



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



Année: 2023

Thèse N°: 079

CANCER DE LA PROSTATE EN RECHUTE BIOCHIMIQUE APRÈS TRAITEMENT LOCAL

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Madame Ala'a fadel Mahmoud Abu-zineh

Née le 20 Septembre à Amman

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

Mots Clés : Hormonothérapie ; Radiothérapie ; rechute biochimique ; Cancer de la prostate

Membres du Jury :

Monsieur doudouh Abderrahim
Professeur de médecine nucléaire
Monsieur Khalid andaloussi-saghir
Professeur de radiothérapie - oncologie
Monsieur el marjani Mohammad
Professeur de radiothérapie - oncologie
Monsieur mahfoud tarik
Professeur en oncologie médicale
Madame El kacemi hanan
Professeur en oncologie – radiothérapie

Président du jury
directeur de thèse
Juge
Juge
Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

لَا إِلَهَ إِلَّا اللَّهُ الْحَيُّ الْقَيُّومُ لَا تَأْخُذُهُ سِنَةٌ وَلَا نَوْمٌ لَمْ يَلِدْ وَلَمْ يَكُنْ لَهُ مَآ فِي
السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ مِمَّنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ
يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ وَلا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ
وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضَ وَلا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا هُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ



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
2013 _ 2022	: Professeur Mohamed ADNIOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *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 Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOL
 - *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
 - *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
 - *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI
-

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
---------------------	------------------

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
--------------------	--------------------------

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i>
<i>Rabat</i>	
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie <i>Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat</i>
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance</i>

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUADA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i>Doyen de la FMPA</i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale – <i>Directeur du CHIS Rabat</i>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
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 HOUSYNI 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 Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur 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
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

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
 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

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE 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
 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. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat*
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique - *Doyen de la FMPR*
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH 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 *Directeur HMI Moulay 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 *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l'ERPPLM*

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
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*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
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*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
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 Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine

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

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

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 *
 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 Lamy
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités Rabat*
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
 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

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim *
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation
Médecine Aéronautique

Directeur ERSSM

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
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
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr.BENSGHIR Mustapha *
 Pr.BENYAHIA Mohammed *
 Pr.BOUATIA Mustapha
 Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr.CHAIB Ali *
 Pr.DENDANE Tarek
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUALI Hassane *
 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 *

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 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

JUIN 2013

Pr.BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr.BENCHAKROUN Mohammed *

Traumatologie- Orthopédie

Pr.BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss *

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale *

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass *

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham *

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

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. ANDALOUSSI 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 *
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *
Pr. SAOUAB RACHIDA *
Pr. SBITTI YASSIR *
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM *

Radiothérapie

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 Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
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

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUÏ KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUÏ 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 Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI 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 (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

Le Doyen



I dedicate this work to Allah

Praise be to Allah the Almighty of God , who allowed me to see this long-awaited day. Who gave me the courage, the patience and the strength to go all the way and make this dream come true.

الحمد لله

الذي بنعمته تتم الصالحات

To the best mother in the world, Mageda Al

Tarawneh

My mother, the dearest one to my heart, I didn't imagine that I would reach this day without your presence in it, but I am sure that your spirit is always accompanies me. With this thesis, I officially became a doctor, as you always dreamed.

Whenever I think of despair or fatigue, your words illuminate my darkness so that I can continue to success after success. After all these years, all I remember is how you used to stay with me on the phone while I was studying and your laughter when I told you that you reminds me of Edison's mother. Indeed, mother's love makes miracles because of you I didn't give up and kept striving. I love you a lot

To my father Fadel Abu-Zineh

My beloved father, I have achieved what you saw for me many years ago, I remember what you always say to me [Do not despair if you fail once, success is the ally of all who persevere], I persevered and reached thanks to your constant encouragements, to your effort and sweat that you have made to secure me this decent life , to you I dedicate this thesis.

To my sister Karmen

Strong appearance and kind heart. You have been like a mother to me. I have grown up with your care and have become this shining little lady who her dream was to never disappoint you. I dedicate this success to you.

To my sister Rawan

My kindest sister, the sister who brings us together no matter how we far apart, the kind heart that makes efforts just to make others happy, the one who puts a smile on my face since I was young. I dedicate this success to you.

To my sister Fedaa

I think I am what I am today because of your constant encouragements to me from a young age and your endeavor to make a great effort in my studies. I remember your motivational words to me since I was in elementary school. I thank your effort to teach me to become who I am.

To my fiancé Muayyad

*My one and only, my love and my soulmate, thanks to you, I
knew what it means for love to have a name, thanks to you,
my world became full of colors, love and butterflies, to you I
dedicate this thesis and as Pablo Neruda says:*

*“If nothing saves us from death, at least love should save us
from life”*

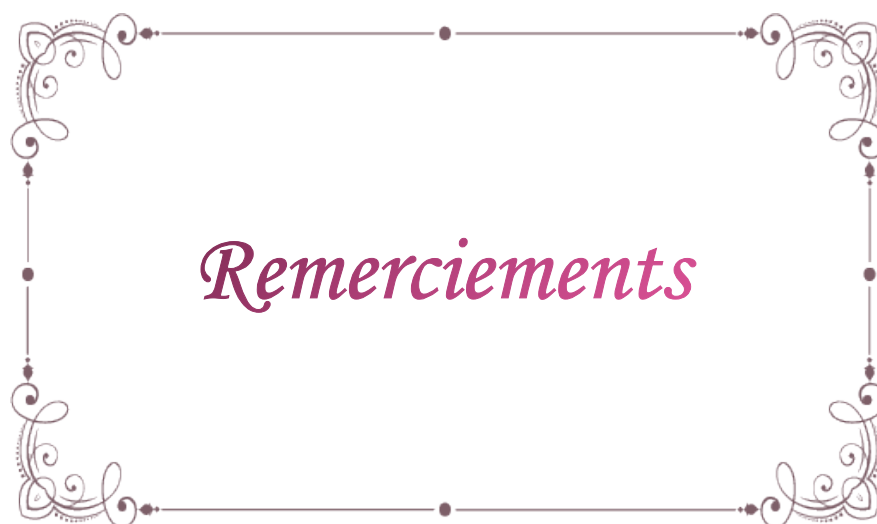
A decorative border with floral motifs at the corners and midpoints of the top, bottom, and sides, enclosing the text.

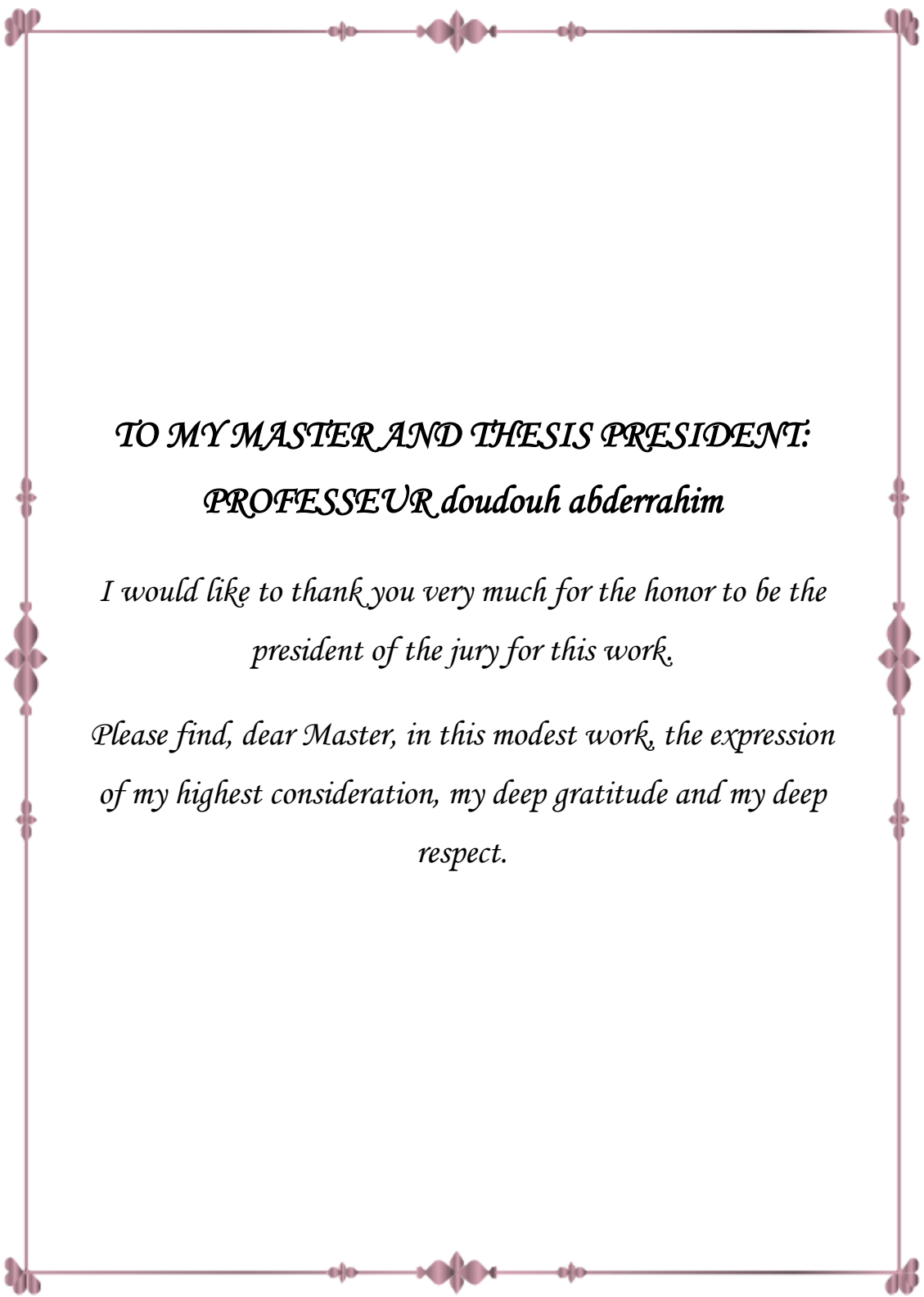
To my nephew Rayyan and niece Heaven

I remember Rayyan's first gasp when he saw me in scrub uniform. It was astonishment and an indescribable sparkle in his eyes. I love you and Heaven very much. Perhaps I will see you as my colleagues in the profession one day, enshallah.

To my cat Lily rose

The annoying cat who slept next to my books while I was studying, I love you to the moon and back, You mean the world to me.





TO MY MASTER AND THESIS PRESIDENT:

PROFESSEUR doudouh abderrahim

*I would like to thank you very much for the honor to be the
president of the jury for this work,*

*Please find, dear Master, in this modest work, the expression
of my highest consideration, my deep gratitude and my deep
respect.*

TO MY MASTER AND THESIS REPORTER:

PROFESSEUR Khalid Andaloussi-saghir

It was a great pleasure that I was signed with you, I was able to benefit from your supervision and I was very touched by the honor that you trusted me with this work.

Thank you for guiding me through this work, Thank you for the benevolent welcome and the attention you have reserved for me each time.

Please accept, dear master, in this work the assurance of my esteem and deep respect.

To our thesis judge: professeur mahfoud tarik

We appreciate the honor that you did to us by participating in our thesis jury, for your kindness and your human qualities which deserve respect. Please find here the expression of our deepest gratitude.

To our thesis judge: professeur el marjany mohammad

Thank you for honoring us with your presence. You have kindly accepted to judge this thesis. This honor means a lot to me and we would like to express our gratitude and deep respect to you.

To our thesis judge: professeur el kacemi hanan

It was a great honor that you participate in our thesis jury. Thank you for your kindness and modesty. May this modest work represent my gratitude and deep respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

DHT : Dihydrotestostérone

ACTH: Hormone corticotrope

FSH: Hormone folliculostimulante

LH: Hormone lutéinisante

LH-RH ou GnRH: Hormone de croissance ou gonadolibérine

mm: millimètre

ml: milliliter

PSA : Antigène Spécifique de la Prostate

PAP : la phosphatase acide de la prostate

CaP : cancer de la prostate

IDH : l'indice développement humain

PCPT: prostate cancer prevention trail

SERM: Selective Estrogen Receptor

T : testostérone

EPN : l'engainement perinerveux

IRM mp : IRM pelvienne multi paramétrique

TEP-CT : La tomographie par émission de positons couplée au scanner

AUA: l'American Urological Association

ESMO: l'European Society for Medical Oncology

RB : rechute biochimique

PR : prostatectomie radicale

RT : radiothérapie externe

ADT : traitement par suppression androgénique

EAU : l'Association européenne d'urologie

PSMA : l'antigène membranaire spécifique de la prostate

NGI : l'imagerie de nouvelle génération

AFU : l'Association Française d'Urologie

ESTRO: l'European Society for Therapeutic Radiation Oncology

SAd : La suppression androgénique

ADN : acide désoxyribonucléique

SSP: survie sans progression

SG : survie globale

EORTC: European organization for research and treatment of cancer

HT: hormonothérapie

TPA : traitement de privation androgénique

CPNCm : cancer de la prostate métastatique non traité par castration

CPSCm : cancer de la prostate métastatique sensible à la castration

CPRCm : cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

AMM : mise sur le marché

RAU : rétention aigüe d'urine

PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System

PS : poudre et solvant pour suspension injectable

IM : intramusculaire

SC : sous-cutanée

DCI : dénomination commune internationale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :la position de la prostate.....	2
Figure 2 :les Dimensions et la forme de la glande prostatique	4
Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate (modèle Mc Neal)	6
Figure 4 : Les Rapports de la glande prostatique.....	7
Figure 5 : La vascularisation artérielle de la glande prostatique	8
Figure 6 : Représentation schématique des voies nerveuses du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (par Gil Vernet).....	8
Figure 7 : Incidence du CaP dans le globe (par 100.000).....	13
Figure 8 : Mortalité par CaP dans le globe (par 100.000)	13
Figure 9 : Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de prostate.	15
Figure 10 : Evolution du PSA en fonction du taux de testostérone libre.....	18
Figure 11 : Le néoplasie intraépithélial Figure 12 : Un adénocarcinome Score 6 de Gleason	22
Figure 13 : Différents aspects de la prostate au toucher rectal	25
Figure 14 : Bilan de la récurrence biologique après prostatectomie totale.....	51
Figure 15 : Bilan de la récurrence biochimique après radiothérapie	52
Figure 16 : Le continuum du cancer de la prostate	79
Figure 17 : Stratégies thérapeutiques en cas de rechute biochimique.	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification TNM 2016.....	31
Tableau 2 : Le type de récurrence biologique selon certaines caractéristiques biologiques et temporelles.....	36
Tableau 3 : Mortalité spécifique au cancer de la prostate après prostatectomie ou radiothérapie : Influence du PSA-DT.	42
Tableau 4 : Les particularités des analogues LH-RH	72
Tableau 5 : Les particularités des antagonistes de la LH-RH.....	74
Tableau 6 : Les particularités des anti-androgènes.....	75

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION :	1
II. GENERALITES SUR LE CANCER DE LA PROSTATE:	2
1- Rappel Embryologique :	2
2- Rappel anatomique :	2
3- Rappels physiologiques :	9
4- Épidémiologie :	11
A- Prévalence :	11
B- Incidence et Mortalité :	12
C-Facteurs de risques :	14
5. Anatomie-pathologie :	21
6-Diagnostic positif :	23
A-Clinique :	23
B- Examens complémentaires:	25
C-Classification et groupes pronostic :	29
D- Traitement:	32
III. Cancer de la prostate en rechute biochimique :	35
1-définition :	36
2- Histoire naturelle après une défaillance biochimique.....	39
3-le diagnostic et les bilans à demander:	45
4-prise en charge thérapeutique de la rechute biochimique :	53
A- Rechute biochimique après prostatectomie radicale :	53
A-1. Radiothérapie de rattrapage précoce dans le caP :	53
A-2. Les perspectives thérapeutiques.....	56
A-3.L'intérêt de l'escalade de la dose et des volumes de traitement	57
A-4. L'intérêt de l'intensification par une hormonothérapie associée.....	58
A-5. Cas particulier du pN1 :	60
B- Rechute biochimique après radiothérapie :	60
B-1.approche générale :	60
B-2. Sélection des patients pour la thérapie locale de sauvetage	61

B-3. Options pour la thérapie de sauvetage	62
C- Traitement de la rechute ganglionnaire :	65
C-1.Traitement local	65
a-Indications.....	65
b-Radiothérapie pelvienne de rattrapage	66
c-Curage de rattrapage	66
C-2. Résultats oncologiques	67
C-3.Traitement systémique	68
D-traitement après une rechute oligométastatiques :	68
D-1.Faut-il introduire une hormonothérapie pour ces patients ?	68
D-2. Peut-on retarder l'introduction d'une hormonothérapie à l'aide d'un traitement ciblant les métastases ?	68
D-3.Peut-on améliorer la survie des patients oligométastatiques en ciblant les oligométastases par radiothérapie stéréotaxique ?	69
E-traitement après une rechute métastatique :	70
IV. CONCLUSION :	80
RÉSUMÉ	81
Bibliographie	84

I. INTRODUCTION :

Le cancer de la prostate est une tumeur maligne qui se développe aux dépens des composants épithéliaux et conjonctifs de la prostate. Le type histologique notamment connue est l'adénocarcinome. L'amélioration des conditions de vie et l'allongement de l'espérance de vie ont fait de ce cancer un véritable problème de santé publique depuis une quinzaine d'années. [1, 2,3].

D'après les statistiques compilées par GLOBOCAN en 2020, la CaP est le 2ème type de cancer le plus courant chez les hommes et la 3ème raison de décès. [19]

L'antigène prostatique spécifique (PSA) est un marqueur sérique sensible et spécifique du tissu prostatique qui Permet une détection précoce des récidives de la maladie chez les hommes qui ont reçu un traitement définitif pour une maladie localisée.

La surveillance du taux de PSA sérique conduit fréquemment à l'identification d'hommes présentant une récidive biochimique. De telles récidives sont généralement identifiées avant qu'il y ait des signes ou des symptômes de récidive locorégionale ou de métastases à distance.

Une augmentation détectable du taux de PSA après une prostatectomie radicale ($\geq 0,2$ ng/mL) ou une augmentation du PSA de 2 ng/mL au-dessus du niveau nadir après une radiothérapie (RT) peut représenter un échec local et/ou à distance, pour lesquels un traitement supplémentaire peut être justifié. [4,97].

Les objectifs de notre travaux sont:

- La définition de la rechute biochimique.
- Déterminer les bilans à demandés dans cette situation ?
- Comment prendre en charge une rechute biochimique?

II. GENERALITES SUR LE CANCER DE LA PROSTATE:

1- Rappel Embryologique :

Le développement de la prostate au cours de la période embryo- fœtale a fait l'objet de plusieurs études. La prostate provient des cellules mésenchymateuses du sinus urogénital, qui se développe de la 5ème semaine au 6ème mois. [6]

2- Rappel anatomique :

A. Situation de la prostate :

La prostate est une glande qui fait partie de l'appareil génital masculin, Elle Se trouve devant l'ampoule du rectum, sous vésicale, et entoure l'urètre. [7,8,9]

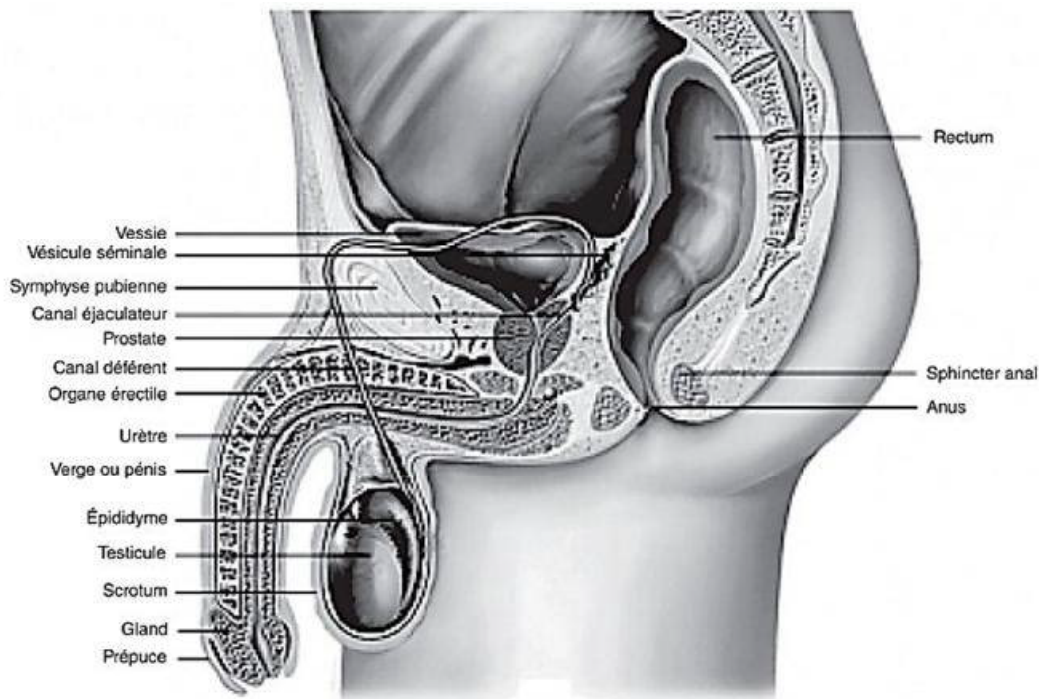


Figure 1 : la position de la prostate.

B. Aspects macroscopiques de la prostate :

La prostate est aplatie vers l'avant et conique, avec un axe longitudinal incliné vers le bas vers l'arrière, pesant environ 20 à 25 grammes. [8,10]

C. Dimensions de la prostate :

La prostate est de petite dimension, a l'âge adulte, elle a les dimensions suivantes : [11,9]

- 4 cm de largeur
- 3 cm de hauteur.
- 2 cm d'épaisseur

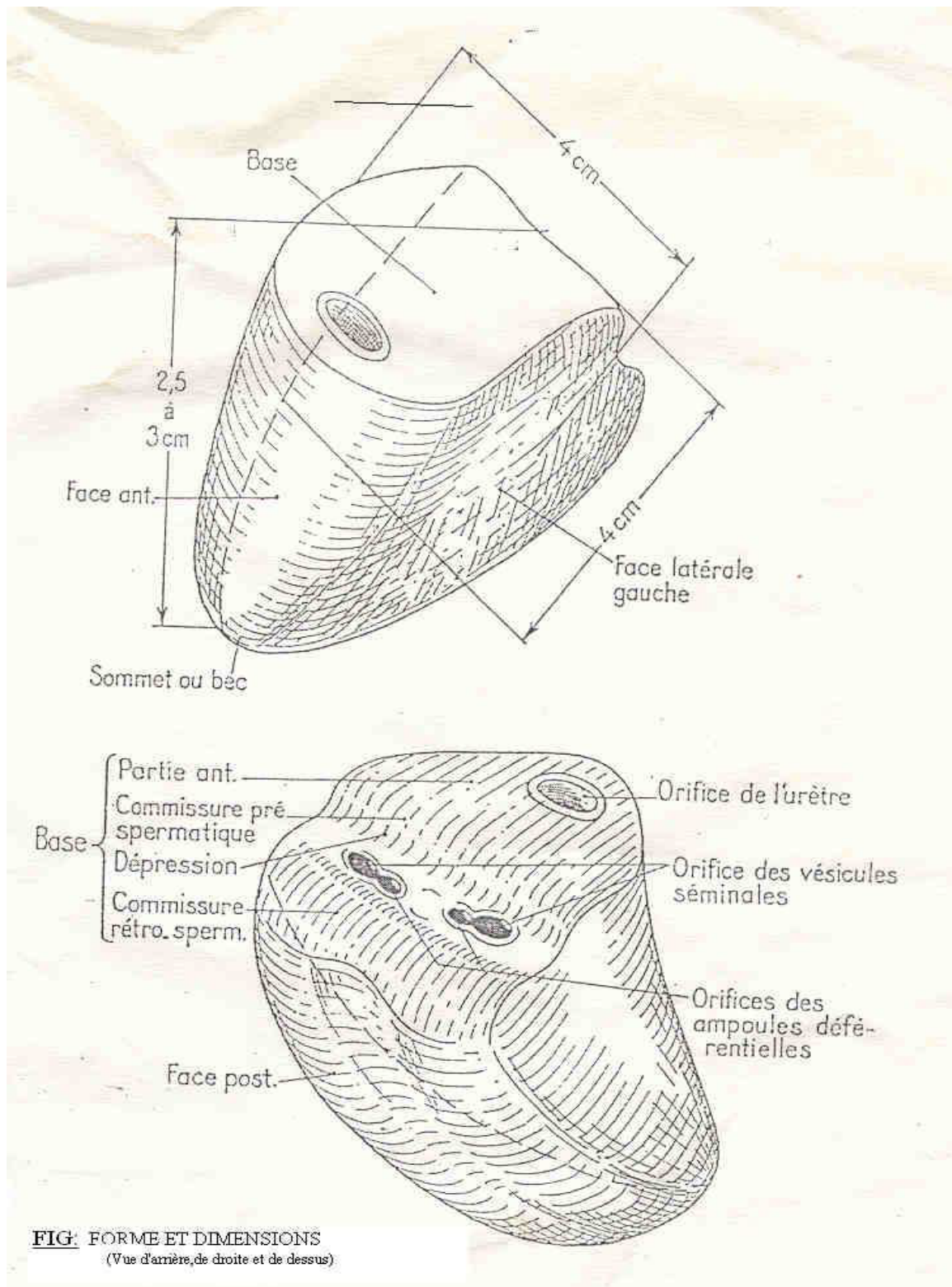


Figure 2 : les Dimensions et la forme de la glande prostatique [11]

D. les Configuration de la prostate :

1. externe :

- une Face antérieur légèrement convexe tournée vers l'avant et légèrement vers le haut.
- une face postérieure qui Se trouve devant l'ampoule du rectum (examen rectal). Les canaux éjaculateurs percent cette surface.
- Deux côtés convexes d'avant en arrière et de haut en bas, plongeant et incliné vers l'intérieur.
- une face supérieure (base) et autre inférieur (sommet) [8, 9,151]

2. interne :

Deux lobes latéraux (de chaque côté de l'urètre) Il y a deux lobes derrière l'urètre :

- Lobe moyen : Au-dessus du canal éjaculateur.
- Lobe postérieur : au-dessous le canal éjaculateur.
- Isthme : Devant l'urètre

F. La division de la prostate :

* La Zone Périphérique (ZP) entoure l'arrière, le bas et les côtés de la zone centrale. Il représente 70 % de l'ensemble de la prostate. Dans environ 70 % des cas, il s'agit de la zone propice au développement du cancer de la prostate.

