezi A, Galletti G, Kim S, Worroll D, et al. Expression of AR-V7 and ARv567es in circulating tumor cells correlates with outcomes to taxane therapy in men with metastatic prostate cancer treated in TAXYNERGY. *Clin Cancer Res.* 15 mars 2019;25(6):1880-8.
360. Li H, Zhang Y, Li D, Ma X, Xu K, Ding B, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 Predicts Shorter Response in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Receiving Androgen Deprivation Therapy. *Eur Urol.* juin 2021;79(6):879-86.

361. Schwarzenbach H, Alix-Panabières C, Müller I, Letang N, Vendrell JP, Rebillard X, et al. Cell-free tumor DNA in blood plasma as a marker for circulating tumor cells in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2009;15(3):1032-8.
362. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients | *Nature Reviews Cancer* [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrc3066>
363. Nordgård O, Brendsdal Forthun R, Lapin M, Grønberg BH, Kalland KH, Kopperud RK, et al. Liquid Biopsies in Solid Cancers: Implementation in a Nordic Healthcare System. *Cancers (Basel).* 13 avr 2021;13(8):1861.
364. Azad AA, Volik SV, Wyatt AW, Haegert A, Le Bihan S, Bell RH, et al. Androgen Receptor Gene Aberrations in Circulating Cell-Free DNA: Biomarkers of Therapeutic Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 mai 2015;21(10):2315-24.
365. Wyatt AW, Azad AA, Volik SV, Annala M, Beja K, McConeghy B, et al. Genomic Alterations in Cell-Free DNA and Enzalutamide Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 1 déc 2016;2(12):1598-606.
366. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 20 oct 2014;32(30):3436-48.
367. Jossen S, Sung SY, Lao K, Chung LWK, Johnstone PAS. Radiation modulation of microRNA in prostate cancer cell lines. *Prostate.* 1 nov 2008;68(15):1599-606.
368. Li B, Shi XB, Nori D, Chao CKS, Chen AM, Valicenti R, et al. Down-regulation of microRNA 106b is involved in p21-mediated cell cycle arrest in response to radiation in prostate cancer cells. *Prostate.* mai 2011;71(6):567-74.
369. Hatano K, Kumar B, Zhang Y, Coulter JB, Hedayati M, Mears B, et al. A functional screen identifies miRNAs that inhibit DNA repair and sensitize prostate cancer cells to ionizing radiation. *Nucleic Acids Res.* 30 avr 2015;43(8):4075-86.
370. Gong P, Zhang T, He D, Hsieh JT. MicroRNA-145 Modulates Tumor Sensitivity to Radiation in Prostate Cancer. *Radiat Res.* déc 2015;184(6):630-8.
371. Qu Y, Huang X, Li Z, Liu J, Wu J, Chen D, et al. miR-199a-3p inhibits aurora kinase A and attenuates prostate cancer growth: new avenue for prostate cancer treatment. *Am J Pathol.* mai 2014;184(5):1541-9.
372. Bonci D, Coppola V, Patrizii M, Addario A, Cannistraci A, Francescangeli F, et al. A microRNA code for prostate cancer metastasis. *Oncogene.* 3 mars 2016;35(9):1180-92.
373. Takeshita F, Patrawala L, Osaki M, Takahashi R u, Yamamoto Y, Kosaka N, et al. Systemic delivery of synthetic microRNA-16 inhibits the growth of metastatic prostate tumors via downregulation of multiple cell-cycle genes. *Mol Ther.* janv 2010;18(1):181-7.
374. Viticchiè G, Lena AM, Latina A, Formosa A, Gregersen LH, Lund AH, et al. MiR-203 controls proliferation, migration and invasive potential of prostate cancer cell lines. *Cell Cycle.* 1 avr 2011;10(7):1121-31.
375. Shi XB, Ma AH, Xue L, Li M, Nguyen HG, Yang JC, et al. miR-124 and Androgen Receptor Signaling Inhibitors Repress Prostate Cancer Growth by Downregulating Androgen Receptor Splice Variants, EZH2, and Src. *Cancer Res.* 15 déc 2015;75(24):5309-17.
376. Dong Q, Meng P, Wang T, Qin W, Qin W, Wang F, et al. MicroRNA let-7a inhibits proliferation of human prostate cancer cells in vitro and in vivo by targeting E2F2 and CCND2.