* Zone de transition (ZT) : Elle représente 5 à 10% du volume total de la prostate.

* Zone centrale (ZC), entoure les canaux éjaculateurs. Représente 15 à 20% du volume total de la prostate.

* Stroma fibro-musculaire antérieur (SFMA) : il constitue la totalité de la face antérieure de la prostate et le tiers antérieur des faces latérales [2,152].

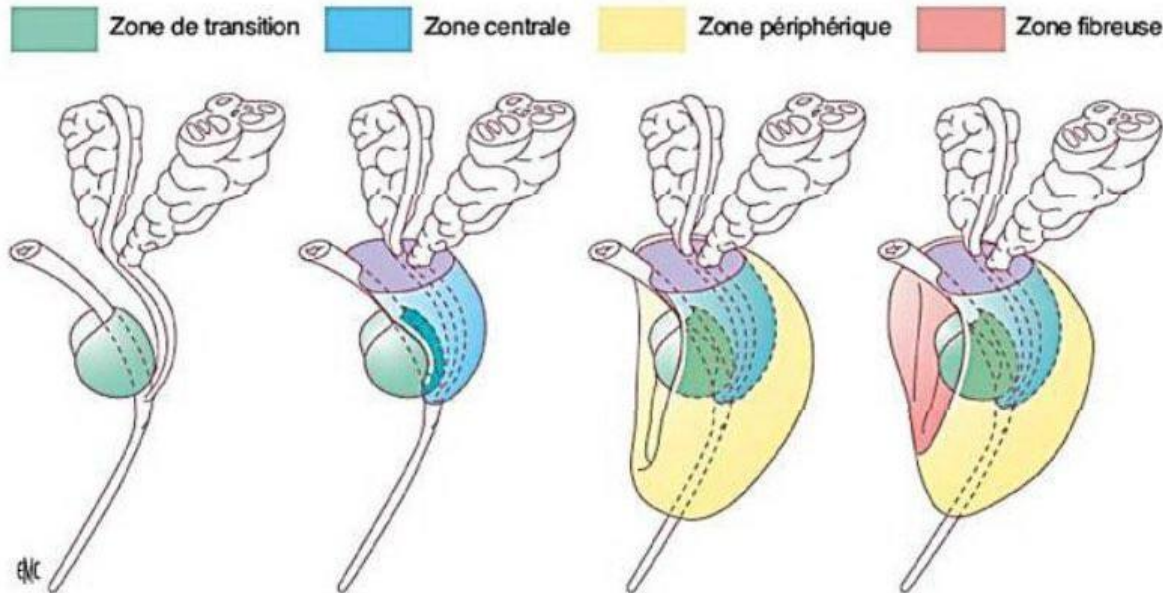


Figure 3 : Anatomie zonale de la prostate (modèle Mc Neal)

G. Les rapports : (Figure 4)

La prostate est enveloppée par une lame cellulaire qui entoure la capsule propre ; en plus elle est entourée :

- en avant par le ligament pubo-prostatique
- en bas par le ligament prostatique
- en arrière par l'aponévrose de DENONVILLIER

Grâce à l'aponévrose de DENONVILLIER, la prostate répond en bas et en avant vers la face antérieure du rectum pelvien oblique, présentant une calotte prostatique inférieure et

postérieure. L'aponévrose de DENONVILLIER comporte deux feuillets entre lesquels se trouve l'espace postérieur de PROUST.

Le plexus veineux périprostatique est situé entre le fascia périprostatique et la capsule.

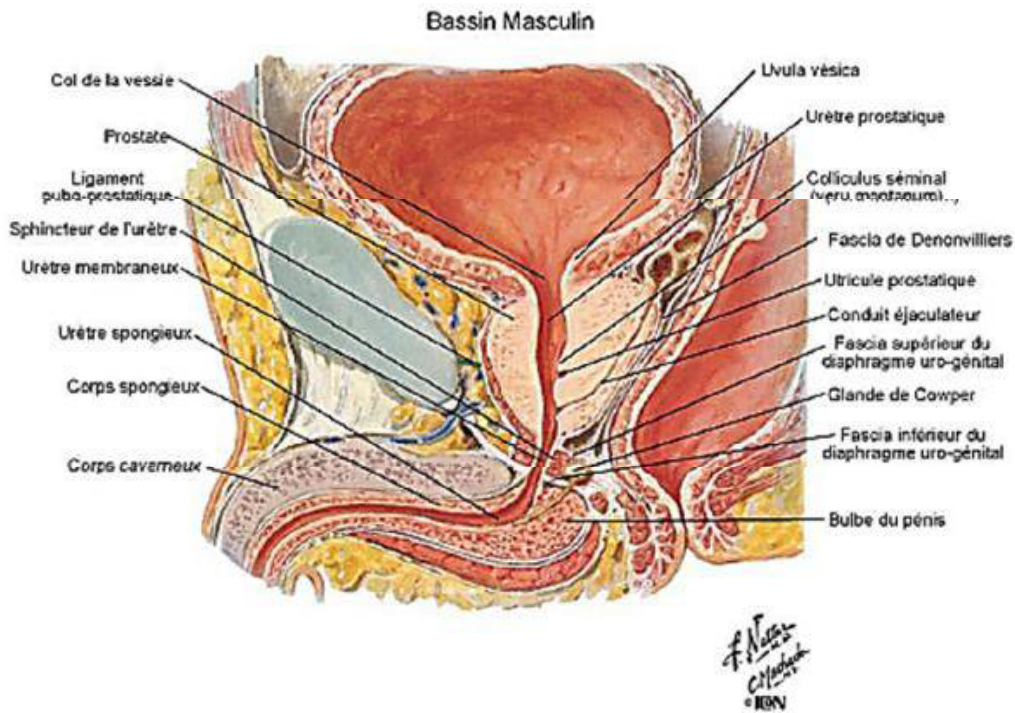


Figure 4 : Les Rapports de la glande prostatique

(Atlas d'anatomie humaine, planche 358)

H. Vascularisation de la prostate :

La vascularisation artérielle : assurée par les artères prostatique, vésicale inférieure et hémorroïdale moyenne. [153]

La vascularisation veineuse : le même trajet que la vascularisation artérielle. Elle se fait à partir des plexus veineux qui tapissent l'avant et l'arrière de la glande prostatique. [48]

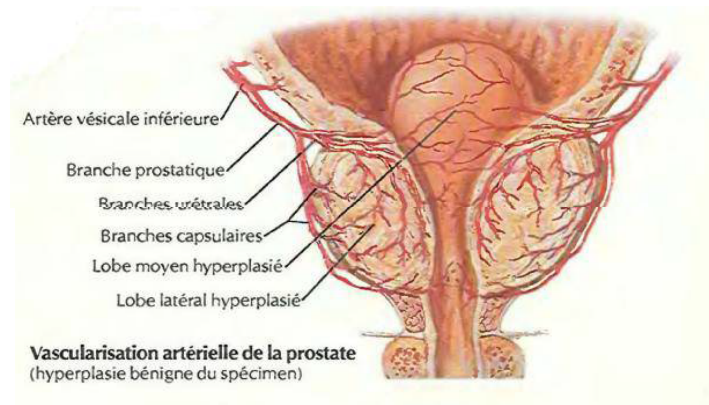


Figure 5 : La vascularisation artérielle de la prostate

(Atlas d'anatomie humaine, planche 374)

I. Innervation de la prostate :

La prostate et les vésicules séminales reçoivent une innervation mixte sympathique et parasympathique à partir des plexus pelviens. [15,154]



1 : Plexus hypogastrique inférieur 4 : Nerf caverneux

2 : Colonne horizontale 5 : Nerf prostatique

3 : Colonne verticale 6 : Fascia recto-vésical

Figure 6 : Représentation schématique des voies nerveuses du plexus hypogastrique inférieur dans la région pelvienne (par Gil Vernet). [160]

J. Drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique de la prostate forme un réseau périprostatique et s'unit à plusieurs pédicules principaux pour gagner les ganglions iliaques internes, iliaques externes, obturateurs et pré-sacrés.

3- Rappels physiologiques : [12,13]

3-1- Le développement de la prostate Gil Vernet [13] a démontré que la physiologie de la prostate est en communion étroite avec celle du testicule. En fait, par les hormones qu'il secrète, le testicule dirige le développement de la prostate de la période embryonnaire à la vieillesse.

Pendant la vie intra-utérine, la prostate acquiert un important développement dû à la grande prolifération des cellules de Leydig responsables de la sécrétion des androgènes. Durant l'enfance, la prostate ne se modifie pas. A la puberté, il y a fabrication excessive des androgènes entraînant un accroissement excessif de la prostate jusqu'à atteindre les limites rencontrées chez l'adulte. Le volume de la prostate reste stable jusqu'à 45 ans. A partir de cet âge, elle peut subir soit une hypertrophie soit une atrophie [13]. Les principales hormones intervenant dans le développement de la prostate sont les androgènes, les œstrogènes et les hormones hypothalamohypophysaires.

3-1-1- Les androgènes proviennent des testicules (cellules de Leydig) dans 92 à 95% des cas sous forme de testostérone, d'androsténone et de dihydrotestostérone (DHT). Le reste de la sécrétion est assurée par les surrénales (5 à 8%) [14].

La testostérone est le principal androgène circulant. Elle est liée à 95% dans la circulation plasmatique à une β -globuline plasmatique: la TeBG (testosterone binding globulin). Seule la partie libre (5%) est physiologiquement active. Les taux plasmatiques de testostérone et de DHT entre 20 et 60 ans sont de 500 ± 270 mg/100 ml. Passé cet âge, le taux diminue progressivement

et régulièrement. Par contre, celui des œstradiols augmente entraînant l'élévation du rapport œstradiol/testostérone [13].

3-1-2- Les œstrogènes

Hormones présentes chez l'homme en petite quantité (100mg/l). Elle vient essentiellement de l'aromatisation de la testostérone. Le taux augmenté significativement après 60 ans à cause de la baisse du taux de testostérone. Les œstrogènes augmentent les TeBG causent ainsi une diminution de la testostérone libre circulante. Ils augmentent aussi le taux des récepteurs androgéniques des cellules prostatiques. Vers 40 ans, les cellules de Sertoli, responsables de leur sécrétion ont tendance à augmenter en nombre. Tous ces mécanismes entraînent une altération de la production hormonale [13].

3-1-3- Les hormones hypothalamo-hypophysaires.

3-1-3-1- La prolactine : C'est une hormone hypophysaire sécrétée sous l'action de l'ACTH (Hormone corticotrope). Son mode d'action au niveau de la prostate est soit indirecte par la stimulation de la formation des androgènes par les testicules et les surrénales; soit directe par potentialisation de l'effet de la testostérone sur le tissu prostatique.

3-1-3-2- Hormone de croissance : La gonadolibérine (LH-RH ou GnRH) hypothalamique stimule l'hypophyse qui libère la LH et la FSH qui vont à leur tour stimuler les testicules pour produire la testostérone. Alors La testostérone stimule la croissance de la prostate par effet direct sur cette dernière ou par effet indirecte en aromatisant les œstrogènes contenus dans la prostate.

La prostate a un rôle essentiellement exocrine. Son liquide représente environ 30% du volume total de l'éjaculat. Il se présente sous forme d'un liquide fluide d'aspect laiteux et légèrement acide (PH= 6,5) [12,13,15]. Elle intervient dans la fertilité masculine, la préparation du plasma séminal et sert de moyen de transport aux spermatozoïdes. Elle assure aussi la nutrition des spermatozoïdes, La diminution avec l'âge de la testostérone libre circulante semble être à la base de l'abaissement de la capacité sécrétoire de la glande prostatique. La

prostate sécrète deux principales protéines qui interviennent dans son rôle physiologique et pathologique:

a) Antigène Spécifique de la Prostate (PSA) C'est une glycoprotéine exclusivement produite chez l'homme dans les cellules épithéliales prostatiques. Elle a été isolée du tissu prostatique par WANG en 1979 [17].

Le rôle physiologique du PSA est de fluidifier le sperme au cours de l'éjaculation et de protéger les spermatozoïdes. La majeure partie passe dans le sperme. Seule une légère quantité passe dans le sang. Son taux sérique normal est de 2,5ng /ml. La demi-vie du PSA est de 2 à 3 jours [16, 13, 17].

b) la phosphatase acide de la prostate(PAP) : Elle représente la protéine la plus sécrétée par la prostate (25%). Mise en évidence dans le tissu de la prostate dès 1935, la PAP a été le premier marqueur biologique proposé dans le bilan du cancer de la prostate. Cette enzyme est principalement localisée dans le cytoplasme de l'épithélium glandulaire et dans les sécrétions intra -luminales. De même que le PSA, la plus part passe dans le sperme. Sa concentration normale est légère dans le sang. Cependant, on assiste à une libération sanguine très élevée en cas d'invasion du stroma par les cellules cancéreuses et en cas de métastases [13].

4- Épidémiologie :

A- Prévalence :

En 2002, environ 680 000 cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués dans le globe. C'est le 2ème cancer chez l'homme. L'incidence standardisée global est de 25,3/100 000, avec l'incidence la plus élevée aux États-Unis et en Europe du Nord. [22]

Un essai américain a montré que les hommes de 50 ans ont un risque de 42 % de développer un cancer histologique de la prostate, un risque de 9,5 % de développer un cancer clinique de la prostate et un risque de 2,9 % d'en mourir [23]. À mesure que la population vieillit, le nombre de cas de cancer de la prostate aux États-Unis devrait quadrupler d'ici 2030. [24]

En 2006, 2,3 millions de nouveaux cancers ont été diagnostiqués dans l'UE et plus de 1,1 million de décès par CaP ont été enregistrés. [25]

B- Incidence et Mortalité :

Le CaP affecte des millions d'hommes dans le monde [4,18]. Des essais analytiques américains montrent que l'incidence du CaP a diminué au cours de la dernière décennie. Par contre, il y a une augmentation dans l'incidence des cancers métastatiques. [55]

De plus, les statistiques compilées par GLOBOCAN en 2020 montrent 1 414 259 nouveaux cas diagnostiqués dans le globe et 375 304 décès liés au CaP. [19] Le risque de développer un CaP augmente considérablement avec l'âge, plus de 85 % des hommes nouvellement diagnostiqués ayant plus de 60 ans [18].

En conséquence, l'incidence du CaP est particulièrement accrue dans les régions où l'espérance de vie est augmentée comme les États-Unis et le Royaume-Uni [18].

L'incidence globale du CaP est positivement corrélée au produit intérieur brut (IDH), Alors que les pays développés ont en général un pourcentage plus élevé que les pays en développement [20].

L'incidence croissante peut refléter la sensibilisation croissante au cancer de la prostate grâce au dépistage diagnostique dans de nombreuses régions développées. En effet, une fréquence accrue de dépistage est associée à une incidence accrue de surdiagnostic. [21]

Une étude avec des données de suivi à long terme en Europe a montré que le dépistage répété augmentait la détection de CaP et diminuait la mortalité spécifique au CaP. La cause de l'augmentation de la mortalité ajustée selon l'âge dans les pays en développement peut aussi être liée à l'augmentation des facteurs de risque de CaP associés au développement économique, qui l'emportent sur la santé publique et les avantages sociétaux. [21]

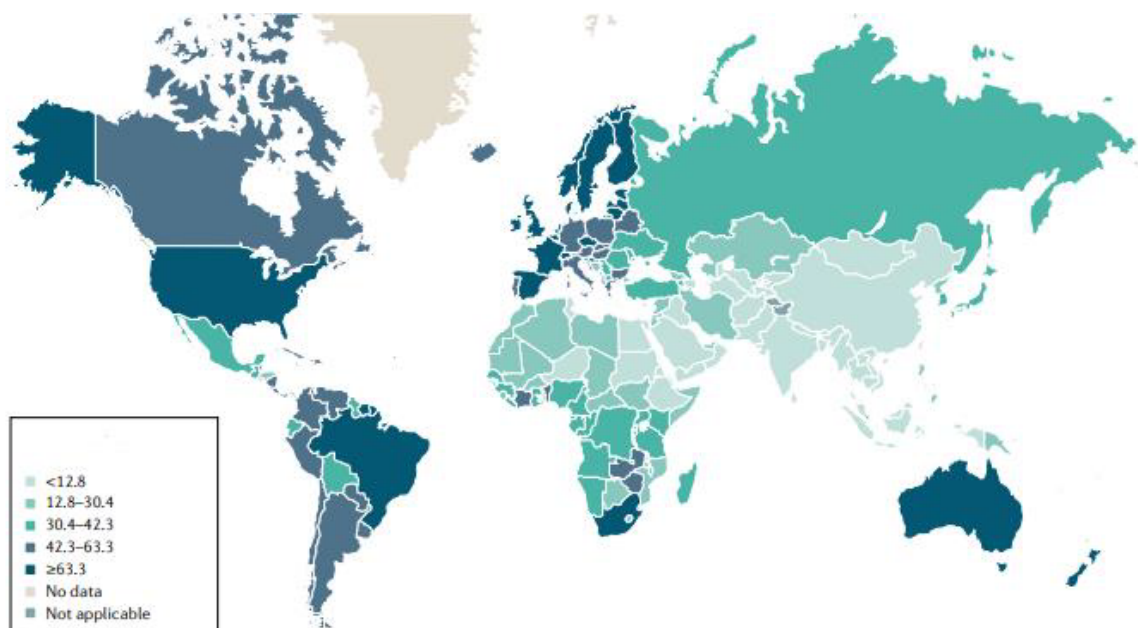


Figure 7 : Incidence du CaP dans le globe (par 100.000)

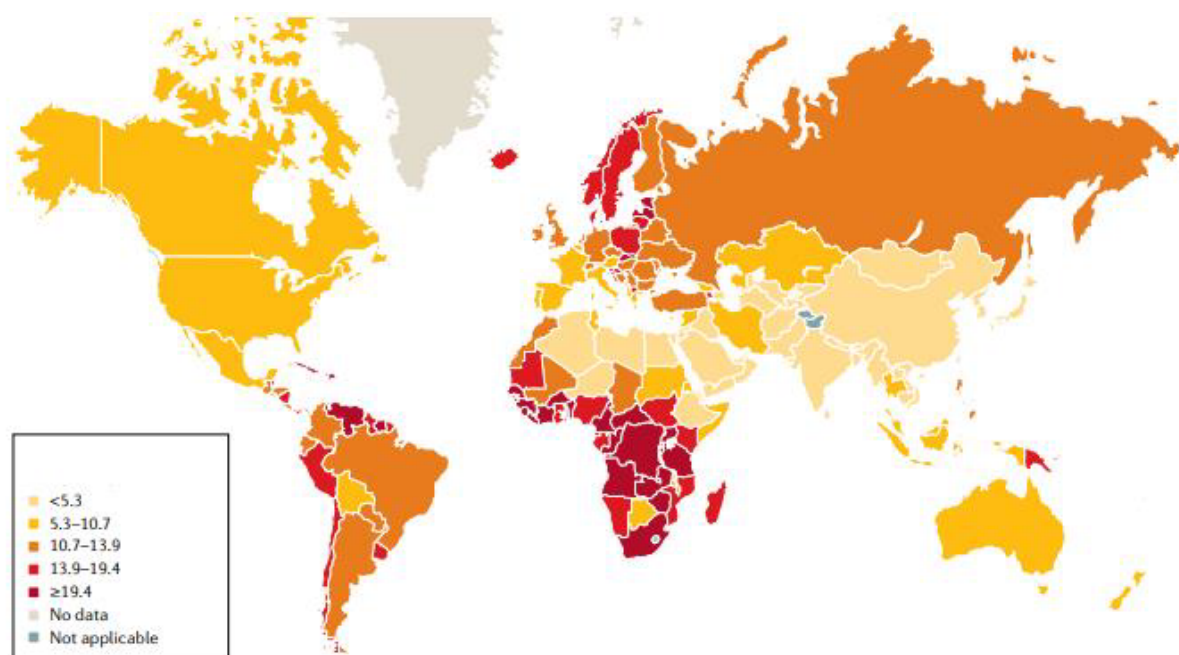


Figure 8 : Mortalité par CaP dans le globe (par 100.000)

Les stratégies de dépistage peuvent influencer l'épidémiologie du CaP. La mise en place du dépistage régulier du PSA a entraîné une élévation de l'incidence du CaP dans les pays occidentaux, Elle a culminé au début des 2000, puis diminué et est maintenant stable.[26]

Le registre du cancer de Rabat a enregistré un taux d'incidence de 27,82 pour 100 000 habitants de 2009 à 2012, avec l'incidence la plus élevée chez les hommes âgés de 65 ans et plus, avec un taux d'incidence de 350 pour 100 000 habitants âgés de 75 ans. Le CaP de stade IV représente 36,8 % de tous les cas. [27]

Le plus grand registre des cancers de Casablanca a enregistré un total de 1 343 cas de CaP de 2008 à 2012 au cours de la période d'essai. Une incidence de 13,6 par 100 000 et une incidence standardisée pour la population marocaine de 11,3 par 100 000. La proportion normalisée de la population globale était de 18,8 pour 100 000 [54].

C-Facteurs de risques :

Les seuls facteurs de risque qui sont identifiés maintenant : l'âge et les antécédents familiaux de CaP ou de cancer du sein. (Population de souche africaine comme les Afro-américains ou les populations des Caraïbes). [10] D'autres facteurs de risque ont été rapportés, principalement liés à l'environnement. C'est une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent expliquer les différences ethniques et géographiques de l'incidence de la maladie. Le facteur ethnique semble lié au déterminisme génétique de certains facteurs hormonaux et de facteurs permissifs aux carcinogènes environnementaux et aux habitudes socioculturelles, en particulier alimentaires. [10]

a- Antécédents familiaux : Trois formes de cancer de la prostate sont à distinguer en fonction des antécédents familiaux : forme héréditaire, forme familiale et forme sporadique.

a-1-Forme héréditaire: Existence de trois cas au moins de parents au premier degré avec un cancer de la prostate, ou deux parents au premier degré avec un cancer de la prostate survenu avant 55 ans. Dans ces familles à risque, le risque est lié à un gène (HPC dont l'un des locus fut identifié sur le chromosome 1) à transmission de type autosomale dominante et liée à l'X (hétérogénéité de transmission) (Figure 9)

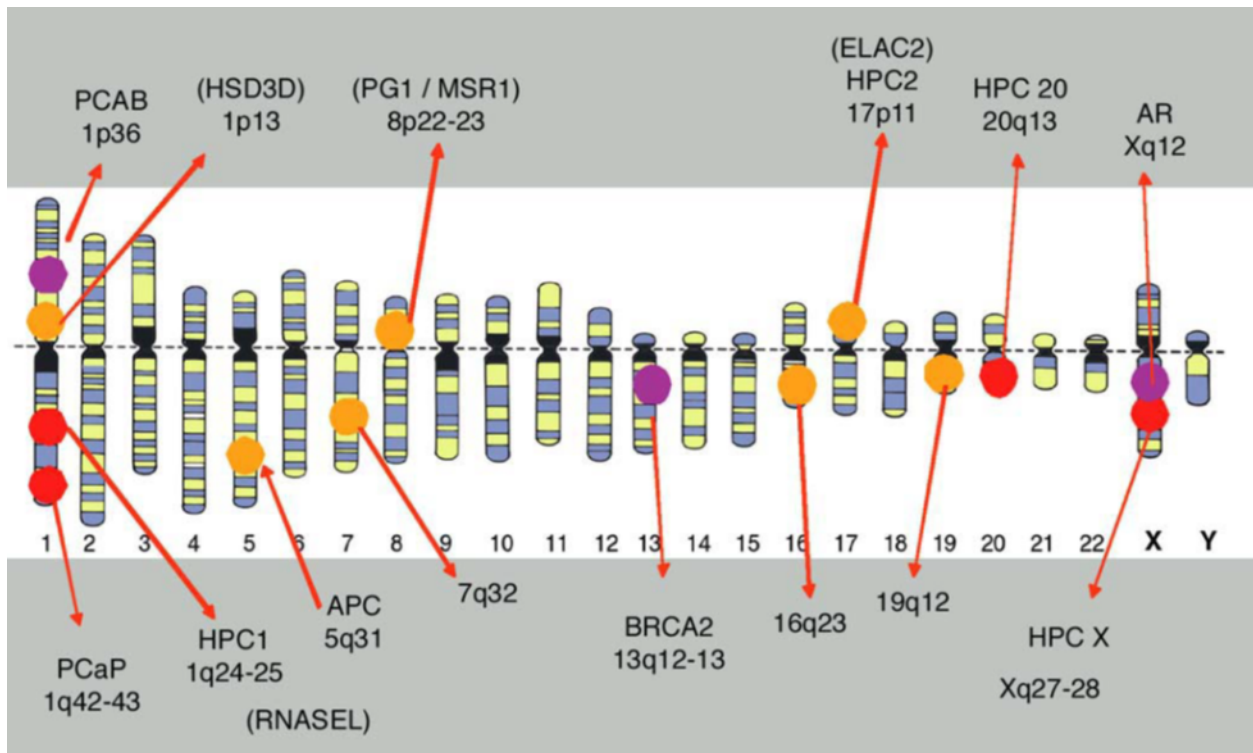


Figure 9 : Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de prostate

a-2-Forme familiale : Cancer de la prostate survenant dans la même famille mais ne répondant pas aux critères du cancer “ héréditaire ” et comportant au moins deux cas de cancer de la prostate dans la même famille .Parmi ces formes familiales, certaines sont liées au hasard du fait de la fréquence de l’affection, ou encore à l’exposition des membres de la famille à un carcinogène commun, tandis que d’autres sont véritablement des formes héréditaires susceptibles d’être transmises au cours des générations successives. Ces dernières ne représenteraient que 3,6% des cancers de la prostate.

a-3-Forme sporadique : Dans tous les autres cas, quand il n'y a pas d'antécédent familial direct.

b- L’origine ethnique : Incidence plus élevée chez les hommes de descendance africaine, plus faible chez ceux d’origine asiatique. [10]

c-Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance :

c-1-Androgènes : joue un rôle dans le développement normal de la prostate et la progression du CaP est bien connu depuis les travaux de Huggins dans les 1940 et constitue la base de l'hormonothérapie du CaP. Une méta-analyse a finalement conclu que des niveaux élevés de testostérone vous exposent à plus de risques que la normale.

Une des fonctions importantes du récepteur aux androgènes est d’activer l’expression de gène-cibles qui contrôlent la différenciation et la prolifération des cellules de la prostate. L’activation du récepteur des androgènes par ses ligands dépend de leur concentration et de leur genre. Les taux d’androgènes actifs dans la prostate sont déterminés par le taux d’androgènes circulants essentiellement d’origine testiculaire, à un moindre degré d’origine surrénalienne, mais aussi par la transformation intra-prostatique d’androgènes à partir des précurseurs androgéniques circulants.

Ainsi, la testostérone circulante est métabolisée dans la prostate en dihydrotestostérone (dix fois plus active sur le récepteur des androgènes que la testostérone) par l’enzyme 5-alpha-réductase de type 2. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sont entrepris pour la

prévention du cancer prostatique sur un effectif de plus de 18 000 hommes (PCPT pour Prostate Cancer Prevention Trial). Après 7 années de suivi, l'incidence cumulée de cancer de la prostate est de 24,4 % dans le groupe placebo versus 18,4 % dans le groupe traité par finastéride. Ces taux de détection dans les deux groupes sont nettement plus importants que dans les études classiques de dépistage et pourraient être en rapport avec les biopsies systématiquement réalisées dans cette population d'hommes en fin d'étude, posant le problème d'une éventuelle sur-détection de cancers de petite taille aux caractéristiques voisines des cancers détectés dans les séries autopsiques. [10,28]

La deuxième observation est l'existence d'une proportion de cancers de haut grade supérieure dans le groupe traité par finastéride, posant la question de l'action du finastéride sur la sélection et/ou l'émergence de cancers plus agressifs.

Alors, Il est trop tôt pour juger de l'intérêt d'une chimioprévention à grande échelle, des données complémentaires étant nécessaires pour préciser ces observations récentes. De plus, les effets secondaires potentiels du finastéride sur la sexualité doivent être pris en compte. [10]

L'influence de La testostérone et de ses métabolites est donc impliquée dans Le développement du cancer de La prostate. Une étude a comparé les taux de ces métabolites (testostérone, testostérone libre et sex hormone binding protein) au taux de PSA par un dosage conjoint lors de biopsies de prostate pour suspicion de cancer de la prostate. Parmi les 114 patients, les biopsies ont montré 68 % d'hyperplasie bénigne de prostate et 32 % de cancer de la prostate. Parmi les patients atteints de cancer, une corrélation inverse est mise en évidence entre les PSA et le taux de testostérone libre Cette corrélation n'existe pas en cas de pathologie bénigne, suggérant qu'un rapport PSA/testostérone libre pourrait être un facteur de risque de cancer de la prostate (Figure10). [29]

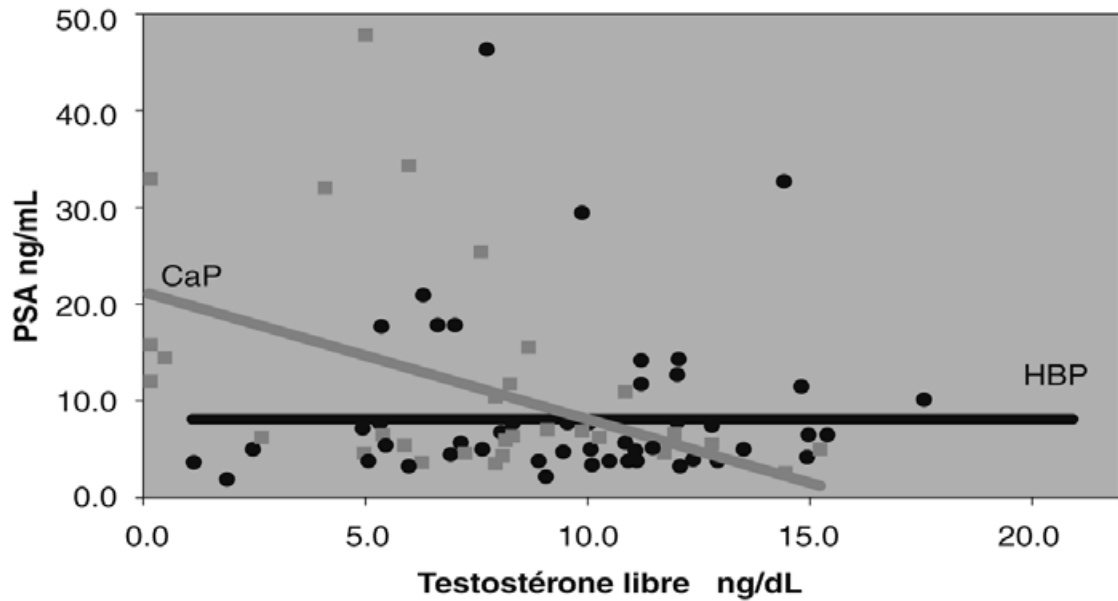


Figure 10 : Evolution du PSA en fonction du taux de testostérone libre. [30]

c-2-Oestrogènes : L'aromatisation périphérique de la testostérone en oestrogènes et l'élévation du rapport oestrogènes/testostérone au cours du climatère masculin suggèrent également que les oestrogènes pourraient être impliqués dans la carcinogenèse, mais les données restent encore incomplètes et parfois contradictoires. En effet, le métabolisme des oestrogènes en hydroxyoestrogènes, composés génotoxiques (en particulier pour la forme 4-hydroxy), L'élévation des taux d'oestrogène avec l'âge sous l'action du CYP1A1, du CYP1B1 et du CYP3A4 indique des effets cancérogènes.

À l'instar du cancer du sein, les variantes génétiques impliquées dans le métabolisme des œstrogènes pourraient être la raison dans la carcinogenèse prostatique. Récemment, nous avons montré une élévation du risque de cancer de la prostate associée au polymorphisme (allèle 171bp, STRP- intron 4) du gène du CYP19 (aromatase) impliqué dans la fabrication des œstrogènes et du variant (GGGA repeat-Intron 1) du gène du récepteur aux œstrogènes. De plus, quelques études ont suggéré que le polymorphisme du gène du CYP1B1, principale enzyme à l'origine des 4-hydroxy-oestrogènes, était aussi associé à un risque accru de cancer de la prostate. [10]

Dans une série comparant les dosages hormonaux d'oestradiol (E2), d'oestrone (E1), d'oestrone sulfate (E1S) et de testostérone (T), lors d'un diagnostic de cancer de la prostate chez 311 patients par rapport à un groupe d'hommes témoin, il paraît que les taux d'E1 et d'E1S sont en moyenne plus élevés chez les hommes atteints de cancer, les taux de T étant inférieurs. Les taux d'E1S de plus, significativement élevés en cas de cancer agressif avec facteurs de mauvais pronostic, au contraire des autres marqueurs. [29]

c-3-Vitamine D et son récepteur : Contrairement aux androgènes, la vitamine D joue un rôle dans la prévention de la croissance des tumeurs de la prostate. Des essais épidémiologiques ont montré que des niveaux élevés de vitamine D sont associés à un risque réduit de CaP. [10,31]

c-4-Insulin growth factor 1 : Le récepteur aux androgènes et le récepteur à la vitamine D exercent leurs actions en partie par le biais d'insuline growth factor 1(IGF-1). L'activité d'IGF-1 au niveau de la prostate est régulée par des protéines de liaison comme IGF-binding protein 3 (BP-3) qui déterminent sa biodisponibilité, Le taux sanguin circulant d'IGF-1 est corrélé au risque de CaP et certains polymorphismes du gène régulant la transcription d'IGF-1 sont corrélés au taux circulants. [10]

d-Facteurs environnementaux. En dépit d'une incidence infra clinique mondialement similaire, l'ensemble des données sur la variabilité dans l'évolution vers un cancer clinique soulève la possibilité de facteurs environnementaux influençant l'évolution de cette néoplasie. L'influence de ces facteurs s'appuie également sur le fait que les émigrants japonais et chinois acquièrent en une génération une augmentation de l'incidence du cancer de prostate de 4 à 9 fois celle de leur pays d'origine ce qui va à l'encontre de l'intervention de facteurs génétiques pour expliquer ces différences d'incidence. Parmi ces facteurs la nutrition pourrait être un facteur important, inhibant ou favorisant selon les nutriments, la progression d'un cancer de prostate microscopique. [31]

d-1-Aliments à risque : La viande rouge a été incriminée, surtout si elle est cuite à haute température. Un régime riche en graisses est principalement causé le risque du CaP par les acides gras polyinsaturés (acide α -linoléique), selon divers mécanismes, De même, la consommation de calcium et de produits laitiers est associée à un risque accru de cancer de la prostate.[10,28,31]

d-2-Aliments protecteurs : Certains aliments ont été promus au rang de facteurs protecteurs, voire de véritables aliments pour la prévention du cancer prostatique, car leur consommation est corrélée à une diminution du risque de cancer prostatique.

*Polyphénols du thé vert : Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols et leur effet antiprolifératif donc c'est un bon candidat potentiel pour des études cliniques de prévention. [10, 28]

* Phytoestrogènes : Les produits de soja contiennent des isoflavones qui ont de légers effets inhibiteurs sur le récepteur tyrosine kinase (récepteur du facteur de croissance épidermique) qui est impliqué dans le développement du CaP.

*Lycopène : il a une fonction protectrice et se trouve dans les tomates.

*Sélénium : Cet oligo-élément qui fait partie de l'antioxydant glutathion peroxydase. Des essais prospectifs ont confirmé sa fonction protectrice.

*Vitamine E : c'est un antioxydant, Plusieurs études ont démontré une fonction protectrice par les mécanismes de pro-apoptotiques et anti-proliférative.[10,28]

d-3-Obésité et cancer de la prostate : Problématique récurrente, en particulier dans la société américaine, l'obésité et son influence sur le cancer de la prostate a fait l'objet de 18 résumés. Des études épidémiologiques récentes apportent des données qui peuvent paraître paradoxales. D'une part l'incidence du cancer de la prostate semblerait moins importante chez les patients obèses en dessous de l'âge de 60 ans et d'autre part les patients obèses traités par prostatectomies radicale auraient des tumeurs plus agressives associées à une survie sans récurrence biologique plus courte. [32,10]

d-4-Facteurs sexuels et contamination virale : Plusieurs études sur le statut marital, la précocité, la fréquence et la durée de l'activité sexuelle, le nombre de partenaires, les infections vénériennes et la fertilité ont été faites. Mais les résultats sont très contradictoires et ne permettent de dégager l'influence de l'un ou de l'autre de ces facteurs. [10, 28,31]

d-5-Profession : Parmi les professions à risque suggérées la seule retenue est l'exposition au Cadmium (métal mou et blanc pouvant exister dans l'eau de boisson) qui est un puissant carcinogène humain pour de nombreuses néoplasies . Plusieurs études de cas témoins et de cohorte ont mis en évidence une association du Cadmium et cancer de prostate. [10]

5. Anatomie-pathologie :

Il existe de nombreuses variations histologiques qui se répartissent en deux grands groupes :

A. Tumeurs épithéliales : [1]

L'adénocarcinome est l'histologie la plus fréquente, présente dans 95% des cas. Se produit au bord postérieur de la prostate.

Les critères cytologiques du tissu sain, qui appartient comme des lobules accessoires, permettent le diagnostic du CaP. [195]

Il s'agit d'une tumeur différenciée qui entraîne une perte de l'architecture lobulaire normale. Il existe plusieurs variantes nucléaires distinctes. [196]

La plus part des adénocarcinomes est caractérisée par un néoplasie intraépithélial.

Le durcissement tumoral est causé par le stroma tumoral, qui est un tissu conjonctif vasculaire. [197]

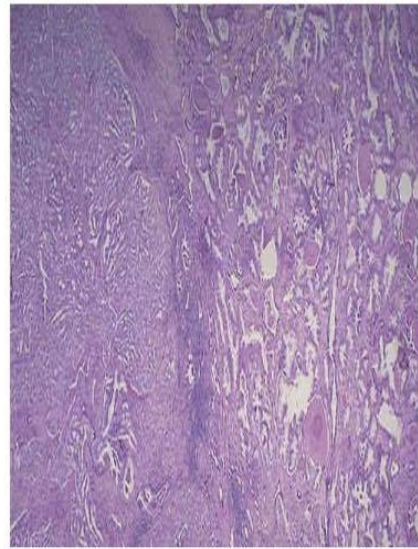
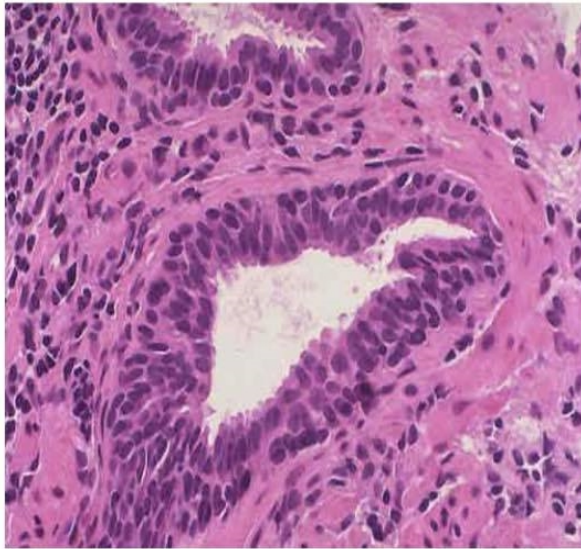


Figure 11 : Le néoplasie intraépithélial Figure 12 : Un adénocarcinome Score 6 de Gleason

B. Tumeurs non épithéliales :

Le sarcome de la prostate est une tumeur très rare [198] dont les deux tiers sont de type musculaire.

- Le rhabdomyosarcome est le plus fréquent. Surtout avec des enfants. [34]
- Le léiomyosarcome 0,1% [199]

C'est une prolifération fasciculaire de longues cellules éosinophiles visibles en microscopie. Caractérisé par un mauvais pronostic

- Le pseudosarcome: prolifération nodulaire composée de nappes de cellules fusiformes groupées en faisceaux entremêlés, à cytoplasme rubané éosinophile.

6-Diagnostic positif :

A-Clinique :

1- Symptomatologie Elle se confond aux circonstances de découverte du cancer de la prostate. On distingue [1]:

-Le carcinome latent: à ce stade, le cancer est asymptomatique La découverte peut aussi se faire lors d'un toucher rectal systématique chez un homme âgé de plus de 50 ans [33].

- Le carcinome fortuit: c'est un cancer infra clinique. La détection se fait histologiquement.

-Le carcinome clinique: la découverte se fait généralement devant des signes urinaires: dysurie, pollakiurie nocturne, hématurie, infection urogénitale. Le cancer prostatique entraîne parfois un syndrome paranéoplasique se caractérisant par une sécrétion anormale de cortisone, de l'hormone antidiurétique, une hypercalcémie ou des troubles de la coagulation [33].

-Le carcinome occulte: il est découvert lors des complications ou manifestations métastatiques: fièvre, altération de l'état général, anorexie, fatigue, amaigrissement, anémie, douleurs osseuses et fractures pathologiques, signes de compression (œdèmes des membres inférieurs), adénopathies.

2- Examen physique [2]

L'interrogatoire retracera l'histoire de la maladie en recherchant l'existence des troubles urinaires, de douleurs osseuses ou de perte de poids. Elle précisera le mode d'apparition des troubles et leur ancienneté ainsi que l'âge du patient.

Il est nécessaire de rechercher les antécédents familiaux, médicaux et chirurgicaux urologiques du patient. L'inspection apprécie le retentissement de la pathologie sur l'état général. La conjonctive sera vérifiée pour une éventuelle anémie.

La palpation recherchera la présence des adénopathies externes, d'un globe vésical en cas de rétention aiguë d'urine, un contact lombaire en cas de retentissement rénal.

L'examen neurologique est ici nécessaire pour rechercher une paralysie des membres inférieurs, paraplégie et des troubles sphinctériens anaux.

Le toucher rectal (TR): c'est un temps essentiel de l'examen physique. Il doit être systématique chez tout homme âgé de plus de 50 ans qui consulte quel que soit le motif. C'est le premier et le meilleur moyen de détection précoce d'un cancer de la prostate.

Normalement, la prostate a la forme d'un cône aplati de consistance ferme, souple, indolore et présentant un sillon médian. Au stade initial, le TR retrouve un nodule dur, légèrement sensible, enchâssé dans le tissu prostatique normal. La glande conserve sa consistance, sa mobilité et ses limites.

Dans les formes évoluées, le diagnostic est facile devant la consistance irrégulière d'une prostate asymétrique, mal limitée réalisant un croissant dur uni ou bilatéral [34].

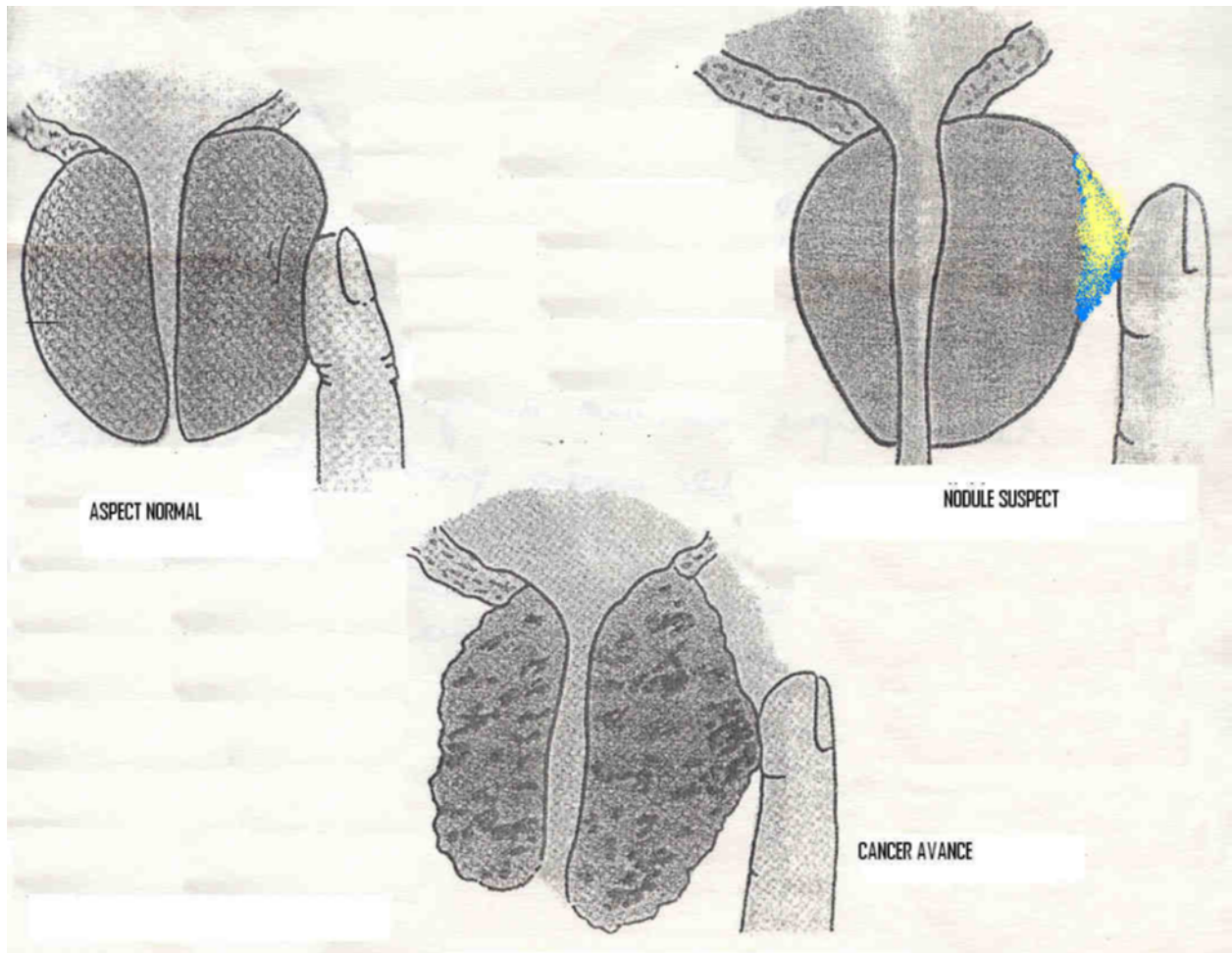


Figure 13 : Différents aspects de la prostate au toucher rectal

B- Examens complémentaires:

1- PSA :

C'est une protéine produite par les cellules normales et malignes de la prostate. Le test mesure le taux de PSA dans le sang. Dans ce test, un échantillon de sang est envoyé à un laboratoire pour analyse. Les résultats sont en nanogrammes de PSA par millilitre de sang. (ng/mL)

Il n'y a pas de taux normal ou anormal spécifique de PSA dans le sang. Dans le passé, les niveaux de PSA de 4,0 ng/mL et moins étaient considérés comme normaux. Cependant,

certaines personnes avec des niveaux de PSA inférieurs à 4,0 ng/mL ont un cancer de la prostate et beaucoup avec des niveaux de PSA plus élevés entre 4 et 10 ng/mL n'ont pas de CaP.[41]

En général, cependant, plus le taux de PSA d'un homme est élevé, plus il est probable qu'il ait un CaP.

2- Autre marqueur :

Un score PCA3 élevé peut être un signe de cancer de la prostate. Le test d'ARNm PCA3 peut être effectué chez les hommes ayant un taux de PSA élevé et dont la biopsie de la prostate n'a pas montré de cancer. Le test d'ARNm PCA3 est utilisé pour aider à décider si une autre biopsie de la prostate peut être nécessaire. Également appelé test d'ARNm de l'antigène 3 du CaP. [42]

3- l'histologie :

- la Biopsie :

Une biopsie est une procédure dans laquelle de petits échantillons de la prostate sont prélevés puis examinés au microscope. La biopsie au trocart est la principale méthode utilisée pour diagnostiquer le cancer de la prostate. Elle est généralement réalisée par un urologue.

Cela se fait soit à travers la paroi du rectum (une biopsie transrectale) ou à travers la peau entre le scrotum et l'anus (une biopsie transpérinéale), On prélevé au moins 12 carottes biopsiques qui sont étagées et référencées.

Les échantillons de biopsie seront envoyés à un laboratoire, où ils seront examinés au microscope pour voir s'ils contiennent des cellules cancéreuses. [43]

Si un cancer de la prostate est découvert sur une biopsie, un grade lui sera attribué. Les grades de cancer sont basés sur l'aspect anormal du cancer au microscope. Les cancers de haut grade semblent plus anormaux et sont plus susceptibles de se développer rapidement et de se propager. Il existe 2 principales manières de décrire le grade d'un cancer de la prostate : le score de Gleason et les Grade Groupes. [44-46]

4. Le bilan d'extension :

A. l'extension locorégionale :

-IRM pelvienne multi paramétrique :

Cette nouvelle technique d'IRM peut être utilisée pour aider à mieux définir les zones possibles de cancer de la prostate, ainsi que pour avoir une idée de la vitesse à laquelle un cancer peut se développer. Cela peut également aider à montrer si le cancer s'est développé en dehors de la prostate ou s'est propagé à d'autres parties du corps.

Lorsque ce test est effectué pour aider à déterminer si un homme pourrait avoir un CaP, les résultats sont généralement rapportés à l'aide du PI-RADS.

Biopsie de la prostate guidée par fusion IRM/échographie : dans cette approche, un homme subit une IRM quelques jours ou semaines avant la biopsie pour rechercher des zones anormales dans la prostate. Cela peut aider à garantir que le médecin obtient des échantillons de biopsie de toutes les zones suspectes vues sur les images.[47,49]

L'essai PROMIS a comparé la biopsie après IRM-mp avec la biopsie sans IRM préalable et a conclu que l'IRM-mp préalable était plus sensible. [200,201]

B. l'extension à distance :

1- La scintigraphie osseuse :

Pour ce test, on injecte une petite quantité de matière radioactive de faible niveau, qui se dépose dans les zones endommagées de l'os dans tout le corps. Une caméra détecte la radioactivité et crée une image du squelette.

Une scintigraphie osseuse peut suggérer un cancer de l'os, mais pour établir un diagnostic précis, d'autres tests tels que des scintigraphies avec SPECT-CT ou IRM, voire une biopsie osseuse, peuvent être nécessaires.

2- TDM-TAP :

La tomodensitométrie utilise des rayons X pour créer des images transversales détaillées du corps. Elle peut parfois aider à déterminer si le CaP s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins. Si le cancer de la prostate est réapparu après le traitement, la tomodensitométrie peut souvent indiquer s'il se développe dans d'autres organes ou structures du bassin.