PLoS One. 14 avr 2010;5(4):e10147.

377. miR-200b inhibits prostate cancer EMT, growth and metastasis - PubMed [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24391862/>
378. Liu C, Kelnar K, Liu B, Chen X, Calhoun-Davis T, Li H, et al. The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *Nat Med.* févr 2011;17(2):211-5.
379. Morote J, Comas I. Reply by authors: Serum testosterone level is a useful biomarker for determining the optimal treatment for castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol.* sept 2019;37(9):571.
380. Shiota M, Kashiwagi E, Murakami T, Takeuchi A, Imada K, Inokuchi J, et al. Serum testosterone level as possible predictive marker in androgen receptor axis-targeting agents and taxane chemotherapies for castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol.* mars 2019;37(3):180.e19-180.e24.
381. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature.* 18 janv 2012;481(7381):287-94.
382. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science.* 17 mars 2017;355(6330):1152-8.
383. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 21 mai 2015;161(5):1215-28.
384. Nizialek E, Antonarakis ES. PARP Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer: Evidence to Date. *Cancer Manag Res.* 2020;12:8105-14.
385. 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.* 28 mai 2020;382(22):2091-102.
386. Ahmadzadehfar H, Essler M, Schäfers M, Rahbar K. Radioligand therapy with 177Lu-PSMA-617 of metastatic prostate cancer has already been arrived in clinical use. *Nucl Med Biol.* déc 2016;43(12):835.
387. Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, Nguyen B, Stopsack KH, Wibmer A, et al. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:355-66.
388. Gao J, Ward JF, Pettaway CA, Shi LZ, Subudhi SK, Vence LM, et al. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat Med.* mai 2017;23(5):551-5.
389. Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, Fléchon A, Gravis G, Galsky MD, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Preliminary Analysis of Patients in the CheckMate 650 Trial. *Cancer Cell.* 12 oct 2020;38(4):489-499.e3.
390. Initial results from a phase II study of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC; CheckMate 650). | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7\\_suppl.142](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.142)
391. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 15 févr 2016;22(4):813-20.
392. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 1 janv 2020;38(1):1-10.

393. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol*. 10 févr 2020;38(5):395-405.
394. Graff JN, Beer TM, Alumkal JJ, Slottke RE, Redmond WL, Thomas GV, et al. A phase II single-arm study of pembrolizumab with enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing on enzalutamide alone. *J Immunother Cancer*. juill 2020;8(2):e000642.
395. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 28 juill 2017;357(6349):409-13.
396. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, Ritterhouse LL, Watkins JC, Rodig S, et al. Association of Polymerase  $\epsilon$ -Mutated and Microsatellite-Unstable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol*. déc 2015;1(9):1319-23.
397. Immunological and genomic correlates of response to anti-PD1 checkpoint therapy in mismatch proficient and deficient patients with metastasized castration resistant prostate cancer. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6\\_suppl.248](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.248)



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبحل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقرت من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 15

سنة: 2023

مرض " قليل النقايل "  
في سرطان البروستاتا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: ...../...../.....

من طرف

السيدة مريم أفهلي  
المزودة في 7 غشت 1997 بتأدير

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مرض قليل النقايل، سرطان، بروتاتنا، تجسيمي، نقيلة، واصمات حيوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد الرحيم دودوح

مشرف

أستاذ في الطب النووي

عضو

السيد محمد المرجاني

عضو

أستاذ في الطب الإشعاعي

عضو

السيد خالد اندلسي الصغير

عضو

أستاذ في الطب الإشعاعي

السيد هاشم الصانع

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيدة مريم الدرعي

أستاذة في طب الأشعة

السيد محمد رضا خمামوش

أستاذ في الأورام الطبية