Les scanners sont aujourd'hui remplacés par l'IRM, dont les performances sont les mêmes pour l'hypertrophie ganglionnaire, mais des contre-indications à l'IRM ont été montrées. [202]

3- TEP:

Une TEP est similaire à une scintigraphie osseuse, en ce sens qu'une substance légèrement radioactive (appelée traceur) est injectée dans le sang, qui peut ensuite être détectée avec une caméra spéciale. Mais les TEP utilisent différents traceurs qui se collectent principalement dans les cellules cancéreuses. Le traceur le plus courant pour les scans TEP standard est le FDG, qui est un type de sucre. Malheureusement, ce type de TEP n'est pas très utile pour trouver des cellules cancéreuses de la prostate dans le corps.

Cependant, de nouveaux traceurs, tels que la fluciclovine F18, le fluorure de sodium F18 et la choline C11, se sont révélés plus efficaces pour détecter les cellules cancéreuses de la prostate. [203- 205]

- Autres techniques :

La bombésine a été développée pour permettre une surveillance plus active [2,206].

C-Classification et groupes pronostic :

Le cancer de la prostate (caP) est classé selon :

a. Le Score De Gleason

La classification de Gleason est une classification anatomopathologique utilisée pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques, les pucés de résection endoscopique ou les pièces de prostatectomies [56].

Le grade de Gleason comporte cinq sous-groupes, de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié), en fonction de la structure glandulaire de la tumeur, car les tumeurs de la prostate ont souvent une architecture hétérogène, et la différenciation est notée par le score de Gleason, qui est la somme du grade des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur étudiée, Parce que la tumeur est moins différenciée, le pronostic est plus défavorable.

On distingue :

- Les tumeurs bien différenciées : (score 2 à 4).
- Les tumeurs moyennement différenciées : (score 5 à 7).
- Les tumeurs peu ou pas différenciées : (score 8 à 10) [35].

b. classification ISUP

Il s'agit d'un nouveau système de regroupement de classes introduit pour mieux comprendre le score de Gleason. Ce système de regroupement était basé sur un essai développé par Pierorazio et al. [5] Il a ensuite été validé dans un essai multicentrique impliquant 20 845 procédures de prostatectomie radicale.

Les nouveaux groupes de classement sont [150] :

- Groupe de grade 1 : uniquement des glandes individuelles discrètes et bien formées avec un score de Gleason ≤ 6 .
- Groupe grade 2 : score de Gleason $3 + 4 = 7$ Glandes majoritairement bien développées, faible pourcentage de glandes malformées, fusionnées ou criblées.
- Groupe de grade 3 : score de Gleason $4 + 3 = 7$ Glandes principalement malformées, fusionnées ou criblées avec un faible pourcentage de glandes bien formées.
- Groupes Classe 4 : Gleason Score 8 ($4+4$, $3+5$, $5+3$) :
- Groupe Classe 5 : Gleason Score 9-10.

c. Classification TNM

La classification TNM est une classification internationale qui classe les tumeurs selon leur extension locale (T), régionale (N) et à distance (M), sur la base des résultats de l'examen clinique et de l'examen radiologique et histologique.

Développée dans les années 1940-1950 par le chirurgien français Pierre Denoix, la classification TNM permet aux Cliniciens du monde entier de parler un langage commun en terme de stadification tumorale cancéreuse, mettre en place un pronostic et de proposer une prise en charge thérapeutique spécifique. Chaque localisation tumorale possède une classification TNM qui lui est propre et fait l'objet de réactualisations fréquentes [36, 37]

Tableau 1 : Classification TNM 2016 (57)

T Tumeur primitive	T0 : tumeur primitive non retrouvée
	T1 : tumeur ni palpable au TR ni visible en imagerie • T1a : tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5 • T1b : tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué ou un score ISUP ≥ 2 ou présence de grade 4 ou 5 • T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA
	T2 : tumeur limitée à la prostate • T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins • T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes
	T3 : extension au-delà de la prostate • T3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale • T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
	T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	NX : ganglions régionaux non évalués
	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1 : atteinte ganglionnaire régionale
M Métastases à distance	N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)
	Mx : métastases à distance non évaluées
	M0 : absence de métastase à distance
	M1 : métastases à distance • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

d. Classification de D'Amico

Des groupes avec des risques validés pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle [38] :

- Risque faible : $\text{PSA} \leq 10 \text{ mg/ml}$ et $\text{Gleason} \leq 6$ et tumeur non palpable ou limitée à un lobe.
- Risque intermédiaire : PSA entre 11 et 20 ng/ml, ou $\text{Gleason} = 7$, ou tumeur intéressant plus de la moitié d'un lobe.
- Risque élevé : $\text{PSA} > 20 \text{ ng/ml}$ ou $\text{Gleason} \geq 8$ ou tumeur intéressant les 2 lobes. l'un des trois facteurs suffit pour définir l'apparence à ces groupes. On distingue les tumeurs avec un score de Gleason de 3+4 et les tumeurs avec un score de Gleason de 4+3, qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque [39].

Le stade cT3a est intégré au sein du groupe à haut risque dans les recommandations de l'EAU [40]

D- Traitement:

L'arsenal thérapeutique des cancers localisés de la prostate comprend l'abstention, la surveillance active, la chirurgie, la radiothérapie externe, la curithérapie, l'hormonothérapie...

Le choix de traitements dépend des éléments suivants :

- Le siège de la tumeur.
- Le type histologique.
- Le stade, et le grade.
- Les caractéristiques de la prostate (son volume, le retentissement sur le fonctionnement de la vessie).
- L'âge, l'espérance de vie
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux et comorbidité.
- L'état général.

La proposition thérapeutique doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire. La préférence du patient entre plusieurs propositions thérapeutiques équivalentes doit être prise en compte.

1. La surveillance active:

Les contrôles, se font tous les trois à six mois, avec un examen clinique et un dosage du PSA. l'IRM est aussi répétée au bout d'un an, et il faudra réaliser de nouvelles biopsies de confirmation, 18 mois après la première.

2. La chirurgie :

La chirurgie est un choix courant pour tenter de guérir le cancer de la prostate s'il ne se propage pas à l'extérieur de la prostate localisé non métastatique.

Le principal type de chirurgie du CaP est une prostatectomie radicale. Dans cette opération, le chirurgien enlève toute la prostate ainsi qu'une partie des tissus qui l'entourent, y compris les vésicules séminales.

Dans la prostatectomie laparoscopique, le chirurgien pratique plusieurs petites incisions et utilise un long instrument chirurgical spécial pour retirer la prostate. Cette approche de la prostatectomie est devenue plus populaire ces dernières années. Si elle est effectuée par des chirurgiens expérimentés, la prostatectomie radicale laparoscopique peut donner des résultats similaires à l'approche ouverte. [50,51]

3. la Radiothérapie :

La radiothérapie est l'utilisation de rayonnement ionisant à des fins thérapeutiques pour tuer les cellules cancéreuses ou retarder leurs proliférations.

On distingue la radiothérapie externe et la curiethérapie.

a. La RT Externe :

En RT, un faisceau extracorporel est focalisé sur la prostate. Ce type de rayonnement peut être utilisé pour guérir le cancer à ses débuts ou pour soulager des symptômes tels que la douleur osseuse lorsque le cancer se propage à certaines zones osseuses.

La RT C3D avec la technique IMRT est le standard actuellement pour traiter un cancer de prostate localisé.

Cette nouvelle technologie de RT concentre plus précisément le rayonnement sur la tumeur. Cela permet aux médecins d'administrer des doses plus élevées de rayonnement à la tumeur tout en réduisant l'exposition aux rayonnements des tissus sains à proximité. [210- 212]

b. La Curiethérapie :

Cela se fait par visualisation de la prostate par échographie intrarectale sous anesthésie générale (ou rachidienne) à l'aide d'une aiguille transpérinéale à l'Iridium 192 (haut débit) ou à l'Iode 125 (bas débit) [35].

4. l'Hormonothérapie :

Deux études de (EORTC) ont été publiées sur l'importance de combiner l'hormonothérapie (HT) et de la radiothérapie (RT) chez les hommes atteints de CaP localisé. [53]

L'hormonothérapie est également connue sous le nom de thérapie de suppression des androgènes. L'objectif de ce traitement est de réduire ou d'empêcher les niveaux d'hormones mâles appelées androgènes dans le corps qui aident les cellules cancéreuses de la prostate à se développer.

Les androgènes stimulent la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate. Les principaux androgènes du corps sont la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT). La plupart des androgènes sont fabriqués dans les testicules, mais les glandes surrénales et les cellules cancéreuses de la prostate peuvent également fabriquer elles-mêmes des androgènes. Abaisser les niveaux d'androgènes ou les empêcher de pénétrer dans les cellules cancéreuses de la prostate entraîne souvent une diminution ou une croissance plus lente du cancer de la prostate sur une période de temps. Cependant, l'hormonothérapie seule ne guérit pas le cancer de la prostate. [207]

III. Cancer de la prostate en rechute biochimique :

L'objectif de la prise en charge thérapeutique d'une RB est de prévenir le risque de dissémination de la maladie et la survenue des métastases notamment. Dans un premier temps, il est important de caractériser le type de récurrence suspectée, c'est-à-dire biologique, locale ou à distance, car l'évolution, le bilan pré thérapeutique et les options thérapeutiques seront différents.

En effet, l'analyse de certaines caractéristiques biologiques et temporelles (le score de Gleason, le temps de doublement du PSA, la date de la récurrence après traitement local) permet de différencier le type récurrence biologique [156]. Ainsi, les arguments en faveur de la récurrence uniquement locale sont : score de Gleason < 7 , présence d'une marge chirurgicale positive (R1) sur la pièce de PR, un délai de récurrence biochimique supérieur à 18 mois après la prostatectomie, un temps de doublement du PSA supérieur à 10 mois et une faible vélocité du PSA ($< 0,75$ ng/mL/an).

A l'inverse, les arguments en faveur d'une récurrence à distance sont un score de Gleason > 8 , la présence de ganglions métastatiques (N1), le stade pT3b, un temps de doublement du PSA < 6 mois, une cinétique rapide d'élévation du PSA.

Tableau 2 : Le type de récurrence biologique selon certaines caractéristiques biologiques et temporelles

le type de la récurrence biologique	Les caractéristiques biologiques et temporelles
récurrence locale	score de Gleason < 7
	présence d'une marge chirurgicale positive (R1) sur la pièce de PR
	un délai de récurrence biochimique supérieur à 18 mois après la prostatectomie
	un temps de doublement du PSA supérieur à 10 mois
	une faible vélocité du PSA (< 0,75 ng/mL/an
récurrence à distance	score de Gleason > 8
	la présence de ganglions métastatiques (N1)
	le stade pT3b
	un temps de doublement du PSA < 6 mois
	une cinétique rapide d'élévation du PSA

1-définition :

La définition de la récurrence biochimique dépend du traitement initial :

A-Après une prostatectomie radicale - Tout le tissu prostatique est retiré lors d'une prostatectomie radicale réussie. Après l'opération, le PSA sérique détectable à l'aide d'immuno dosages standard indique un tissu prostatique résiduel, qui représente vraisemblablement une rechute locorégionale ou systémique [58].

Si le PSA sérique ne tombe pas à des niveaux indétectables ou augmente rapidement, une maladie systémique est plus probable qu'une maladie résiduelle dans le lit prostatique [59,60].

En revanche, si le PSA augmente progressivement après être resté indétectable pendant deux ans ou plus, une récurrence locale isolée dans le lit prostatique est plus probable [60,61].

Pour les patients ayant subi une prostatectomie radicale, le critère de récurrence biochimique le plus largement accepté est celui de l'American Urological Association (AUA) [62]. Selon les directives de l'AUA, une récurrence biochimique est définie comme un PSA sérique $\geq 0,2$ ng/mL, qui est confirmé par une deuxième détermination avec un PSA $\geq 0,2$ ng/mL.

Augmentation bénigne du PSA après une prostatectomie radicale - Il n'est pas rare (5 à 15 % des patients), que les patients puissent développer un PSA en augmentation lente qui ne représente pas une récurrence du cancer de la prostate. Cela est dû à une petite quantité de tissu prostatique résiduel non cancéreux restant in situ après la chirurgie et se développant lentement pour produire une petite quantité de PSA qui devient détectable dans le sang. Cependant, un taux de PSA de 0,4 ng/mL ou plus après une prostatectomie radicale réussie est très préoccupant pour la maladie récurrente ; les patients avec un PSA persistant ou en augmentation à ce niveau doivent être proposés pour un traitement adjuvant, généralement une radiothérapie au lit prostatique.

À « l'ère moderne » de la prostatectomie radicale ouverte ou robotique « plus stratégique », « moins radicale » épargnant les nerfs, épargnant le col de la vessie et épargnant l'urètre distal, le phénomène d'une augmentation détectable mais bénigne du PSA ne doit pas être ignoré, en particulier dans le cadre d'un cancer confiné à un organe ou de grade inférieur.

Bien que nous ne souhaitons pas retarder la radiothérapie (RT) potentiellement curative du lit de la prostate pour la récurrence du PSA, il peut être préférable de suivre le PSA dans ces cas équivoques pour être plus sûr d'une véritable récurrence du cancer avant le début du traitement de sauvetage.

B-Après la radiothérapie - La définition de l'échec biochimique est compliquée après la radiothérapie, qu'elle soit administrée par des techniques de faisceaux externes, une curiethérapie ou une combinaison. Certains restes de tissu glandulaire prostatique normal produisent du PSA et les taux sériques de PSA sont peu susceptibles de tomber à des niveaux indétectables après un cycle de RT. L'interprétation des taux sériques de PSA est également compliquée chez certains patients atteints d'une maladie à risque intermédiaire ou élevé par l'utilisation d'une thérapie de privation androgénique (ADT), qui peut supprimer le PSA sérique.

Effet de la radiothérapie sur le PSA - La baisse du PSA sérique après RT (sans ADT) est progressive et le temps moyen pour que le PSA atteigne son nadir est de 18 mois ou plus [63]. Le taux de déclin du PSA sérique ne semble pas être corrélé au risque de rechute ultérieure de la maladie. Le PSA est généralement mesuré tous les trois à six mois après la RT.

Le nadir de la concentration sérique de PSA (c'est-à-dire le niveau le plus bas auquel il chute) est un indicateur fort du succès du traitement après RT [64-68]. Bien que des valeurs de nadir inférieures soient associées à de meilleurs résultats, aucun niveau absolu ne peut distinguer le succès du traitement de l'échec du traitement [63]. Un panel de consensus convoqué par l'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) en 1996 a recommandé que la valeur nadir du PSA soit considérée comme un facteur pronostique similaire aux variables de prétraitement telles que le PSA sérique, le score de Gleason et le stade clinique de la tumeur (T) [69]. Les hommes dont le PSA sérique devient indétectable (c'est-à-dire <0,1 ng/mL) après avoir reçu un cycle complet de RT semblent avoir des réponses plus durables que ceux qui ne le font pas. La stabilité relative du nadir du PSA est importante, car une augmentation du PSA sérique indique probablement une récurrence.

Critères de Phoenix - Une deuxième conférence de consensus a été organisée par ASTRO en 2005 pour aborder les problèmes qui avaient été identifiés dans l'application de la définition de 1996 de l'échec du PSA [70]. Ces critères Phoenix ont remplacé les critères ASTRO antérieurs.

L'échec du PSA a été défini dans les critères révisés "Phoenix" comme suit :

-Une augmentation du PSA de 2 ng/mL ou plus au-dessus du nadir PSA est considérée comme la définition standard de l'échec biochimique après radiothérapie externe, que le patient reçoive ou non une thérapie de privation androgénique.

-La date de l'échec est définie par le moment où la montée du PSA est constatée.

Bien qu'une augmentation de 2 ng/mL ou plus soit définie comme une rechute biochimique, une confirmation répétée est généralement effectuée pour exclure un rebond du PSA.

Les critères de Phoenix ont été initialement élaborés pour la radiothérapie externe uniquement. Cependant, la même définition est généralement utilisée pour les patients traités par curiethérapie.

Rebond du PSA - Les niveaux de PSA sérique chutent généralement après la RT et peuvent ensuite augmenter ("rebondir") de manière transitoire, à une médiane de 12 à 18 mois après le traitement [71]. Ce rebond du PSA peut survenir en l'absence de récurrence de la maladie et ne signifie pas nécessairement un échec thérapeutique et ne constitue pas une indication d'intervention thérapeutique. Il n'y a pas de méthodes définitives pour distinguer un rebond de PSA d'un cancer récurrent.

2- Histoire naturelle après une défaillance biochimique

Une rechute de PSA ne prédit pas nécessairement le développement de métastases ou le décès par cancer de la prostate [72-76]. Dans de nombreux cas, l'histoire naturelle de la maladie est très longue et cela doit être pris en compte pour décider si un traitement est indiqué ou non.

Risque de métastases ou de décès — Les facteurs de risque de progression de la maladie peuvent être illustrés par deux grandes séries, l'une chez les hommes traités par chirurgie et l'autre par radiothérapie externe (RT) :

Prostatectomie radicale - L'histoire naturelle prolongée après une récurrence biochimique est illustrée par une série de 1973 hommes traités par prostatectomie radicale à Johns Hopkins entre 1981 et 2010 qui n'ont pas reçu d'hormonothérapie adjuvante ou de traitement de privation d'androgènes (ADT) avant la métastase à distance documentée, 315 ont développé une récurrence biochimique ($\text{PSA} \geq 0,2 \text{ ng/mL}$) [73]. Lors d'un suivi médian de huit ans, 134 patients (30 %) avaient développé des métastases et la survie médiane sans métastases était de 10 ans. Dans une analyse multivariée, les facteurs indépendants associés au développement de métastases étaient

le temps de doublement du PSA (PSA-DT ; <3 versus 3 à 8,9 versus 9 à 14,9 versus ≥ 15 mois) et le score de Gleason de la pièce de prostatectomie radicale (≤ 6 versus 7 contre 8 à 10).

Un rapport ultérieur de ce groupe s'est concentré sur 656 hommes de deux cohortes indépendantes qui ont eu une rechute biochimique après la chirurgie et un PSA-DT court de <12 mois [76]. L'analyse a utilisé la valeur de PSA la plus récente dans une fenêtre de 6 à 18 mois avant le diagnostic de la première métastase et n'a inclus que les hommes qui n'avaient pas reçu d'hormonothérapie néoadjuvante, adjuvante ou de sauvetage ou de RT. En analyse multivariée ajustée selon l'année chirurgicale, le site, l'âge, la race, le stade T pathologique, le score de Gleason, l'état de la marge chirurgicale et le PSA-DT, une valeur de PSA $\geq 0,5$ ng/mL prédit indépendamment le développement d'une maladie métastatique [77].

Radiothérapie - Une analyse rétrospective de 2694 hommes atteints d'un cancer localisé de la prostate traités par RT à faisceau externe illustre l'histoire naturelle après traitement par RT à faisceau externe [78]. Avec un suivi médian de 83 mois, 609 hommes ont connu une défaillance biochimique, selon les critères de Phoenix. Après un échec biochimique, le délai médian de développement des métastases était de 5,4 ans et le délai médian de mortalité spécifique au cancer de la prostate était de 10,5 ans. Les facteurs associés à un pronostic plus sombre comprenaient un score de Gleason élevé, un stade tumoral clinique initial plus élevé, un PSA-DT plus court et un intervalle plus court entre le traitement initial et la récurrence biologique.

Parmi les hommes subissant une RT définitive pour un cancer de la prostate à risque élevé et intermédiaire, environ 10 % développeront une récurrence locale, qui est un facteur de risque de progression de la maladie et de décès, en particulier chez ceux atteints d'une maladie à haut risque [79]. Cependant, la majorité des patients qui développent des métastases à distance (80 % dans cette analyse groupée des données de 12 533 patients inscrits dans 18 essais randomisés) n'ont pas de récurrence locale détectable qui les précède.

Facteurs pronostiques spécifiques - Plusieurs paramètres (p. ex., PSA-DT, score de Gleason, réponse PSA à l'ADT de sauvetage) peuvent être utilisés pour distinguer les hommes qui sont susceptibles de développer une maladie "cliniquement significative" de ceux qui ont

une maladie plus indolente après une rechute biochimique [72 ,73]. Cette information peut être un facteur important pour déterminer si et quand commencer un traitement supplémentaire.

Dans plusieurs études, la présence d'une atteinte des ganglions lymphatiques ou des vésicules séminales par la tumeur, ou un score de Gleason ≥ 8 au moment de la prostatectomie initiale prédisent une maladie métastatique occulte à distance et sont associés à de faibles taux de sauvetage avec un traitement de sauvetage local uniquement [61,80-85].

Temps de doublement du PSA et score de Gleason - Plusieurs études indiquent que le PSA-DT peut être prédictif à la fois de la survie clinique sans métastases et de la mortalité spécifique au cancer de la prostate chez les hommes présentant une augmentation du PSA sérique après une prostatectomie radicale [86,87-92]. Le PSA-DT n'a pas été validé après curiethérapie [93].

La signification pronostique du PSA-DT est illustrée par la plus grande série, qui a étudié les résultats chez 8669 hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique cliniquement localisé ou localement avancé [89]. Parmi ces hommes, 5 918 ont initialement été traités chirurgicalement et 2 751 ont été traités par RT. Les hommes avec un PSA-DT < 3 mois avaient un risque 20 fois plus élevé de mourir d'un cancer de la prostate par rapport à ceux avec un PSA-DT ≥ 3 mois.

Tableau 3 : Mortalité spécifique au cancer de la prostate après prostatectomie ou radiothérapie : Influence du PSA-DT.

Prostate cancer-specific mortality after prostatectomy or radiation therapy: Influence of PSA-DT

	Prostate cancer-specific survival	
	PSA-DT <3 months	PSA-DT ≥3 months
3 years		
Surgery	84.1	99.8
Radiation	79.1	99.6
5 years		
Surgery	68.8	99.4
Radiation	61.6	96.1
8 years		
Surgery	51.5	98.9
Radiation	41.6	87.6

PSA-DT: prostate-specific antigen doubling time.

Une analyse ultérieure a révélé que l'utilisation du score de Gleason en conjonction avec PSA-DT a fourni une meilleure estimation de la mortalité spécifique au cancer de la prostate chez les hommes avec une augmentation du PSA après RT [86] .

-Pour les hommes avec un PSA-DT < 3 mois, les taux de mortalité spécifiques au cancer de la prostate cinq ans après l'échec biochimique étaient de 35 et 75 % avec des scores de Gleason ≤ 7 et ≥ 8 , respectivement.

-Pour les hommes avec PSA-DT ≥ 3 mois, les taux de mortalité spécifiques au cancer de la prostate sur cinq ans pour les scores de Gleason ≤ 7 et ≥ 8 étaient respectivement de 4 et 15 %.

Ces données étayent le point de vue selon lequel les hommes qui ont un PSA-DT court et un score de Gleason ≥ 8 courent un risque particulièrement élevé de mourir d'un cancer de la prostate et sont peu susceptibles d'obtenir un contrôle à long terme de la maladie grâce à des thérapies de sauvetage locales uniquement.

Risque faible versus risque élevé : l'analyse EAU — La valeur pronostique d'une récurrence biochimique suite à un traitement à visée curative du cancer de la prostate a ensuite été abordée dans une revue systématique de 77 études menées pour l'Association européenne d'urologie (EAU) [94]. Toutes les 14 études comparant la récurrence biochimique à l'absence de récurrence biochimique ont trouvé que la récurrence biochimique était un facteur de risque indépendant pour le développement de métastases à distance, la mortalité spécifique au cancer de la prostate et, dans une moindre mesure, la mortalité globale.

Dans la méta analyse, chez les hommes subissant une prostatectomie radicale, les principaux facteurs pronostiques pour les métastases à distance, la mortalité spécifique au cancer de la prostate et la mortalité globale étaient un PSA-DT court (dans la plupart des études, < 12 mois) et un score de Gleason pathologique de 8 à 10. Pour les hommes subissant une RT primaire, les facteurs pronostiques les plus forts pour les métastases à distance, la mortalité spécifique au cancer de la prostate et la mortalité globale étaient un court intervalle avant l'échec biochimique.

Ces données ont incité le EAU Prostate Cancer Guidelines Panel à proposer un système de stratification du risque de récurrence biochimique pour prédire quels patients pourraient évoluer après une récurrence biochimique [95] :

-Récurrence biochimique à faible risque – PSA-DT > 12 mois et score de Gleason pathologique < 8 après prostatectomie radicale ; intervalle jusqu'à l'échec biochimique > 18 mois et score de Gleason à la biopsie < 8 après RT.

-Récurrence biochimique à haut risque – PSA-DT ≤ 12 mois ou score de Gleason pathologique ≥ 8 après prostatectomie radicale ; intervalle jusqu'à l'échec biochimique ≤ 18 mois ou score de Gleason biopsie ≥ 8 après RT.

La valeur pronostique de ce groupe de risque a été validée en externe sur une série de 1040 hommes présentant une récurrence biochimique après prostatectomie radicale [96]. Après cinq ans, la survie sans métastase était de 99,7 % dans le groupe à faible risque (IC à 95 % 99-100 %) et de 86,7 % dans le groupe à haut risque (IC à 95 % 83,4-90,1 %).

Malgré le manque de données prospectives validant l'utilisation de ces groupes de risque spécifiques pour décider si et quand initier un traitement de rattrapage, le EAU Prostate Cancer Guidelines Panel recommande d'offrir une surveillance étroite et éventuellement un traitement de rattrapage différé aux hommes présentant une récurrence biochimique à faible risque [95]. Ils recommandent également de ne pas proposer d'ADT précoce aux hommes présentant une récurrence biochimique à faible risque. Pour une récurrence biochimique à haut risque, une restadification et un traitement de sauvetage précoce sont indiqués.

Néanmoins, dans plusieurs établissements, pratiquement tous les patients présentant une récurrence biochimique passent une TEP. Lorsqu'ils sont disponibles, nous utilisons le statut PET-positif par rapport au statut PET-négatif ainsi que le groupe de risque basé sur le temps de doublement du PSA et le score de Gleason pour stratifier le pronostic probable et la nécessité d'un traitement.

L'histoire naturelle de la maladie chez les hommes présentant une récurrence de PSA uniquement (biochimique) est souvent très prolongée. Une récurrence biochimique ne prédit pas nécessairement le développement ultérieur d'une maladie métastatique, et ce n'est pas nécessairement une indication pour un traitement systémique.

Divers facteurs cliniques, pathologiques et moléculaires peuvent être utilisés pour prédire une probabilité accrue de maladie métastatique et de décès par cancer de la prostate. Les plus importants d'entre eux sont un court temps de doublement du PSA après une prostatectomie radicale, un court intervalle de récurrence biochimique après radiothérapie, un score de Gleason plus élevé et une récurrence locale après une thérapie locale. Lorsqu'ils sont disponibles, nous utilisons les résultats de la TEP (état TEP positif contre TEP négatif) ainsi que le groupement de risque basé sur le temps de doublement du PSA et le score de Gleason pour stratifier le pronostic probable et le besoin de traitement.

3-le diagnostic et les bilans à demander:

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est un marqueur sérique sensible et spécifique du tissu prostatique. La surveillance du PSA sérique conduit fréquemment à l'identification d'hommes présentant une récurrence de PSA uniquement (biochimique). De telles récurrences sont généralement identifiées avant qu'il y ait des signes ou des symptômes de récurrence locorégionale ou de métastases à distance.

Après la prostatectomie, la RT de sauvetage est associée aux meilleurs résultats pour les personnes ayant un $\text{PSA} \leq 0,5 \text{ ng/mL}$. Le défi dans ce groupe est d'exclure les métastases à distance, ce qui est difficile à ces faibles niveaux de PSA. De nombreux cliniciens préfèrent utiliser l'imagerie de nouvelle génération (NGI) quand le PSA est $\geq 0,5$ en raison de sa plus grande sensibilité pour la détection de la propagation à distance de la maladie. Lorsqu'elle est disponible, la TEP/CT de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est préférée aux autres formes de NGI en raison de sa plus grande sensibilité à de faibles niveaux de PSA.

-Les traitements locaux de sauvetage qui sont disponibles pour les patients précédemment traités par RT qui ont un $\text{PSA} < 10 \text{ ng/mL}$ comprennent la prostatectomie de sauvetage, la cryothérapie, les ultrasons focalisés de haute intensité et la RT interstitielle (curiethérapie). Cependant, la plupart des hommes présentant une récurrence après RT sont plus âgés et ne sont plus candidats à une thérapie locale de sauvetage. Dans de tels cas, il convient d'être moins agressif à la fois avec l'imagerie et la thérapie. Le bilan de stadification (scintigraphie osseuse, TDM abdominopelvienne) et l'hormonothérapie peuvent être suspendues chez un patient asymptomatique jusqu'à ce que le PSA soit $> 10 \text{ ng/mL}$.

Pour les hommes plus jeunes qui ont une récurrence de PSA après RT et qui pourraient être des candidats raisonnables pour un traitement local de sauvetage, un bilan peut être envisagé à un niveau de $\text{PSA} > 2 \text{ ng/mL}$. Il n'y a pas de consensus quant au bilan approprié dans cette situation, mais de nombreux cliniciens, prescriraient une imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique de la prostate et effectueraient une confirmation par biopsie si une récurrence locale potentielle était découverte. À ces faibles niveaux de PSA, il est peu probable que la scintigraphie osseuse et la TDM abdominopelvienne soient révélatrices, et la TEP/TDM

à la fluciclovine F-18 (ou la TEP/TDM PSMA, le cas échéant) pourrait être préférée pour l'élimination des métastases à distance, bien qu'il n'y a pas de consensus sur cette question.

-Les bilans IRM-TEP

-En cas de rechute biochimique après la prostatectomie radicale, le risque prédominant d'évolution est local dans plus de 50 % des cas [104]. Ces rechutes macroscopiques sont situées dans la zone péri-anastomotique, autour du col vésical et parfois sur une portion de vésicule séminale non retirée [105]. Les critères histo pronostiques postopératoire (pT, score de Gleason, PSA initial et statut des marges chirurgicales) ainsi que la concentration de PSA avant la radiothérapie de rattrapage et le temps de doublement du PSA sont des arguments qui orientent la stratégie de rattrapage en faveur d'une récurrence locale plutôt que d'une évolution métastatique [105]. Le bilan classique par scanographie pelvienne n'est pas assez performant pour détecter ces rechutes précoces et c'est l'IRM multiparamétrique (IRMmp) qui devient l'examen clés pour identifier un tissu résiduel pathologique local ou locorégional [106,107]. Dans une étude sur 88 opérés avec une concentration de PSA post-opératoire médiane de 0,3 ng/mL, Liauw et al. ont évalué la qualité de détection d'une rechute locale par IRMmp réalisée à 32 mois en médiane de suivi après la chirurgie. Vingt et un pts (24 %) de la série étaient en situation de rechute locale selon les critères 3–4 de l'étude (score lit opératoire : 0 pas de rechute, 1 probablement normal, 2 indéterminé, 3 probablement anormal et 4 anormal certain), avec comme localisation la zone péri-anastomotique (67 %) ou la région rétro vésicale (33 %). La concentration de PSA postopératoire était le seul critère de risque de rechute (37 % des patients avec une concentration de PSA > 0,3 ng/mL versus 13 % avec une concentration de PSA ≤ 0,3 ng/mL, $p < 0,01$) [106]. De même dans une étude incluant 195 patients avec une concentration de PSA en ré ascension après la chirurgie, le pourcentage de positivité détectée par IRMmp était corrélé avec la concentration de PSA et le score de Gleason : 13 % d'examen positifs si la concentration de PSA < 0,5 ng/mL chez des patients avec un score de Gleason ≤ 7 contre 88,9 % de positivité pour une concentration de PSA ≥ 1,5 ng/mL et un score de Gleason 8–10 [107]. L'IRMmp a aussi une excellente spécificité (82 %) et une sensibilité de 39 % pour documenter le bilan d'évaluation ganglionnaire pelvien en complément de la recherche d'une rechute dans la loge de la prostate opérée [106].

-L'imagerie métabolique par TEP-scanographie dispose de plusieurs traceurs pour aider à mieux sélectionner les patients en situation de rechute locale isolée candidats à une radiothérapie de rattrapage (TEP-scanographie à la choline, fluorure de sodium, fluociclovine et le prostate membrane specific antigen [PSMA]), [qui a le meilleur rapport de détection (68Ga-PSMA-11, 18F-DCFPyl, 18F-PSMA-1007) [107]. La TEP à la choline, dans des études prospectives, a un taux de détection entre 50 % et 78 % pour des seuils de PSA entre 0,5 et 1 ng/mL][107]. Le TEP au PSMA dans une étude prospective sur 635 patients atteints d'un cancer de la prostate, exploré en rechute après un traitement local (262 pts, 41 %, après chirurgie) a retrouvé un taux de détection d'une rechute dans 75 % des cas.

Cette valeur variait selon la concentration de PSA avant le PET scan : 38 % si PSA < 0,5 ng/mL (n = 136) ; 57 % si PSA de 0,5 à 1,0 ng/mL (n = 79) ; 84 % si PSA de 1 à 2 ng/mL (n = 89) [109]. De plus, l'imagerie métabolique permettait une stratégie de rattrapage adaptée à la rechute avec TEP positive avec une baisse du PSA ≥ 50 % chez 80 % des patients traités dans ces conditions [110]. En situation de rattrapage par radiothérapie, l'essai contrôlé randomisé ouvert, monocentrique, de phase II/III, Emory Molecular Prostate Imaging for Radiotherapy Enhancement (EMPIRE-1), comparait l'efficacité de la radiothérapie de rattrapage dirigée par un bilan d'imagerie classique contre une imagerie classique avec addition d'un TEP fluociclovine. Les résultats ont montré une amélioration d'environ 12 % du taux de survie sans événement à 3 ans ($p = 0,0028$) lorsque le TEP à la fluociclovine a été utilisé pour guider la radiothérapie et la délimitation du volume cible [111]. Dans un autre essai prospectif, chez 50 patients en situation de rechute biologique après traitement local pour un cancer de la prostate avec une concentration de PSA avant la TEP < 2 ng/mL, il a été comparé les performances du TEP au PSMA et de la TEP à la fluociclovine. Le taux de détection était meilleur avec le PSMA (58 % contre 26 %, $p = 0,0026$) pour l'évaluation ganglionnaire ou la recherche de métastase à distance [112].

- Les recommandations selon les directives du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

• Hommes précédemment traités par prostatectomie radicale

-Pour la plupart des hommes dont le PSA sérique augmente après une prostatectomie radicale, aucune imagerie diagnostique tant que le PSA n'est pas $\geq 0,5$ ng/mL.

-Une fois que le PSA est $\geq 0,5$ ng/mL, si le patient est candidat à un traitement de sauvetage local, l'imagerie de nouvelle génération (NGI) de préférence.

-PSA 0,5 à 10 ng/mL – Pour les hommes avec un PSA entre 0,5 et 10 ng/mL, en particulier ceux avec un PSA entre 0,5 et 2 mg/mL, (PSMA) de préférence.

-PSA > 10 ng/mL ; NGI non disponible ou non remboursé - Si le NGI n'est pas disponible (ou non remboursé) ou si le PSA est > 10 ng/mL, l'imagerie conventionnelle avec scintigraphie osseuse et TDM abdomino-pelvienne est une première stratégie d'imagerie raisonnable.

.La confirmation par biopsie d'une suspicion de maladie métastatique n'est généralement pas nécessaire, sauf si les résultats sont équivoques.

.Les hommes sans signe de métastases à distance sont des candidats appropriés pour être référés à une radiothérapie de sauvetage (RT).

.Bien qu'il y ait peu de consensus sur cette question, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique peut compléter le processus de planification du traitement en délimitant le lit prostatique ou en localisant un petit foyer de maladie localement récurrente chez les hommes qui envisagent une RT de sauvetage pour une récurrence isolée au lit prostatique après Prostatectomie radicale.

La place de la biopsie du lit prostatique chez les patients ayant subi une prostatectomie radicale est controversée. on ne privilégie généralement pas la biopsie en présence d'un toucher rectal normal et d'une imagerie négative.

-Si un traitement local n'est pas prévu ou est potentiellement inapproprié (p. ex., en raison d'une courte espérance de vie estimée ou de la préférence du patient), une imagerie diagnostique supplémentaire peut ne pas être nécessaire. L'imagerie conventionnelle avec scintigraphie osseuse et tomodensitométrie de l'abdomen et du bassin peut être raisonnable, bien qu'il soit peu probable que les deux tests soient révélateurs jusqu'à ce que le PSA soit > 10 ng/mL. Une exception est un traitement antérieur par thérapie de privation androgénique (ADT), auquel cas les tests d'imagerie peuvent être positifs à un taux de PSA inférieur. La biopsie n'est généralement pas nécessaire pour les scans positifs à moins que les études d'imagerie ne soient équivoques.

●Hommes déjà traités par radiothérapie (y compris la curiethérapie)

Un bon nombre de ces hommes sont plus âgés et présentent des comorbidités qui empêchent un traitement local ou même systémique. Beaucoup de ces cas peuvent être gérés dans l'expectative.

-Bien que la pratique soit variable, pour de nombreux hommes, nous n'effectuons aucune imagerie diagnostique tant que le PSA n'est pas ≥ 10 ng/mL. Bien que les résultats à long terme soient meilleurs avec un traitement précoce de la récurrence du PSA seul (avant que le PSA ne soit > 10 ng/mL) [135,136], ces résultats peuvent refléter l'histoire naturelle de la maladie plutôt que le bénéfice du traitement. Les hommes avec une rechute de PSA uniquement et des taux de PSA relativement bas (en particulier ceux avec un score de Gleason bas, des tumeurs de stade clinique T1 ou T2, un long temps de doublement du PSA et un long intervalle de récurrence du PSA) sont plus susceptibles d'avoir une maladie prolongée, même sans traitement. Le manque d'essais randomisés comparant la chirurgie ou d'autres formes de thérapie locale à l'observation rend difficile de savoir si ces hommes seraient restés sans métastases cliniques même sans thérapie de sauvetage.

Cependant, pour les hommes plus jeunes chez qui une thérapie de sauvetage locale pourrait être possible, nous commençons un bilan diagnostique lorsque le PSA s'élève à > 2 ng/mL, c'est-à-dire au moment où l'échec biochimique est diagnostiqué. De nombreux cliniciens, commencent par une IRM multiparamétrique de la prostate pour guider une biopsie

de confirmation si une chirurgie de rattrapage /cryothérapie /curiethérapie /ou une échographie focalisée de haute intensité est envisagée. La découverte d'une invasion des vésicules séminales ou d'une extension extra prostatique sur l'IRM multiparamétrique identifie les hommes qui sont peu susceptibles d'obtenir un contrôle à long terme de la maladie grâce à une prostatectomie radicale de sauvetage.

Si la biopsie de la prostate détecte une récurrence locale, nous effectuons une imagerie diagnostique pour exclure une maladie métastatique concomitante. Pour les hommes avec un PSA > 10 ng / ml, une scintigraphie osseuse et une tomодensitométrie sont appropriées pour exclure une maladie métastatique avant de référer le patient pour un traitement de sauvetage local. Si les résultats de l'imagerie conventionnelle sont négatifs ou équivoques et qu'il existe une forte suspicion de maladie métastatique, une NGI est raisonnable avant l'orientation vers un traitement de sauvetage local. Pour les niveaux de PSA inférieurs, l'utilisation de NGI est préférée à l'imagerie conventionnelle avec scintigraphie osseuse et CT. Lorsqu'il est disponible, le PSMA PET/CT est généralement préféré aux autres formes de NGI telles que la fluciclovine F- 18 en raison de sa plus grande sensibilité à des niveaux de PSA inférieurs.

-Pour les hommes chez qui une thérapie de sauvetage locale ou régionale n'est pas prévue ou est inappropriée, il y a peu de preuves que la NGI modifiera le traitement ou le pronostic. L'imagerie conventionnelle avec scintigraphie osseuse et tomодensitométrie de l'abdomen et du bassin sont appropriées dans ce contexte pour évaluer la localisation de la maladie et la charge tumorale.

BILAN PRE THERAPEUTIQUE LORS D'UNE RECIDIVE BIOLOGIQUE

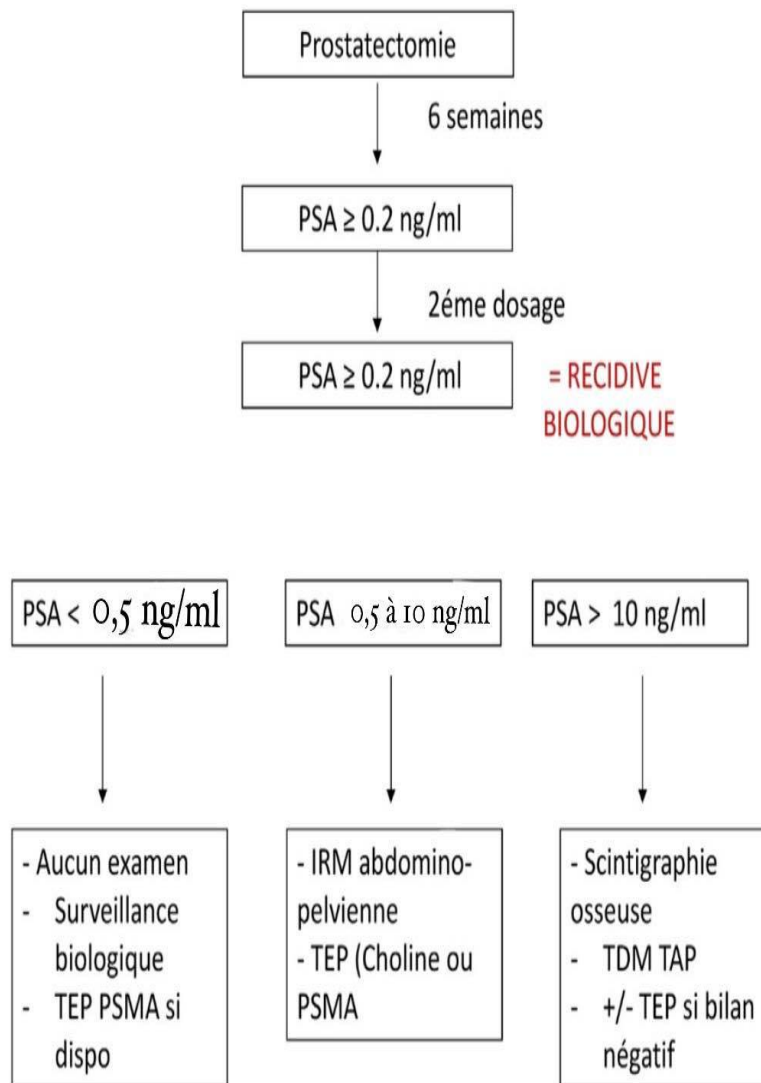


Figure 14 : Bilan de la récurrence biologique après prostatectomie totale.[97]

Rising PSA after definitive radiation therapy*

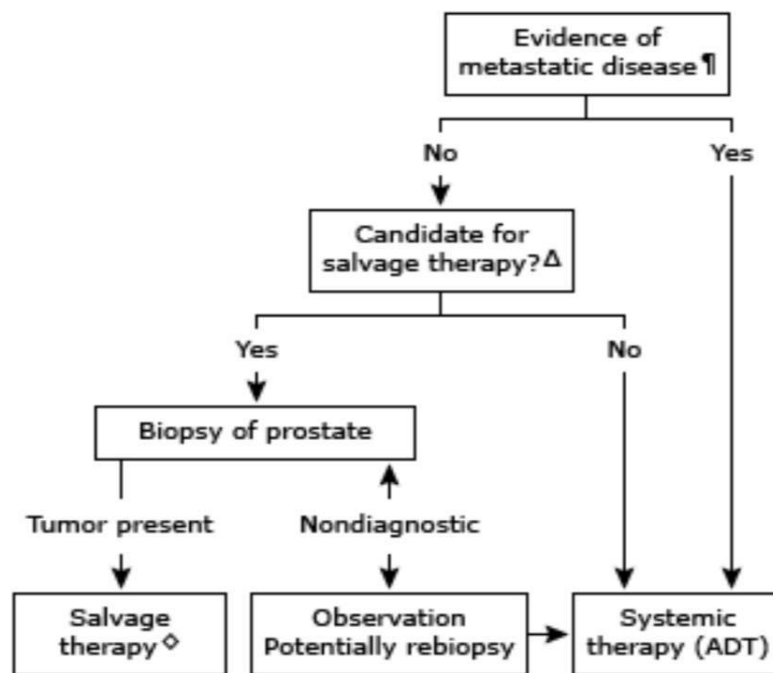


Figure 15 : Bilan de la récurrence biochimique après radiothérapie

PSA: prostate-specific antigen; ADT: androgen deprivation therapy.

* A PSA rise of 2 ng/mL or more above the nadir PSA (Phoenix criteria).

¶ The staging evaluation may include computed tomography (CT) of the abdomen and pelvis, bone scan, and/or positron emission tomography (PET) scan using one of the more sensitive prostate cancer-specific radiotracers (eg, F-18 fluciclovine [Axumin] or gallium Ga-68 PSMA-11).

Δ Factors to consider include age, comorbidity, PSA kinetics, Gleason grade, and prognostic factors at original diagnosis.

◇ Options include radical prostatectomy, cryotherapy, brachytherapy.

4-prise en charge thérapeutique de la rechute biochimique :

A- Rechute biochimique après prostatectomie radicale :

A-1. Radiothérapie de rattrapage précoce dans le caP :

Après de longues années d'attente, les résultats des trois essais randomisés comparant une radiothérapie adjuvante par rapport à une radiothérapie de rattrapage précoce après prostatectomie radicale pour caP viennent d'être publiés dans les revues Lancet et Lancet Oncology. En même temps, une méta-analyse de ces essais a été publiée dans The Lancet Oncology. La PR est l'une des options thérapeutiques des cancers de la prostate localisés. Après chirurgie, 17% à 29% des patients développent une récurrence de leur cancer, le plus souvent sous forme d'une élévation isolée du PSA [118–121]. Ce risque peut même atteindre 50% chez les patients à haut risque de rechute (tumeurs avec effraction capsulaire (pT3a) ou avec atteinte des vésicules séminales (pT3b) ou en résection R1 ou de score de Gleason 8–10 (groupes ISUP 4–5)) [122].

Une vaste étude rétrospective multicentrique américaine, ayant analysé plus de 1 500 patients traités entre 1987 et 2005, a montré qu'une radiothérapie de rattrapage précoce en cas d'élévation du PSA à 0,5 ng/mL ou moins, permettait un contrôle biologique de la maladie à six ans de 48 % contre 18 % en cas de PSA à 1,5 ng/mL, ce résultat étant statistiquement significatif ($p < 0,001$) [123]. De nombreuses études rétrospectives ont également montré une meilleure efficacité de la radiothérapie de rattrapage précoce notamment en cas de PSA inférieur ou égal à 1 ng/mL mais aucune étude prospective ne l'a confirmé. Dans une analyse primaire des résultats de l'étude de phase 3 SPPORT, qui comprenait 1 736 patients, la survie sans progression à cinq ans a été significativement améliorée par un traitement combinant une radiothérapie de sauvetage précoce à des doses de 64,8 à 70,2 Gy au lit de prostatectomie associée à un agoniste de la LHRH pendant 4 à 6 mois par rapport à la radiothérapie seule (83 % vs 72 % ; $p = 0,0001$). En cas d'inclusion des aires ganglionnaires pelviennes à l'irradiation du lit de PR en association à la même hormonothérapie, la survie sans progression à cinq ans passait à 89 % ($p < 0,001$ et $p = 0,0063$) au prix d'une augmentation modérée des toxicités digestives et hématologiques de grade 2+ [117]. Chez les patients à haut risque de rechute après

chirurgie, il a été montré dans trois essais randomisés, qu'une radiothérapie adjuvante apportait un bénéfice en termes de contrôle local, de survie sans progression ou de survie sans métastase par rapport à une simple surveillance [122,124–126].

Jusqu'à présent l'attitude thérapeutique vis-à-vis des patients à haut risque de rechute après prostatectomie radicale n'était pas consensuelle. Ainsi l'Association Française d'Urologie (AFU), l'European Association for Urology (EAU) et l'European Society for Therapeutic Radiation Oncology (ESTRO) recommandent d'effectuer soit une radiothérapie adjuvante dans les six mois après récupération sphinctérienne urinaire, ou une radiothérapie de rattrapage précoce alors que l'ESMO recommande une radiothérapie de rattrapage précoce.

L'essai océanien de phase 3 RAVES a inclus 333 patients en six ans et demi et a montré qu'une radiothérapie de rattrapage précoce administrée en cas de PSA supérieur ou égal à 0,2 ng/mL n'était pas inférieure à une radiothérapie adjuvante avec une survie sans progression biologique (PSA supérieur ou égal à 0,4 ng/mL) étaient de 87 % [82–93] contre 86 % [81–92] respectivement (HR = 1,12), quel que soit le sous-groupe analysé. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,15$) du fait du manque de puissance de l'étude à la suite de son arrêt prématuré en raison d'un nombre insuffisant d'événements [127]. L'irradiation consistait à délivrer une dose de 64 Gy à raison de cinq fractions de 2 Gy au niveau de la loge de prostatectomie sans hormonothérapie. Le taux de complication génito-urinaire de grade 2+ était significativement inférieur chez les patients du groupe radiothérapie de rattrapage précoce (90/167 [54 %]) que chez les patients du groupe radiothérapie adjuvante (116/166 [70 %]) ($p = 0,0022$).

L'étude française GETUG 17 a inclus 424 patients en huit ans et n'a pas montré de supériorité significative de la radiothérapie adjuvante par rapport à la radiothérapie de rattrapage précoce en cas de PSA supérieur ou égal à 0,2 ng/mL. En effet, la survie sans événement à cinq ans était de 92 % [86–95] chez les patients du groupe radiothérapie adjuvante contre 90 % [85–94] dans le groupe radiothérapie de rattrapage précoce (HR = 0,81, $p = 0,42$) [128]. Dans cet essai, le traitement par radiothérapie consistait en une irradiation de la loge de PR à la dose de 66 Gy, accompagnée ou non d'une irradiation des aires ganglionnaires

pelviennes à la dose de 46 Gy, en association avec une hormonothérapie brève de six mois par Triptoreline à la dose de 11,25 mg tous les trois mois. Comme l'étude RAVES, l'étude GETUG 17 a dû être interrompu précocement faute d'événements suffisants. Les toxicités génito-urinaire et érectile tardives de grade 2+ étaient significativement moindres dans le groupe de patients traités par radiothérapie de rattrapage précoce par rapport au groupe de radiothérapie adjuvante : 14/212 (7 %) contre 58/212 (27 %) ($p < 0,0001$) et 17/212 (8 %) contre 60/212 (28 %) ($p < 0,0001$) respectivement.

L'essai international RADICALS-RT a inclus 1 396 patients en neuf ans et n'a pas montré de supériorité de la radiothérapie adjuvante par rapport à la radiothérapie de rattrapage précoce en cas de PSA supérieur ou égal à 0,1 ng/mL avec une survie sans récurrence biologique à cinq ans qui n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes de traitement : 85 % dans le groupe radiothérapie adjuvante contre 88 % dans le groupe radiothérapie de rattrapage précoce ($p = 0,56$) [129]. À noter que les résultats n'étaient pas suffisamment matures concernant le critère de jugement principal qui était la survie sans progression métastatique, avec 91 % des patients traités par radiothérapie de rattrapage précoce (groupe contrôle) en vie sans récurrence métastatique. Dans cet essai, la radiothérapie consistait à délivrer une dose de 52,5 Gy en 20 fractions (30 % des patients) ou 66 Gy en 33 fractions (70 % des patients) dans la loge de prostatectomie avec ou sans les aires ganglionnaires (quatre pour cent des patients) avec ou sans association avec une hormonothérapie par agoniste de la LH-RH ou par bicalutamide à la dose de 150 mg/j pour une durée de six mois à deux ans (25 % des patients). Il est important de signaler que dans cet essai, 68 % des patients n'ont pas reçu de radiothérapie de rattrapage faute de récurrence biologique post-opératoire. Le traitement par radiothérapie de rattrapage était significativement mieux toléré que la radiothérapie adjuvante avec deux à trois fois moins de toxicités urinaire et digestive aiguës et tardives.

Ces toxicités étaient essentiellement de faible grade (1 ou 2). La survenue de toxicités sévères de grade 3+ n'était pas très fréquente (1 à 5 %). La présence à un an d'une incontinence urinaire était significativement supérieure dans le groupe traité par radiothérapie adjuvante à celle du groupe traité par radiothérapie de sauvetage précoce : score moyen d'incontinence à

4,8 contre 4,0 ($p = 0,0023$) respectivement ; de même que le taux de sténose urétrale sévère (grade 3+ à deux ans) : 6 % contre 4 % ($p = 0,02$) respectivement.

La méta-analyse de ces trois essais ARTISTIC regroupant un total de 2 153 patients inclus sur neuf ans n'a pas montré de bénéfice de la radiothérapie adjuvante par rapport à la radiothérapie de rattrapage précoce, avec une survie sans événement à cinq ans de 89% contre 88 % (HR 0,95 ; CI 95 % 0,75–1,21 ; $p = 0,70$) [130]. L'objectif de cette méta-analyse, en plus de l'absence de bénéfice en termes de survie sans événement, était que 39 % des patients randomisés dans le bras radiothérapie de rattrapage n'ont pas eu recours à une radiothérapie de rattrapage précoce faute de rechute biologique, épargnant ainsi à ces patients les effets secondaires potentiels d'une irradiation complémentaire. Une des faiblesses de ces études est la faible représentativité des patients ayant des tumeurs à très haut risque de rechute comme les tumeurs pT3b (20%des patients), pT4 (1%des patients) ou de score de Gleason 8–10 (12 % des patients).

Ensuite des résultats de ces essais randomisés et de cette méta-analyse, à l'heure actuelle il est recommandé à l'heure actuelle, et tant que des données de suivi à plus long terme ne viennent infirmer ces résultats préliminaires, de proposer aux patients avec des facteurs de risque de récurrence, traités par prostatectomie radicale, avec un PSA post-opératoire supérieur à 0,1 ng/mL, une radiothérapie de rattrapage précoce plutôt qu'une radiothérapie adjuvante. Chez les patients à très haut risque de récurrence, une radiothérapie adjuvante peut être proposée après discussion en RCP et information du patient.

A-2. Les perspectives thérapeutiques

Ainsi de cette analyse de la littérature chez des patients avec une concentration de PSA détectable persistante après une PR, il apparaît que la radiothérapie de sauvetage de la loge de la prostate, avec une dose médiane de 66 Gy, est efficace sur la survie sans récurrence biochimique, la survie sans métastase et la survie spécifique si on démarre la radiothérapie tôt après la chirurgie pour des valeurs basses de PSA résiduel ($\leq 0,5$ ng/mL), chez des patients atteints de cancer de stade $pT < pT3b$ et de score de Gleason < 8 principalement. Une revue systématique incluant plus de 10 000 patients traités par irradiation de rattrapage a montré une

perte de 2,6 % de la survie sans récurrence biologique pour chaque augmentation de 0,1 ng/mL de la concentration de PSA au moment de la radiothérapie de rattrapage [113]. De ce fait, les recommandations internationales de l'EAU sont de débiter la radiothérapie de rattrapage dès la constatation d'une réélevation biochimique ($\text{PSA} > 0,2 \text{ ng/mL}$), sans attendre le seuil de 0,5 ng/mL [114]. Pour les autres patients avec une concentration de PSA élevée (PSA avant la radiothérapie $> 0,5 \text{ ng/mL}$, pT3b, score de Gleason > 7), ou pour les patients en situation de récurrence de la loge, également plus à risque de métastase à distance, se posent différentes questions : quel bilan complémentaire à réaliser afin de rechercher des micro-métastase à distance ? Doit-on augmenter la dose de radiothérapie ? Doit-on inclure une balistique avec les ganglions lymphatiques ? Quel bénéfice à une association de radiothérapie et d'hormonothérapie (durée, qualité, etc.) ?

A-3.L'intérêt de l'escalade de la dose et des volumes de traitement

Sur le bénéfice de l'escalade de la dose en situation de RT de rattrapage l'essai du Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK) 09/10 randomisant les patients entre 64 Gy et 70 Gy en l'absence de rechute dans la loge n'a pas montré d'amélioration des résultats en termes survie sans augmentation néanmoins de la toxicité ni de détérioration de la qualité de vie des patients dans le bras à haute dose [115]. L'essai MAPS en cours de recrutement a pour objectif de randomiser 80 patients en situation de récurrence, d'IRMmp positive dans la loge, entre une dose de 68 Gy en 34 fractions et la même dose complétée d'un boost dans la récurrence sur l'IRMmp au palier de 75,6 Gy par fractions de 2,25 Gy. Pour la radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique (30–40 Gy en cinq séances), une étude italienne a inclus 90 patients en situation de récurrence dans la loge. La concentration de PSA avant la radiothérapie était de 2,3 ng/mL et 19 % des patients ont reçu une hormonothérapie associée. Le taux réponse biochimique complète était de 43,3 % avec 21 mois de suivi médian et le taux de rechute à 24 mois était de 35,5 % [116]. Dans le même contexte, un essai de phase II randomisé va comparer une radiothérapie de sauvetage du pelvis et de la loge prostatique selon un schéma sur quatre semaines (55 Gy en 20 séances) contre un schéma sur deux semaines (32,5 Gy en cinq séances sur 10 jours) sur une population de 134 participants. La question des volumes cibles de la radiothérapie de rattrapage avait été posée dans l'essai prospectif randomisé de phase III du

RTOG 0534/SPPORT Trial qui avait inclus 1191 patients entre trois bras de soin : loge de la prostate seule à la dose de 64,8–70,2 Gy, loge de la prostate seule à la même dose et six mois d'hormonothérapie et irradiation pelvienne de 45 Gy puis de loge de la prostate en clôture à la même dose de 64,8–70,2 Gy avec six mois d'hormonothérapie. Cet essai avait été rapporté durant le Congrès de l'ASTRO de 2018 avec un taux de survie sans progression à 5 ans de 71 %, 83 % et 89 % entre les trois bras ($p = 0,0063$) [117] et reste en attente de publication.

A-4. L'intérêt de l'intensification par une hormonothérapie associée

Concernant l'apport de l'hormonothérapie avec la RT et les volumes de soin comme dans l'essai du RTOG 0534/SPPORT, l'essai prospectif de phase II du GETUG et de l'AFU 22 a randomisé 125 patients entre une radiothérapie pelvienne et de la loge de la prostate au palier de 66 Gy et la même irradiation associée à une hormonothérapie courte de six mois avec du degarelix. Les patients avaient des taux postopératoires élevés de PSA (PSA entre 0,2 ng/mL et 2 ng/mL, médiane de 0,6 ng/mL). Seuls les résultats de toxicité ont été présentés, confirmant l'absence de risque significatif de toxicité augmentée ou de modification de la qualité de vie des patients avec l'ajout d'une hormonothérapie courte par antagoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH). Les résultats de survie sont encore en attente [193]. L'essai du NRG GU002 va inclure 612 patients atteints de cancer à haut risque après la chirurgie avec une concentration de PSA postopératoire $> 0,2$ ng/mL dans un essai de phase II–III et va comparer prospectivement la RT, à la dose 68,4 Gy, débutant huit semaines après le démarrage d'un blocage androgénique complet donné pendant six mois contre la même hormonoradiothérapie courte avec six cycles de docetaxel adjuvants. L'étude de phase II randomisé BALANCE, NRG-GU006, va inclure 311 patients entre une radiothérapie de rattrapage exclusive ou une radiothérapie et de l'apalutamide. Deux autres essais de phase III vont comparer l'intensification thérapeutique hormonale de l'association agoniste de la LH-RH et apalutamide. L'essai français CARLHA 2/GETUG-AFU33 prospectif randomisé, compare l'efficacité et la tolérance de l'apalutamide associé à une hormonoradiothérapie de rattrapage et une hormonoradiothérapie sans apalutamide chez les patients en situation de critères de haut risque de rechute (PSA $> 0,5$ ng/mL, Gleason > 7 , marges chirurgicales négatives, pT3b, temps de doublement du PSA < 6 mois). La RT délivrera 56,1 Gy (33 fractions de 1,7 Gy) dans le

pelvis et 66 Gy dans la loge de la prostate. En cas de récurrence macroscopique, la dose sur la loge sera de 69,3 Gy avec un boost intégré de 2,1 Gy. Sur la même notion général, l'étude de phase III INDICATE va randomiser la même stratégie mais basée sur les résultats du TEP au PSMA dans le bilan. En cas de TEP au PSMA négative, les deux premiers bras comparateurs seront similaires à ceux de l'étude CARLHA 2. Si le TEP au PSMA retrouve des métastases extra-pelviennes un bras hormonoradiothérapie–apalutamide sera comparé à un bras hormonoradiothérapie –apalutamide et un complément de RT ciblée des métastases. Enfin, un essai prospectif randomisé de phase II FORMULA-509 avec une autre hormonothérapie de nouvelle génération a inclus 345 patients atteints de cancers à haut risque, en particulier ceux avec un PSA élevé $> 0,5$ ng/mL. cet essai compare l'hormono radiothérapie courte à l'hormonoradiothérapie courte intensifiée par l'acétate d'abiratéronne et l'apalutamide simultanément. L'étude de phase II randomisée prospective STEEL compare chez des patients avec des critères de haut risque (score de Gleason 8–10, pT3b, pN1 ou PSA nadir après PR $> 0,1$ ng/mL) une hormonoradiothérapie longue de deux ans à la même stratégie renforcée par l'enzalutamide pendant 24 mois. La dose de radiothérapie sera de 66–70,2 Gy. Dernièrement, l'apport de la génomique avec les tests de type DECIPHER (genomic classifier sur 22 gènes) a démontré la possibilité sur cohorte prospective de différencier les patients selon trois niveaux de risque de progression après radiothérapie de rattrapage, ce qui pourrait mieux permettre de sélectionner les patients pour l'intensification thérapeutique [194].

A-5. Cas particulier du pN1 :

Dans une étude historique fortement biaisée, la survie globale et spécifique était significativement améliorée par la suppression androgénique adjuvante chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire [192]. Quelques données rétrospectives récentes ont montré que les patients n'ayant qu'un ou deux ganglions atteints lors d'une dissection extensive ont un bon pronostic, d'autant plus que les critères anatomo-pathologiques pT et ISUP sont favorables [213–215]. Ceux-ci peuvent être facilement contrôlés. La radiothérapie adjuvante associée à la suppression androgénique chez les patients pN1 reste controversée. Une vaste essai rétrospective contemporaine de 1107 patients ayant subi une lymphadénectomie extensive a montré que la radiothérapie adjuvante réduisait la mortalité spécifique dans deux sous-groupes : les cas avec 1 ou 2 ganglions positifs, score ISUP ≥ 2 et pT3 ou R1, et 3 - 4 ganglions positifs [216]. Une méta-analyse rapporte que l'association de la suppression androgénique à la radiothérapie (RT) adjuvante améliore la survie globale et la survie spécifique de manière significative [215]. L'identification des facteurs de risque de progression aidera à stratifier le risque et à individualiser le traitement pour cette population hétérogène de patients et devrait être étudiée plus avant dans de futurs essais randomisés.

B- Rechute biochimique après radiothérapie :

B-1.approche générale :

-La surveillance du PSA après le traitement d'un cancer localisé de la prostate peut conduire à l'identification d'hommes présentant une récurrence de PSA uniquement (biochimique). Sans symptômes ou signes de maladie localement récurrente ou métastatique. Beaucoup de ces mâles sont relativement jeunes et en bonne santé. Pour les hommes chez qui il existe une probabilité significative que la maladie soit confinée à la glande prostatique, le traitement de sauvetage peut entraîner une survie prolongée sans maladie.

B-2. Sélection des patients pour la thérapie locale de sauvetage

Les critères formels n'ont pas été établis pour déterminer quels hommes sont candidats à une thérapie de sauvetage locale après une récurrence de PSA uniquement. La décision de procéder ou non à un traitement de sauvetage local nécessite de prendre en compte la probabilité que la maladie soit confinée localement en combinaison avec une évaluation de l'âge et de l'état de santé général du patient.

- Les hommes classés comme à risque élevé ou très élevé lors de leur présentation initiale présentent un risque accru de développer une maladie à distance après le traitement initial et sont moins susceptibles de bénéficier d'un traitement de sauvetage local. En particulier, cela inclut les hommes qui avaient initialement un groupe de grade histologique de 4 ou 5 (score de Gleason ≥ 8), un stade tumoral clinique $\geq T2c$ ou un taux de PSA sérique > 20 ng/mL [131,132].

- Un intervalle plus court entre le traitement et l'échec biochimique était significativement associé à une augmentation de la mortalité spécifique au cancer de la prostate dans une étude portant sur 1722 hommes traités par RT pour un cancer de la prostate [133]. La mortalité spécifique au cancer de la prostate à cinq ans était significativement plus élevée chez ceux dont l'intervalle jusqu'à l'échec biochimique était < 18 mois par rapport à un intervalle > 18 mois (26 contre 9 %).

- Un court temps de doublement du PSA après le traitement initial est corrélé à un risque accru de métastases ultérieures à distance. À titre d'exemple, dans une étude, un temps de doublement du PSA < 8 mois était associé à un risque de 54 % de métastases à distance à sept ans, et dans un autre rapport, un temps de doublement du PSA < 3 mois était corrélé à un risque de 49 % de métastases à distance. à trois ans [134, 90].

- Un PSA sérique > 10 ng / ml au moment de l'évaluation pour le traitement de sauvetage est corrélé à un moins bon résultat après le traitement d'une récurrence de PSA seul [135,136].

Nécessité d'une confirmation par biopsie — Le traitement de rattrapage local est associé à un risque de toxicité cliniquement significative et ne doit pas être entrepris à moins

qu'il n'y ait confirmation par biopsie d'une récurrence locale. A l'heure de l'amélioration de l'IRM multiparamétrique de la prostate, il pourrait être tentant de proposer un traitement de rattrapage basé sur l'IRM seule, mais cela n'est pas recommandé et la confirmation par biopsie d'une récurrence locale reste indiquée.

B-3. Options pour la thérapie de sauvetage

Il n'y a pas de consensus sur l'approche optimale d'un traitement local de sauvetage et la pratique clinique est variable. Les options disponibles sont la prostatectomie radicale, la curiethérapie et la cryothérapie. Il n'y a pas d'essais randomisés qui comparent différentes options thérapeutiques entre elles ou avec l'observation dans ce contexte. Une revue systématique de la littérature a révélé que les taux de survie sans récurrence à cinq ans étaient similaires avec différentes modalités, bien qu'il existe des différences dans les profils de toxicité [137]. Le choix d'une intervention spécifique dépend souvent de l'expérience et de l'expertise disponibles.

B-3.1. Traitements de la récurrence locale après radiothérapie (RT)

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

B-3.2. Prostatectomie totale (PT) de rattrapage

La PT de sauvetage est la technique historique de référence car la plus ancienne et avec un recul important. Elle expose à un risque de morbidité plus important qu'une Prostatectomie totale sans antécédent d'irradiation. La sélection des patients et l'information est primordiale : absence de polypathologie associée, information des risques d'effets indésirables, récurrence locale confirmée par biopsies prostatiques, tumeur potentiellement curable avant la radiothérapie ou la curiethérapie ($< cT3b$, PSA préopératoire $< 10\text{--}15\text{ ng/mL}$, ISUP biopsique < 4 , $cN0$), temps de doublement du PSA > 12 mois, survenue de la rechute biologique au moins 2 ans après la RT ou au moins 3 ans après la curiethérapie et absence de trouble mictionnel majeur ou de trouble de la continence. La survie sans récurrence biochimique de la PT de rattrapage à 5 et 10 ans varie de 47—83 et 28—53 % respectivement, la survie spécifique et globale à 10 ans de 70—83 % et 54—89 % respectivement. Le score ISUP et la valeur du PSA avant PT de rattrapage sont les 2 facteurs prédictifs les plus robustes de survie spécifique et sans récurrence biologique [148,149]. Le taux d'incontinence urinaire varie de 21 à 91 %, de plaie rectale de 2 à 9 % et de sténose anastomotique de 11 à 41 %. La PT de rattrapage peut être proposée chez les patients présentant une rechute locale après RT ou curiethérapie, en cas de maladie localisée et peu agressive, avec un risque fonctionnel accru par rapport à un traitement de 1^{re} intention.

B-3.3. Curiethérapie de rattrapage

La curiethérapie est réalisable après RT ou après curiethérapie première. Plusieurs séries rétrospectives et prospectives ont mis en évidence des taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans compris entre 60 % et 75 % [138]. L'essai de phase II multicentrique RTOG 0526 a mis en évidence 14 % de toxicités génito-urinaire ou gastro-intestinale de grade 3 avec un recul médian de 54 mois [139]. Seul le volume de prostate recevant 140 Gy était prédictif d'une toxicité génito-urinaire ou gastro-intestinale de grade 3, témoignant de l'importance de minimiser autant que possible le volume à réimplanter (traitement partiel de la glande). Avec un recul de 6,7 ans, les taux de rechutes locales et métastatiques à 10 ans sont de 5 % et 19 %, respectivement.

respectivement. Le taux de survie sans maladie à 5 ans est de 61 %. Les modalités exactes de l'implantation et des contraintes de dose ne sont pas consensuelles.

B-3.4. Radiothérapie stéréotaxique de rattrapage

Quelques séries de radiothérapie stéréotaxique ont été rapportées avec des résultats préliminaires, et des modalités variables [138]. La ré-irradiation dans des conditions stéréotaxiques a une efficacité à court terme et une bonne tolérance. Selon une méta-analyse, moins de toxicité rencontrée qu'avec le PT de sauvetage.[137]. La sélection des patients apparaît essentielle : une confirmation histologique, une bonne performance statuts et score IPSS sont requis. Un centre expérimenté devrait utiliser cette méthode dans le cadre d'un essai. Une étude prospective est en cours pour évaluer de manière plus précise la radiothérapie stéréotaxique (GETUG 31) [140].

B-3.5. HIFU de rattrapage

Une des plus importantes séries de 290 patients ayant eu un échec de radiothérapie (50 % d'hormonothérapie avant l'HIFU), rapporte une survie spécifique et sans métastase de 80 % à 7 ans. La survie sans progression était respectivement à 5 ans selon le groupe à risque initial de 45 %, 31 % et 21 %. Un paramétrage dédié doit être utilisé pour diminuer la morbidité [141,142]

B-3.6. Cryothérapie de rattrapage

La survie sans récurrence biologique à 5 ans était de 50 à 70 % dans les différentes études, avec une probabilité de réponse durable dans le temps chez 50 % des patients. L'apport de la technologie de troisième génération a permis l'amélioration des résultats fonctionnels : incontinence (8—12 %), rétention et obstruction sous-vésicale (4—7 %), douleur pelvienne, fistule uréthro-rectale (1—3,4 %) [143,144]. La cryothérapie de rattrapage est indiquée chez les patients avec peu de comorbidités, une espérance de vie > 10 ans, une maladie localisée avant traitement, un PSA < 10 ng/mL et un temps de doublement lent à la rechute. Peu d'études évaluent ce traitement.

B-3.7. Hormonothérapie de rattrapage

La suppression androgénique (SAd) au contraire des autres traitements n'a pas un objectif de curabilité mais cherche à retarder une évolution défavorable de la maladie. En l'absence de métastase détectée, le bénéfice d'une hormonothérapie précoce n'est pas clairement démontré. L'essai RTOG 03.06 comparait une hormonothérapie immédiate à une instauration retardée chez 293 patients en rechute à un traitement local [145]. Il semble exister un bénéfice en survie, à la limite de la significativité en faveur de la suppression androgénique précoce (à 5 ans, 86,4 % vs 91,2 %, $p = 0,047$) ; cependant la différence n'est plus significative si l'on s'intéresse uniquement aux patients en rechute biochimique. Une revue de la littérature conclut que le bénéfice actuel de la SAd précoce dans cette situation (RB non métastatique) reste incertain et qu'elle ne peut pas être systématiquement recommandée [146]. Les patients bénéficiant le plus de la suppression androgénique sont ceux présentant une forte suspicion de rechute métastatique (PSADT < 6—12 mois ou ISUP > 2 et avec une longue espérance de vie). En l'absence de métastases, une HT peut être proposée aux patients dont le temps de doublement est court (12 mois ou moins). Il est possible d'administrer l'HT de façon intermittente ou continue. En fait, les essais montrent que l'hormonothérapie intermittente est tout aussi efficace que l'hormonothérapie continue. Ceci est vrai pour la survie spécifique et globale. Avec un bénéfice retrouvé dans certains domaines de qualité de vie pour les patients avec un temps de doublement long [147].

C- Traitement de la rechute ganglionnaire :

C-1.Traitement local

a-Indications

Un traitement de la rechute ganglionnaire pelvienne après traitement primaire de la prostate peut s'envisager chez des patients en bon état général et ayant une espérance de vie suffisante. L'examen de référence pour s'assurer de l'absence de localisations à distance est la TEP/TDM à la FCH ou avec un ligand du PSMA radiomarqué . Plusieurs revues de la littérature et séries rétrospectives ont étudié la faisabilité et la sécurité des traitements de rattrapages pour

rechute ganglionnaire pelvienne, par radiothérapie ou curage de rattrapage [98,99, 103]. La toxicité de ces traitements est acceptable et le taux de complications est léger.

b-Radiothérapie pelvienne de rattrapage

Le type de radiothérapie pelvienne (conformationnelle, IMRT, stéréotaxique) et les régimes de fractionnement variaient d'une étude à l'autre. Les ganglions lymphatiques suspects sont traités à dose curative et une irradiation pelvienne complète à visée prophylactique est associée dans la majorité des cas à une dose moindre [169]. Le taux de réponse du PSA varie de 13 % à 75 % et la survie spécifique à 3 ans est de 93 % [98]. En cas de récurrence après traitement local, l'essai de phase II monobras Oligopelvis a évalué l'efficacité et la tolérance d'une irradiation pelvienne avec escalade de dose sur les ganglions macroscopiquement envahis en TEP/TDM à la FCH, couplée à 6 mois de suppression androgénique [170]. À 3 ans, la survie sans progression était de 58 % et la tolérance était satisfaisante (toxicités pelviennes de grades ≥ 2 de l'ordre de 12 %) [100]. La TEP/TDM à la FCH ou au $[^{68}\text{Ga}]$ GaPSMA-11 est reconnue pour sous-estimer l'étendue des métastases ganglionnaires. Une irradiation extensive des ganglions lymphatiques, plutôt que focalisée sur les ganglions visibles sur FCH PET/CT, semble être plus efficace [101]. L'irradiation stéréotaxique sans irradiation ganglionnaire prophylactique peut être discutée chez des patients sélectionnés ayant des facteurs pronostiques favorables pour une maladie oligométastatique (intervalle libre à la récurrence > 5 ans, PSA < 4 ng/mL, temps de doublement du PSA > 1 an). L'essai PEACE V — STORM trial randomise les patients présentant une récurrence ganglionnaire entre une irradiation élective pelvienne combinée à un traitement dirigé contre la métastase ganglionnaire (chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique) associée à une hormonothérapie courte versus la même approche sans irradiation pelvienne élective. [171].

c-Curage de rattrapage

Le curage ne doit pas être limité aux données de l'imagerie car d'autres ganglions pelviens, ne fixant pas en TEP, quel que soit le radiopharmaceutique utilisé, sont positifs dans au moins un tiers des cas. Les aires iliaques, communes, internes et externes doivent être soutenues. Il est élargi en cas d'adénopathies pré-sacrées. L'extension au rétropéritoine, au-

dessus de la bifurcation iliaque, est discutée en raison de l'augmentation potentielle de la morbidité. Cette série a rapporté une moyenne de 20 ganglions lymphatiques totaux enlevés et une moyenne de 6 ganglions lymphatiques positifs (1–10). Les taux de réponse complète par le dosage de PSA (PSA < 0,2 ng/mL à 2 mois) varient de 13 % à 73 %, avec une survie sans progression biologique à 5 ans inférieure à 25 %. La survie spécifique à 8 ans est estimée à 81 % [103,102]. Les facteurs pronostiques sont le score ISUP, le délai entre la chirurgie initiale et la rechute, l'utilisation d'une hormonothérapie à la rechute, l'importance de l'atteinte ganglionnaire visible au TEP et le taux de PSA. Un calculateur de risque a été développé pour mieux identifier les candidats au curage de rattrapage [155].

-Le curage ganglionnaire pelvien de rattrapage permet-il de contrôler l'évolution des cancers de prostate en rechute oligométastatique pelvienne ?

Les récidives oligométastatiques ganglionnaires pelviennes peuvent représenter un cas particulier car elles restent accessibles à une prise en charge chirurgicale ou à une radiothérapie étendue au lieu de se limiter aux lésions visibles par l'imagerie.

Ploussard et al. ont colligé les données rétrospectives de différentes séries montrant que l'exérèse chirurgicale pouvait retarder la récurrence biochimique chez les patients en rechute oligométastatique pelvienne. À la suite d'un bilan par TEP-FCH ou PSMA, le curage ganglionnaire de rattrapage était réalisé soit par voie ouverte, soit en laparoscopie avec un taux de complication faible (< 10 % de complications grade 3 ou plus). Le suivi moyen était de 29,4 mois. Les taux de survie sans récurrence biochimique ont été à deux ans de 23 à 64 % et à cinq ans de 6 à 31 %. La survie globale à 5 ans a été de 84 %. Ces résultats sont encourageants mais nécessitent d'être validés par des essais prospectifs [99].

C-2. Résultats oncologiques

Après traitement ciblé de la récurrence ganglionnaire (chirurgie ou radiothérapie), la survie sans récurrence est proche de 50 % environ, après un suivi de 3 ans. Ce traitement pourrait permettre de retarder le recours à la suppression androgénique [98]. Aucune donnée de bénéfice en survie globale ou spécifique n'est disponible pour l'instant.

C-3.Traitement systémique

La suppression androgénique constitue le traitement palliatif de référence, par analogie avec les études de suppression androgénique en cas de rechute biologique et en cas de maladie métastatique. En l'absence d'un traitement ciblé potentiel pour la récurrence ganglionnaire, la suppression des androgènes doit être envisagée. Le moment de l'initiation rejoint les indications de traitement de la maladie pauci-métastatique.

D-traitement après une rechute oligométastatiques :

D-1.Faut-il introduire une hormonothérapie pour ces patients ?

L'hormonothérapie anti androgénique est le traitement de référence de la maladie métastatique. Si l'introduction immédiate d'une hormonothérapie est indispensable chez les patients symptomatiques, pour les patients asymptomatiques son introduction précoce ou retardée à l'apparition des symptômes reste débattue [160]. En effet, aucune étude n'a montré qu'une hormonothérapie d'introduction immédiate améliorerait la survie spécifique du cancer de la prostate quand bien même elle réduisait de manière significative le risque de progression.

Un temps de doublement de PSA de moins de six mois représente un facteur pronostic péjoratif pouvant justifier la mise en route précoce de l'hormonothérapie, mais sans preuve de niveau 1 pour le démontrer [161]. De plus, il ne faut pas oublier que jusqu'à l'utilisation récente de la TEP-FCH ou PSMA, les patients en situation de récurrence biochimique (rising PSA) étaient le plus souvent surveillés jusqu'à la détection de métastases par imagerie conventionnelle à des taux de PSA nettement plus élevés que ceux conduisant actuellement à déclencher un bilan par TEP [162].

D-2. Peut-on retarder l'introduction d'une hormonothérapie à l'aide d'un traitement ciblant les métastases ?

La radiothérapie stéréotaxique consiste à irradier un petit volume tumoral avec une forte dose d'irradiation en une à cinq séances délivrées de manière extrêmement précise avec des machines de radiothérapie dédiées à cette technique. Celle-ci offre l'avantage de délivrer une

faible dose sur le tissu entourant la zone cible, ce qui limite la toxicité c'est que le volume irradié reste limité à quelques centimètres cubes. Plusieurs études rétrospectives [163,164] ou prospectives portant sur un nombre limité de patients [165] ont montré une bonne tolérance de l'irradiation stéréotaxique ganglionnaire ou osseuse, ce qui permettrait d'obtenir une médiane de survie sans rechute de la maladie comprise entre un et trois ans. A la suite de ces résultats encourageants, l'étude STOMP, étude randomisée de phase 2, a posé la question de repousser l'hormonothérapie à l'aide d'un traitement par radiothérapie ou chirurgie ciblant ces métastases [157]. Tous les patients inclus avaient au maximum trois métastases osseuses ou ganglionnaires détectées par une TEP-FCH. Cette étude a confirmé qu'une stratégie de traitement ciblant les métastases entraînait une réponse biochimique indiscutable d'une durée médiane de 13 mois et permettait de retarder l'introduction d'hormonothérapie en analyse per Protocol, la qualité de vie était intacte jusqu'à 21 mois contre 13 mois dans le bras de surveillance (hazard ratio 0,60).

D-3. Peut-on améliorer la survie des patients oligométastatiques en ciblant les oligométastases par radiothérapie stéréotaxique ?

Trois études prospectives (POPSTAR, ORIOLE, SABR-COMET) ont cherché à démontrer un bénéfice sur la survie de l'irradiation stéréotaxique ciblant les métastases. L'étude POPSTAR est une étude prospective mono centrique de phase 1 qui a évalué la faisabilité et la tolérance d'une radiothérapie stéréotaxique en une fraction de 20 Gy chez 33 patients porteurs de lésions métastatiques ganglionnaires et/ou osseuses d'un cancer de la prostate. A deux ans, plus d'un tiers des patients demeuraient contrôlés sans traitement hormonal, tout en maintenant une qualité de vie inchangée [158]. De manière similaire, l'étude ORIOLE a comparé la radiothérapie stéréotaxique à la surveillance. Cette étude a montré un bénéfice à la réalisation d'une radiothérapie stéréotaxique avec à six mois une progression dans 66 % des cas dans le groupe observation vs 19 % ($p = 0,005$) chez les patients ayant reçu la radiothérapie stéréotaxique et une survie sans progression à six mois de 81 % vs 39 % dans le groupe surveillance [166]. L'étude multicentrique de phase 2, SABRCOMET, concernait des patients ayant jusqu'à cinq métastases de différentes histologies incluant des patients porteurs d'un cancer de la prostate. Les patients étaient randomisés soit avec un traitement systémique seul, soit complété par de la radiothérapie stéréotaxique sur l'ensemble des sites métastatiques. Les

patients traités par radiothérapie stéréotaxique bénéficiaient d'un gain en survie globale comparés aux patients recevant le traitement palliatif standard (41 mois vs 28 mois) [159]. Sur la base de ces études, les recommandations actuelles de 2019 de l'EAU et de l'ASTRO sont de réaliser un traitement direct des métastases par rapport à une surveillance seule chez les patients présentant une rechute après un traitement local [167]. La réponse à cette question majeure sera apportée par l'étude PRESTO GETUG 36 [168]. Cette étude de phase 3 randomisée s'intéresse aux patients porteurs d'un cancer de prostate oligométastatique d'emblée ou en rechute avec au moins une métastase osseuse. La comparaison porte entre les soins courants (castration éventuellement complétée d'hormonothérapie de nouvelle génération ou chimiothérapie et radiothérapie de la tumeur primitive) seuls ou associés à une irradiation stéréotaxique de l'ensemble des lésions découvertes à la TEP.

E-traitement après une rechute métastatique :

E-1- Suppression androgénique (SAd)

L'hormonothérapie est également connue sous le nom de thérapie de suppression des androgènes. L'objectif de ce traitement est de réduire ou d'empêcher les niveaux d'hormones mâles appelées androgènes dans le corps qui aident les cellules cancéreuses de la prostate à se développer.

Les androgènes stimulent la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate. Alors, abaisser les niveaux d'androgènes ou les empêcher de pénétrer dans les cellules cancéreuses de la prostate ralentit ou ralentit souvent la croissance du cancer de la prostate pendant un certain temps. [172]

a-Orchidectomie

Bien qu'il s'agisse d'une forme de chirurgie, son effet principal est une forme d'hormonothérapie. Dans cette chirurgie, le chirurgien enlève les testicules où la plupart des androgènes (tels que la testostérone et la DHT) sont fabriqués. Cela empêche la plupart des cancers de la prostate de croître ou de diminuer pendant un certain temps. [172]

b. Les agonistes de la LH-RH

Ils sont des médicaments qui réduisent la quantité de testostérone produite par les testicules. Le traitement avec ces médicaments est parfois appelé castration médicale car il abaisse les niveaux d'androgènes comme l'orchidectomie. Avec ces médicaments, les testicules restent en place, mais avec le temps, ils peuvent rétrécir et même devenir trop petits pour être ressentis.

Les agonistes de la LHRH sont injectés ou placés sous la peau sous forme de petits implants. Ils sont administrés une fois par mois à une fois tous les 6 mois, selon le médicament utilisé. Les agonistes de la LHRH disponibles comprennent :

- Triptoréline

- Leuproréline

- Goséréline

Lorsqu'un agoniste de la LHRH est administré pour la première fois, les niveaux de testostérone augmentent brièvement avant de chuter à des niveaux très bas. Cet effet, appelé (flare up), résulte du mécanisme d'action complexe de ces médicaments. Les hommes qui ont un cancer qui s'est propagé à leurs os peuvent ressentir des douleurs osseuses. Les hommes dont la prostate n'a pas été enlevée peuvent avoir des difficultés à uriner. Si le cancer s'est propagé à la colonne vertébrale, même une augmentation à court terme de la croissance tumorale après une récidive peut exercer une pression sur la moelle épinière, provoquant douleur et paralysie. Les rechutes peuvent être évitées en administrant des anti-androgènes pendant plusieurs semaines au début du traitement avec des agonistes de la LHRH.[173-175]

Tableau 4 : Les particularités des analogues LH-RH [176]

PS : poudre et solvant pour suspension injectable ; IM : intramusculaire ; SC : sous-cutanée ; DCI : dénomination commune internationale

DCI	Dosage (mg)	Mode d'injection et rythme	Galénique	Castration	Limitation
Triptoréline	3	IM, mensuel	PS	2-4 semaines	10-15 % de résistance primaire Flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes préexistants)
Triptoréline	11,25	IM, trimestriel	PS	Équivalence des	
Triptoréline	22,5	IM, semestriel	PS	différentes formes	
Leuproréline	3,75	SC, IM, mensuel	PS	disponibles	
Leuproréline	11,25	SC, IM, trimestriel	Microsphères		
Leuproréline	30	SC, semestriel	PS		
Leuproréline	7,5	SC mensuel	PS		
Leuproréline	22,5	SC trimestriel	PS		
Leuproréline	45	SC, semestriel	PS		
Goséréline	3,6	SC, mensuel	Implant		
Goséréline	10,8	SC, trimestriel	Implant		

c. Les antagonistes de la LH-RH

Ces médicaments fonctionnent un peu différemment des agonistes de la LHRH, mais abaissent les niveaux de testostérone plus rapidement et ne provoquent pas de (flare up) comme les agonistes de la LHRH. Le traitement avec ces médicaments peut également être considéré comme une forme de castration médicale.

Degarelix : injection sous-cutanée mensuelle. Certains hommes peuvent remarquer des problèmes au site d'injection (douleur, rougeur, gonflement).

Relugolix : Prendre un comprimé par jour. Cela signifie des visites chez le médecin moins fréquentes. Certaines études suggèrent un risque plus élevé d'hypertension, de diabète, d'accident vasculaire cérébral, de crise cardiaque et même de décès par maladie cardiaque chez les hommes sous hormonothérapie, mais toutes les études n'ont pas trouvé cela.[180-182]

De nombreux effets secondaires de l'hormonothérapie peuvent être prévenus ou traités. Par exemple :

- Les bouffées de chaleur sont souvent soulagées par un traitement avec certains antidépresseurs et autres médicaments.
- Une brève radiothérapie du sein peut aider à prévenir l'augmentation mammaire, mais est inefficace une fois l'augmentation mammaire effectuée.
- Il existe plusieurs médicaments qui aident à prévenir et à traiter l'ostéoporose.
- La dépression peut être traitée avec des antidépresseurs et des conseils.
- L'exercice aide à réduire de nombreux effets secondaires, tels que la fatigue, la prise de poids et la perte de masse osseuse et musculaire.

On craint de plus en plus que l'hormonothérapie pour le cancer de la prostate puisse causer des problèmes de réflexion, de concentration et de mémoire, mais cela n'a pas été bien étudié. Semble causer des troubles de la mémoire. Ces problèmes sont rarement graves et n'affectent

principalement que certains types de mémoire. D'autres recherches sont en cours pour étudier cette question.[177-178]

Tableau 5 : Les particularités des antagonistes de la LH-RH. [179]

DCI	Dosage (mg)	Mode et rythme	Galénique	Castration	Limitation
Dégarélix	80	IM, mensuel	PS	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles
Dégarélix	120	IM, mensuel	PS		
Dégarélix	240	IM, mensuel	PS		
Relugolix	50	Orale	Comprimé		Oral
Relugolix	120	Orale	Comprimé		

d. Anti-androgènes (AA)

Pour que la plupart des cellules cancéreuses de la prostate se développent, les androgènes doivent se lier aux protéines des cellules cancéreuses de la prostate appelées récepteurs aux androgènes (RA). Les antiandrogènes sont des médicaments qui se lient également à ces récepteurs et empêchent les androgènes de provoquer la croissance tumorale. Les antiandrogènes sont parfois appelés antagonistes des récepteurs aux androgènes.

Des antiandrogènes peuvent être ajoutés au traitement si l'orchidectomie ou les agonistes ou antagonistes de la LHRH seuls ne sont plus efficaces. Des antiandrogènes peuvent également être administrés pendant plusieurs semaines après le début du traitement par un agoniste de la LHRH. Cela peut empêcher la récurrence de la tumeur. Les antiandrogènes peuvent également être associés à l'orchidectomie ou aux agonistes de la LHRH en hormonothérapie de première intention. C'est ce qu'on appelle le blocage combiné des androgènes. La question de savoir si le

blockage combiné des androgènes est plus efficace que l'orchidectomie ou l'utilisation d'agonistes de la LHRH seuls dans ce contexte est encore débattue. L'avantage, le cas échéant, semble faible. Chez certains hommes, l'arrêt de l'utilisation d'anti-androgènes peut empêcher le cancer de se développer pendant une courte période lorsqu'ils cessent de fonctionner. C'est ce qu'on appelle l'effet de sevrage anti-androgène, mais nous ne savons pas pourquoi cela se produit.

Effets secondaires possibles :

Les antiandrogènes ont des effets secondaires similaires aux agonistes de la LHRH, aux antagonistes de la LHRH et à l'orchidectomie, mais peuvent avoir moins d'effets secondaires sexuels. L'utilisation de ces médicaments seuls peut souvent aider à maintenir l'érection. La diarrhée est le principal effet secondaire de ces médicaments administrés aux hommes déjà sous traitement par des agonistes de la LHRH. Des nausées, des problèmes de foie et de la fatigue peuvent également survenir.[183-191]

Tableau 6 : Les particularités des anti-androgènes .[183]

DCI	Dosage (mg)	Mode et rythme	Galénique	Castration	Limitation
BICALUTAMIDE	50	Orale	Comprimé	Augmentation de la testostéronémie	Comparé à la castration : – moindre survie globale – moindre survie sans progression clinique – plus d'interruption pour effet secondaire
BICALUTAMIDE	150	Orale	Comprimé		
NILUTAMIDE	50	Orale	Comprimé		
NILUTAMIDE	150	Orale	Comprimé		
FLUTAMIDE	250	Orale	Comprimé		
CYPROTERONE	50	Orale	Comprimé		

E-2- chimiothérapie :Docétaxel

Le docetaxel, un dérivé du taxane qui se lie à la tubuline et qui inhibe la mitose et la prolifération tumorale, a été le premier agent chimiothérapeutique à améliorer la survie des hommes atteints de CPRCm. Trois essais de grande envergure avec répartition aléatoire ont évalué l'effet de l'ajout du docetaxel à l'arsenal thérapeutique pour traiter le CPNCm/ CPSCm : les essais CHAARTED, STAMPEDE et GETUG-AFU 15.[208,209]

Les résultats des essais :

-Le docétaxel (75 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles) associé à un traitement de privation androgénique (TPA) est une option chez les patients atteints de CPNCm/CPSCm présentant un bon indice fonctionnel et un cancer métastatique massive définie par la présence de 4 métastases viscérales, ou 4 lésions osseuses ou plus dont au moins une est située au-delà des corps vertébraux et du bassin.

-Le docetaxel associé au traitement de privation androgénique (TPA) peut également être une option pour les patients atteints de CPNCm/CPSCm présentant un bon indice fonctionnel et une maladie à faible volume.

-Une chimiothérapie à base de docétaxel peut également être utilisée chez les patients atteints de mCPNC/mCPSC à haut risque (définis comme répondant à au moins 2 des critères suivants : score de Gleason de 8 à 10, métastases viscérales et 3 métastases osseuses ou plus) et ayant un bon indice fonctionnel.

E-3- L'Acétate d'abiratéronne :

L'acétate d'abiratéronne est un promédicament de l'abiratéronne, un inhibiteur du CYP17A1; le CYP17A1 est exprimé dans la biosynthèse des androgènes et est nécessaire à celle-ci. On a montré initialement que l'acétate d'abiratéronne, lorsqu'il est associé à la prednisone, améliorait la survie en présence de CPRCm, à la fois avant et après le traitement par docetaxel. Deux essais, LATITUDE et STAMPEDE, ont évalué l'effet de l'abiratéronne chez les patients atteints de CPNCm/CPSCm.

Les résultats des essais :

-L'association d'acétate d'abiratéron (1000 mg par jour) avec de la prednisone (5 mg par jour) et du TPA est une option pour les patients atteints de CPNCm présentant au moins 2 des 3 caractéristiques suivantes : score de Gleason ≥ 8 , présence de 3 lésions ou plus à la scintigraphie osseuse ou présence de métastases viscérales mesurables.

-L'association d'acétate d'abiratéron (1000 mg par jour) avec de la prednisone (5 mg par jour) et du TPA peut être envisagée chez les patients atteints de CPNCm de faible volume.

E-4-L'enzalutamide

L'enzalutamide se lie au RA et inhibe la translocation nucléaire du récepteur aux androgènes(RA)et son interaction avec l'ADN. On a d'abord montré que l'inhibition du récepteur aux androgènes (RA) par l'enzalutamide améliorerait la survie des patients atteints de CPNCm n'ayant jamais reçu de docetaxel ou traités par docetaxel. Deux études récentes ont évalué le rôle de l'enzalutamide dans le CPNCm, soit les essais ARCHES et ENZAMET.

Les résultats des essais :

-L'enzalutamide (160 mg/jour) est une option de traitement pour les cas de CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume de la maladie.

- L'enzalutamide ne doit pas être utilisé en association (concurrentement) avec le docétaxel pour le traitement des CPNCm/ CPSCm.

-L'enzalutamide peut être envisagé chez les patients atteints de CPSCm ayant déjà été traités par une chimiothérapie à base de docetaxel (dosage continu).

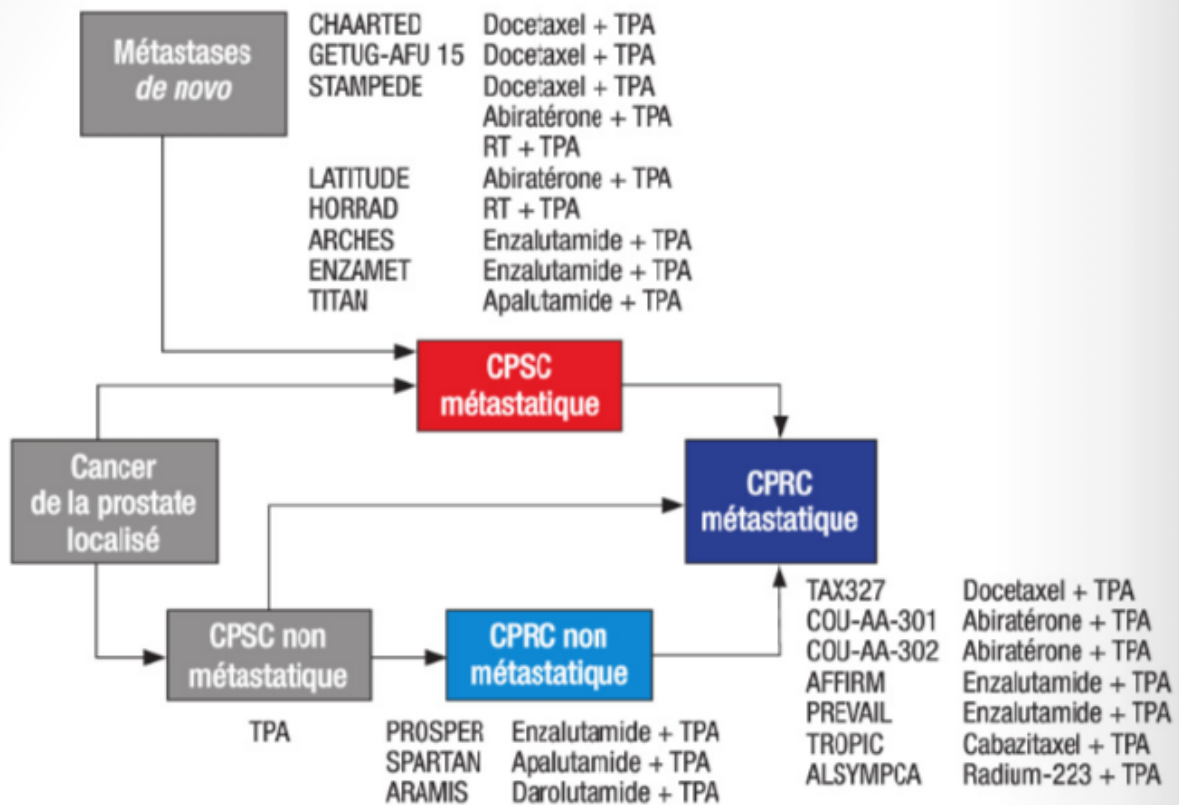
E-5- L'apalutamide

L'apalutamide inhibe le récepteur aux androgènes (RA) en empêchant sa translocation nucléaire et sa liaison à l'ADN. Le premier essai clinique d'envergure avec répartition aléatoire évaluant l'apalutamide dans le traitement du CPNCm/CPSCm a été l'essai TITAN.

Le résultat de l'essai :

-L'apalutamide (240 mg) est une option de traitement pour les patients atteints de CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume de la maladie. [52]

Le continuum du cancer de la prostate : évolution et essais cliniques



D'après Aggarwal RR *et al. Oncology* (Williston Park) 2017;31(6):467-74.

CPRC : cancer de la prostate résistant à la castration; CPSC : cancer de la prostate sensible à la castration.

Figure 16 : Le continuum du cancer de la prostate.

IV. CONCLUSION :

Le suivi des patients traités pour cancer de la prostate est important car il permet de détecter une récurrence au plus tôt afin de prévenir le risque de dissémination de la maladie et la survenue des métastases notamment, et de proposer un second traitement local de rattrapage. Il est important de caractériser le type de récurrence suspectée, c'est-à-dire biochimique, locale ou à distance, car l'évolution, le bilan pré thérapeutique et les options thérapeutiques seront différents.

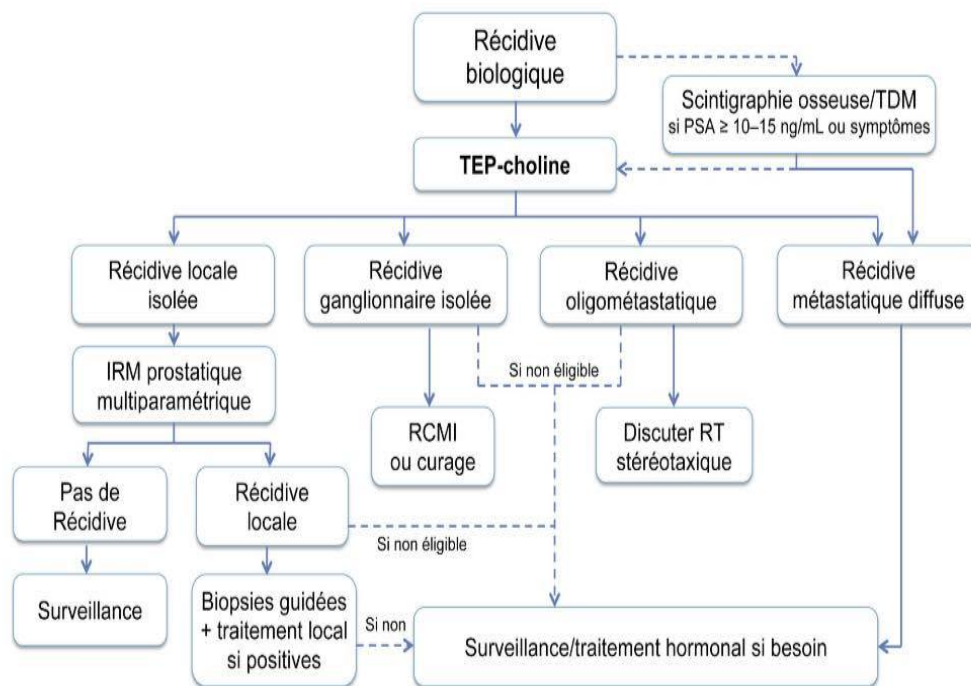


Figure 17 : Stratégies thérapeutiques en cas de rechute biochimique. [217]

RÉSUMÉ

Titre : Cancer de la prostate en rechute biochimique après traitement local

Auteur : Ala'a Fadel Mahmoud Abu-zineh

Rapporteur : Professeur Khalid ANDALOUSSI SAGHIR

Mots clés : hormonothérapie; Radiothérapie; rechute biochimique; Cancer de la prostate

L'objectif de notre travail est de Proposer une actualisation de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la récurrence biologique après traitement local par chirurgie ou radiothérapie.

Après une prostatectomie radicale, la rechute biochimique se définit par une augmentation détectable du taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA) $\geq 0,2$ ng/mL.

Après une radiothérapie, la rechute biochimique se définit par une augmentation du PSA de 2 ng/mL au-dessus du niveau nadir.

L'IRM pelvienne et la tomographie par émission de positron (TEP) sont deux examens incontournables dans le diagnostic de la récurrence biologique. La TEP permet de diagnostiquer précocement la récurrence locale, ganglionnaire et/ou à distance. La sensibilité de cet examen s'améliore avec des traceurs plus performants pour des valeurs plus faibles de PSA.

La confirmation histologique de la récurrence locale doit être recherchée avant le traitement local de sauvetage.

Le traitement de la récurrence locale après une prostatectomie radicale repose sur la radiothérapie de rattrapage ou L'association radiothérapie–hormonothérapie pour les formes à haut risque.

Le traitement de la récurrence locale après une radiothérapie repose sur la Prostatectomie totale de rattrapage, Curiethérapie, HIFU, Cryothérapie ou L'hormonothérapie.

Cette actualisation de la prise en charge de la récurrence biologique après traitement local doit permettre d'améliorer la prise en charge des patients en proposant les examens diagnostiques et les traitements adaptés au type de récurrence.

ABSTRACT

Title: Prostate cancer in biochemical relapse after local treatment

Author: Ala'a Fadel Mahmoud Abu-zineh

Rapporteur: Professor Khalid ANDALOUSSI SAGHIR

Keywords: hormone therapy; Radiotherapy; biochemical relapse; Prostate cancer

The objective of our work is to propose an update of the diagnostic and therapeutic management of biological recurrence after local treatment by surgery or radiotherapy.

After a radical prostatectomy, the biochemical relapse is defined by a detectable increase in the level of prostate-specific antigen (PSA) ≥ 0.2 ng/mL.

After radiotherapy, biochemical relapse is defined by an increase in PSA of 2 ng/mL above the nadir level.

Pelvic MRI and positron emission tomography (PET) are two essential examinations in the diagnosis of biological recurrence. PET allows early diagnosis of local, lymph node and/or distant recurrence. The sensitivity of this examination improves with more efficient tracers for lower PSA values.

Histological confirmation of local recurrence should be sought before local salvage treatment.

The treatment of local recurrence after a radical prostatectomy is based on salvage radiotherapy or a combination of radiotherapy and hormone therapy for high-risk forms.

The treatment of local recurrence after radiotherapy is based on total salvage prostatectomy, brachytherapy, HIFU, cryotherapy or hormone therapy.

This updating of the management of biological recurrence after local treatment should make it possible to improve the management of patients by offering diagnostic examinations and treatments adapted to the type of recurrence.

الملخص

العنوان: سرطان البروستاتا في الانتكاس الكيميائي الحيوي بعد العلاج الموضعي

المؤلف: الاء فضل محمود أبو زينة

المشرف: الأستاذ خالد الأندلوسي الصغير

الكلمات الأساسية: العلاج بالهرمونات؛ العلاج الإشعاعي؛ الانتكاس البيوكيميائي؛ سرطان البروستاتا

الهدف من عملنا هو اقتراح تحديث للإدارة التشخيصية والعلاجية للتكرار البيولوجي بعد العلاج الموضعي بالجراحة أو العلاج الإشعاعي.

بعد استئصال البروستاتا الجذري، يتم تحديد الانتكاس الكيميائي الحيوي من خلال زيادة ملحوظة في مستوى مستضد البروستاتا النوعي ≥ 0.2 (PSA) نانوغرام / مل.

بعد العلاج الإشعاعي، يتم تعريف الانتكاس الكيميائي الحيوي من خلال زيادة PSA بمقدار 2 نانوغرام / مل فوق مستوى الحضيض.

التصوير بالرنين المغناطيسي للحوض والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) هما فحصان أساسيان في تشخيص التكرار البيولوجي. يسمح التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالتشخيص المبكر للانتكاس الموضعي، انتكاس بالعقد الليمفاوية و / أو الانتكاس البعيد. تتحسن حساسية هذا الفحص باستخدام أدوات تتبع أكثر كفاءة لقيم PSA منخفضة.

يجب البحث عن التأكيد النسيجي للتكرار الموضعي قبل العلاج المحلي.

يعتمد علاج الانتكاس الموضعي بعد استئصال البروستاتا الجذري على العلاج الإشعاعي الإنفاذي أو مزيج من العلاج الإشعاعي والعلاج الهرموني للأشكال عالية الخطورة.

يعتمد علاج الانتكاس الموضعي بعد العلاج الإشعاعي على الاستئصال الكلي للبروستاتا أو المعالجة الكثبية أو HIFU أو العلاج بالتبريد أو العلاج الهرموني.

هذا التحديث لإدارة التكرار البيولوجي بعد العلاج الموضعي يجب أن يجعل من الممكن تحسين إدارة المرضى من خلال تقديم فحوصات تشخيصية وعلاجات تتكيف مع نوع التكرار.

Bibliographie

1. Cabanne F, Pagès A, Billerey CI, Oppermann A, Carbillet J-P Pathologie génitale masculine. Uropathologie. Masson éd. 1993; 140-177.
2. Flam T, Doumenc B. Guide pratique des pathologies prostatiques. 2003; 60-71
3. Richard F. Epidémiologie du cancer de la prostate et ses implications en Santé publique. Revue du praticien 1994; 44(5):575-9
4. Moul, J. W., & Lee, R. W. (2013). Rising serum PSA following local therapy for prostate cancer: Definition, natural history, and risk stratification. BDS (Ed.).Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J. Clin. 68, 7–30 (2018).
5. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU Int. 2013;111:753–60.
6. COULIBALY. D Cancer de prostate de découverte fortuite à propos de 723 cas au CHU Gabriel Touré. Thèse Méd Bamako2013M66.
7. Elaine N, Marieb. Anatomie et physiologie humaine. Page 1043
8. Gil Vernet S .Anatomie de la prostate. In: Rein organes génito-urinaires
Encyclopédie médico-chirurgicale. 18500-A-10: 1-11.
9. Rouvière H, Gil Vernet S. Anatomie humaine descriptive et topographique. Tome II: 1018-21
10. Raoul Y. Précis d'anatomie et de physiologie humaine. Tome 1:8
11. Raoul Y. Précis d'anatomie et de physiologie humaine. Tome 1:9
12. Coffey DS. Physiologie de la prostate. In: Cancer de la prostate. Urologie 1988; FIIS:70-105

13. Gil Vernet S Physiologie de la prostate et des vésicules séminales. In: Rein organes génito-urinaires. Encyclopédie médico-chirurgicale. 18500-B-10: 1-2
14. Lhermitte F, Pasteur Vallery R, hamburger J. Pathologie médicale. Eds médicales. 1453-4
15. Zerbib MP, Solar M. Anatomie de la prostate. In: Tout ce qu'il faut savoir sur la prostate. 2001; 9-15.
16. Boccon-Gibod L. Dépistage du cancer de la prostate. Anal urol 1988; 22(6):385-387
17. UICC TNM (Union internationale contre le cancer). Atlas 3rd edition, 2nd revision, 1992.
18. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 68, 394–424 (2018).
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
20. Wong, M. C. et al. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. Eur. Urol. 70, 862–874 (2016).
21. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, Gillessen S, Van der Kwast T, Bristow RG. Prostate cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021 Feb 4;7(1):9. doi: 10.1038/s41572-020-00243-0. PMID: 33542230.
22. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. Urology 2003;62:3f12.
23. Scher HI, Isaacs JT, Zelefsky MJ. Prostate cancer. In: Clinical oncology. New York:Churchill Livingstone; 2000 [pp. 1823f84].
24. Rebillard X, Tretarre B, Groupe Francim. épidémiologie des cancers urologiques en France. Rev Prat 2007;57:595f602

25. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581f92.

26. Patrikidou, A., Lorient, Y., Eymard, J. C., Albiges, L., Massard, C., Ileana, E., ... & Fizazi, K. (2014). Who dies from prostate cancer?. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 17(4), 348-352.

27. Registre des cancer de la region de Rabat pour la période 2009-2012. :39.

28. BELKHAÏMA MOUNA

Profil épidémiologique clinique et thérapeutique du cancer de la prostate

Thèse 27. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.2007

29. CORNU. J.,N.,B.M. ROUPRET

Cancer de la prostate : résumé des communications présentées au congrès American Urological Association (AUA) en 2007.

Annales d'urologie (2007) S27-S48

30. BERTRAND TOMBAL, RICHARD BERGES.

Optimal Control of Testosterone: A Clinical Case-Based Approach of Modern

Androgen-Deprivation Therapy. *European Urology supplements* 7 (2008) I5-2I.

31. MOHAMMED ATMAN

Dépistage du cancer de la prostate

Thèse 13, Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.2002

32. G. HUTTERER, P. PERROT, A. GALLINA, M. TRAUMAN

Body mass index does not predict prostate-specific antigen or percent free prostate-specific antigen in men undergoing prostate cancer screening.

European journal of cancer 43-2007 (II80-II87)

33. Larousse médical. Editions 2003:840-842.

34. Ducassou J. Cancer de la prostate. In: Rein organes génito-urinaires Encyclopédie médico-chirurgicale 18510-A-10

35. Salomon L., Azria D., Bastide C. (2010). Recommandations en onco-urologie : cancer de la prostate. Prog Urol ; 4 : S217-S252.

36. Salomon L., Azria D., Bastide C., Beuzeboc P., Cormie L., Cornud F. (2010). Recommandation en onco-urologie : cancer de prostate. Progés en Urologie, 4 : 217-252.

37. Sobin LH., Gospodariwicz M., Wittekind C. (2009). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. Wiley-Blackwell, 243-248.

38. Reveiller M. (2008). étude du ligand TRAIL et ses récepteurs dans la prostate normale. Thèse doctorat. Université Claude Bernard, Lyon.

39. Soulie M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P,. (2007). Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations 2007 en onco-urologie. Cancer de la prostate. Prog Urol; 17:1157-230.

40. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. (2007). Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. Eur Urol; 51:1175-84.

41. Catalona WJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med. 1991; 324(17):1156-61.

42. Audenet F et al. How to select the best candidates for prostate biopsies? The role of traditional tools and contribution of new biomarkers in prostate cancer; Prog Urol. 2011 May; 21 Suppl 3: S88-92.

43. Heidenreich A et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008; 53(1):68-80.
44. Gregori A et al. Comparison of ultrasound-guided biopsies and prostatectomy specimens: predictive accuracy of Gleason score and tumor site. *Urol Int* 2001; 66: 66.
45. Athanazio D et al. Global Gleason grade groups in prostate cancer: concordance of biopsy and radical prostatectomy grades and predictors of upgrade and downgrade. *Histopathology*. 2017 Jun; 70(7):1098-1106.
46. Villers A et al. Indication et stratégie de nouvelles biopsies après diagnostic de néoplasie intra-épithéliale prostatique *Progrès en Urologie* (2000), 10, 1267- 1270.
47. Kozlowski P et al. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis-- correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging*. 2006; 24(1):108-13.
48. Khoury S, Kuss R Hypertrophie bénigne de la prostate. 1991; 12-34
49. Hovels AM et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008; 63(4):387-95.
50. Ficarra V et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009;55(5):1037-63.
51. Wilt TJ et al: Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 367: 203-213, 2012.
52. So, A. I., Chi, K., Danielson, B., Fleshner, N. E., Kinnaird, A., Kapoor, A., ... & Saad, F. (2022). MISE À JOUR DE 2022: Guide de pratique de l'Association des urologues du Canada et du Groupe canadien d'oncologie urologique: Cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration. *CUAJ*, 16(12), R147.

53. Bolla M et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997 Jul 31; 337(5):295-300
54. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca pour la période 2008-2012.
55. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity — United States, 2001-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(41):1473-1480.
56. Gleason D.F. (1966). Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*; 50: 125-128.
57. Recommandation pour le cancer de la prostate, association française d'urologie.
58. Ravery V. L'importance du PSA récurrent après prostatectomie radicale: sources bénignes versus malignes. *Semin Urol Oncol* 1999; 17:127.
59. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Antigène prostatique spécifique après prostatectomie rétropubienne radicale anatomique. Modèles de récurrence et contrôle du cancer. *Urol Clin North Am* 1997 ; 24:395.
60. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Évaluation de la vitesse sérique de l'antigène spécifique de la prostate après prostatectomie radicale pour distinguer la récurrence locale des métastases à distance. *Urologie* 1994 ; 43:649.
61. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Histoire naturelle de la progression après élévation du PSA après prostatectomie radicale. *JAMA* 1999; 281:1591.
62. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation dans la définition de la récurrence biochimique chez les patients traités pour un cancer localisé de la prostate : le rapport du comité de mise à jour des directives de l'American Urological Association sur la prostate pour le cancer localisé de la prostate et des recommandations pour une norme dans la notification des résultats chirurgicaux. *J Urol* 2007; 177:540.

63. Crook JM, Choan E, Perry GA, et al. Profil antigénique sérique spécifique de la prostate après radiothérapie pour le cancer de la prostate : implications pour les schémas d'échec et définition de la guérison. *Urologie* 1998 ; 51:566.
64. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, et al. The PSA nadir that indicates potential cure after radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 1997; 49:322.
65. Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:297.
66. Perez CA, Michalski JM, Lockett MA. Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus or 1 ng/mL as endpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:1287.
67. Yock TI, Zietman AL, Shipley WU, et al. Long-term durability of PSA failure-free survival after radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:420.
68. Ray ME, Thames HD, Levy LB, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:1140.
69. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:1035.
70. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:965.

71. Satoh T, Ishiyama H, Matsumoto K, et al. Prostate-specific antigen 'bounce' after permanent 125I-implant brachytherapy in Japanese men: a multi-institutional pooled analysis. *BJU Int* 2009; 103:1064.
72. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294:433.
73. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012; 109:32.
74. Punnen S, Cooperberg MR, D'Amico AV, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2013; 64:905.
75. Jackson WC, Tang M, Schipper MJ, et al. Biochemical Failure Is Not a Surrogate End Point for Overall Survival in Recurrent Prostate Cancer: Analysis of NRG Oncology/RTOG 9601. *J Clin Oncol* 2022; 40:3172.
76. Markowski MC, Chen Y, Feng Z, et al. PSA Doubling Time and Absolute PSA Predict Metastasis-free Survival in Men With Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17:470.
77. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2015; 67:1160.
78. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol* 2015; 67:1009.
79. Ma TM, Chu FI, Sandler H, et al. Local Failure Events in Prostate Cancer Treated with Radiotherapy: A Pooled Analysis of 18 Randomized Trials from the Meta-analysis of

Randomized Trials in Cancer of the Prostate Consortium (LEVIATHAN). *Eur Urol* 2022; 82:487.

80. D'Amico AV, Wu Y, Chen MH, et al. Pathologic findings and prostate specific antigen outcome after radical prostatectomy for patients diagnosed on the basis of a single microscopic focus of prostate carcinoma with a gleason score ≤ 7 . *Cancer* 2000; 89:1810.

81. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, et al. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2001; 19:1030.

82. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163:845.

83. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004; 291:1325.

84. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Utilizing predictions of early prostatespecific antigen failure to optimize patient selection for adjuvant systemic therapy trials. *J Clin Oncol* 2000; 18:3240.

85. Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:483.

86. Zhou P, Chen MH, McLeod D, et al. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:6992.

87. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. *J Clin Oncol* 2007; 25:1765.

88. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, et al. Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. *J Urol* 2004; 172:2244.
89. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1376.
90. Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, et al. Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:826.
91. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, Fine J. Validation of increasing prostate specific antigen as a predictor of prostate cancer death after treatment of localized prostate cancer with surgery or radiation. *J Urol* 2004; 171:2221.
92. Lee AK, Levy LB, Cheung R, Kuban D. Prostate-specific antigen doubling time predicts clinical outcome and survival in prostate cancer patients treated with combined radiation and hormone therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:456.
93. Valicenti RK, DeSilvio M, Hanks GE, et al. Posttreatment prostatic-specific antigen doubling time as a surrogate endpoint for prostate cancer-specific survival: an analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1064.
94. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2019; 75:967.
95. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Briers E, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol Focus* 2020; 6:231.

96. Tilki D, Preisser F, Graefen M, et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol* 2019; 75:896.
97. Moul, J., & Lee, J. (2015). Rising serum PSA following local therapy for prostate cancer: diagnostic evaluation. UpToDate Inc., Waltham, MA. Last reviewed November, 222.
98. Ploussard G, Almeras C, Briganti A, Giannarini G, Hennequin C, Ost P, et al. Management of node only recurrence after primary local treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *J Urol* 2015;194(4):983—8.
99. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, de Visschere P, Heidegger I, Kretschmer A, et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrent prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2019;76(4):493—504.
100. Supiot S, Vaugier L, Pasquier D, Buthaud X, Magne N, Peiffert D, et al. OLIGOPELVIS GETUG P07, a multicenter phase II trial of combined high-dose salvage radiotherapy and hormone therapy in oligorecurrent pelvic node relapses in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;80(4):405—14.
101. Lepinoy A, Silva YE, Martin E, Bertaut A, Quivrin M, Aubignac L, et al. Salvage extended field or involved field nodal irradiation in (18)F-fluorocholine PET/CT oligorecurrent nodal failures from prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(1):40—8.
102. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015;67(2):299—309.
103. Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *Eur Urol* 2020; 78:661.

104. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007;25:2225–9.
105. Latorzeff I, Sargos P, Loos G, Supiot S, Guerif S, Carrie C. Delineation of the prostate bed: the “invisible target” is still an issue? *Front Oncol* 2017;7:108.
106. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, Stadler WM, Pelizzari CA, Vannier MW, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:378–84.
107. Venkatesan AM, Mudairu-Dawodu E, Duran C, Stafford RJ, Yan Y, Wei W, et al. Detecting recurrent prostate cancer using multiparametric MRI, influence of PSA and Gleason grade. *Cancer Imaging* 2021;21:3.
108. Alberts IL, Seide SE, Mingels C, Bohn KP, Shi K, Zacho HD, et al. Comparing the diagnostic performance of radiotracers in recurrent prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2978–89.
109. Calais J, Czernin J, Fendler WP, Elashoff D, Nickols NG. Randomized prospective phase III trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning [PSMA-SRT]. *BMC Cancer* 2019;19:18.
110. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:856–63.
111. Jani AB, Schreibmann E, Goyal S, Halkar R, Hershatter B, Rossi PJ, et al. (18)F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single-centre, open-label, phase 2/3 randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:1895–904.

112. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. 18F-fluciclovinePET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1286–94.
113. King CR. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2016;121:199–203.
114. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II – 2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79:263–82.
115. Ghadjjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Hölscher T, Gut P, et al. Dose-intensified versus conventional-dose salvage radiotherapy for biochemically recurrent prostate cancer after prostatectomy: the SAKK 09/10 randomized phase 3 Trial. *Eur Urol* 2021;80(3):306–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2021.05.033>. Epub 2021 Jun 14. PMID:34140144 [S0302-2838(21)01802-9].
116. Francolini G, Jerezek-Fossa BA, Di Cataldo V, Simontacchi G, Marvaso G, Zerella MA, et al. Stereotactic radiotherapy for prostate bed recurrence after prostatectomy, a multicentric series. *BJU Int* 2020;125:417–25.
117. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, Low D, Bruner DW, Wefel JS, et al. Short-term androgen deprivation therapy without or with pelvic lymph node treatment added to prostate bed only salvage radiotherapy: the NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:1605.
118. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Longterm hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101–5.
119. Bianco Jr FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005;66(5 Suppl):83–94.

120. Chun FK, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T, et al. Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2006;24:273–80.
121. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555–65.
122. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018–27.
123. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035–41.
124. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956–62.
125. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243–50.
126. Shaikh M, Harkenrider M, Wu M. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see strategy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: A metaanalysis. *J Clin Oncol* 2015;33(7 suppl):19.
127. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1331–40.

128. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magne N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1341–52.
129. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:1413–21.
130. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet* 2020;396:1422–31.
131. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Sélection des patients, contrôle du cancer et complications après une thérapie locale de sauvetage pour l'échec de l'antigène spécifique de la prostate après irradiation : une revue systématique de la littérature. *Cancer* 2007 ; 110:1417.
132. Kishan AU, Chu FI, King CR, et al. Échec local et survie après une radiothérapie définitive pour un cancer de la prostate agressif : une méta-analyse individuelle au niveau du patient de six essais randomisés. *Eur Urol* 2020; 77:201.
133. Buyyounouski MK, Pickles T, Kestin LL, et al. Validation de l'intervalle jusqu'à l'échec biochimique pour l'identification du cancer de la prostate potentiellement mortel. *J Clin Oncol* 2012; 30:1857.
134. Zagars GK, Pollack A. Cinétique de l'antigène sérique spécifique de la prostate après rayonnement externe pour le cancer de la prostate cliniquement localisé. *Radiother Oncol* 1997; 44:213.
135. de la Taille A, Hayek O, Benson MC, et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience. *Urology* 2000; 55:79.

136. Tiguert R, Rigaud J, Lacombe L, et al. Neoadjuvant hormone therapy before salvage radiotherapy for an increasing post-radical prostatectomy serum prostate specific antigen level. *J Urol* 2003; 170:447.
137. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol* 2021;80:280.
138. Hennequin C, Hannoun-Levi JM, Rozet F. Management of local relapse after prostate cancer radiotherapy: surgery or radio-therapy? *Cancer Radiother* 2017;21(6—7):433—6.
139. Crook J, Rodgers JP, Pisansky TM, Trabulsi EJ, Amin MB, Bice W, et al. Salvage low-dose-rate prostate brachytherapy: clinical outcomes of a phase 2 trial for local recurrence after external beam radiation therapy (NRG Oncology/RTOG 0526). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112(5):1115—22.
140. Pasquier D, Le Deley MC, Tresch E, Cormier L, Duterque M, Nenon S, et al. GETUG-AFU 31: a phase I/II multicentre study evaluating the safety and efficacy of salvage stereotactic radiation in patients with intraprostatic tumour recurrence after external radiation therapy-study protocol. *BMJ Open* 2019;9(8):e026666.
141. Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, Poissonnier L, Pasticier G, Rouviere O, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. *Radiother Oncol* 2012;105(2):198—202.
142. Siddiqui KM, Billia M, Williams A, Alzahrani A, Chin JL. Comparative morbidity of ablative energy-based salvage treatments for radio-recurrent prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2015;9(9—10):325—9.
143. Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol* 2012;61(6):1204—11.

144. Williams AK, Martinez CH, Lu C, Ng CK, Pautler SE, Chin JL. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60(3):405—10.
145. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):727—37.
146. van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WK, Stewart F, et al. Role of hormonal treatment in prostate cancer patients with nonmetastatic disease recurrence after local curative treatment: a systematic review. *Eur Urol* 2016;69(5):802—20.
147. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(10):895—903.
148. De Groote R, Nathan A, De Bleser E, Pavan N, Sridhar A, Kelly J, et al. Techniques and outcomes of salvage robot-assisted radical prostatectomy (sRARP). *Eur Urol* 2020;78(6):885—92.
149. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61(5):961—71.
150. Precision molecular pathology of prostate cancer, Brian D. Robinson, Juan Miguel Mosquera, Jae Y. Ro, Mukul Divatia SPRINGER 2018.
151. Raoul Y. Précis d'anatomie et de physiologie humaine. Tome 1:10
152. Berger N, Vieillefond A. Pathologie prostatique. In: Bulletin de la division française de l'Académie Internationale de Pathologie. 1991; 14:8-12

153. Lowsley OS. The Prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915 ;62 :716-37
154. Khoury S, Kuss R. Hypertrophie bénigne de la prostate. 1991; 35
155. Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, Bravi CA, Soligo M, KarnesRJ, et al. Identifying the optimal candidate for salvage lymphnode dissection for nodal recurrence of prostate cancer:results from a large, multi-institutional analysis. *Eur Urol*2019;75(1):176—83.
156. Jhaveri FM, Klein EA. How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol* 1999;17(3):130–4.
157. 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* 2018;36:446-53.
158. Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J, et al. Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur Urol* 2018;74:455-62.
159. 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* 2019;393:2051-8.
160. Martin JM, Supiot S, Berthold DR. Pharmacotherapeutic Management of Locally Advanced Prostate Cancer: Current Status. *Drugs* 2011;71:1019-41.
161. Jackson WC, Johnson SB, Li D, Foster C, Foster B, Song Y, et al. A prostate-specific antigen doubling time of <6 months is prognostic for metastasis and prostate cancer-specific death for patients receiving salvage radiation therapy post radical prostatectomy. *Radiat Oncol* 2013;8:170.

162. Klotz L, O’Callaghan CJ, Ding K, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. A phase III randomized trial comparing intermittent versus continuous androgen suppression for patients with PSA progression after radical therapy: NCIC CTG PR.7/SWOG JPR.7/CTSU JPR.7/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013. *J Clin Oncol* 2011;29:3.
163. Ost P, Jereczek-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* 2016;69:9-12.
164. Tran S, Jorcano S, Falco T, Lamanna G, Miralbell R, Zilli T. Oligorecurrent Nodal Prostate Cancer: Long-term Results of an Elective Nodal Irradiation Approach. *Am J Clin Oncol* 2018;41:960-2.
165. Pichon B, Campion L, Delpon G, Thillays F, Carrie C, Cellier P, et al. High-Dose Hypofractionated Radiation Therapy for Noncompressive Vertebral Metastases in Combination With Zoledronate: A Phase 1 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:840-7.
166. Phillips R, Lim SJ, Shi WY, Antonarakis ES, Rowe S, Gorin M, et al. Primary Outcomes of a Phase II Randomized Trial of Observation Versus Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer (ORIOLE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:681.
167. Pisansky TM, Thompson IM, Valicenti RK, D’Amico AV, Selvarajah S. Adjuvant and Salvage Radiation Therapy After Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline Amendment, Executive Summary 2018. *Pract Radiat Oncol* 2019;9:208-13.
168. Blanchard P, Foulon S, Louvel G, Habibian M, Fizazi K. Rôle de la radiothérapie ablative des métastases chez les patients atteints de cancer de la prostate oligométastatique hormonosensible : un essai du Groupe d’étude des tumeurs urogénitales et de l’Association française d’urologie. *Cancer/Radiothérapie* 2017;21:491-4.
169. De Bleser E, Jereczek-Fossa BA, Pasquier D, Zilli T, Van As N, Siva S, et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional

Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol* 2019;S0302283819305330.

170. Supiot S, Rio E, Pacteau V, Mauboussin M-H, Campion L, Pein F. OLIGOPELVIS – GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer. *BMC Cancer* 2015;15:646.

171. Vaugier L, Palpacuer C, Rio E, Goineau A, Pasquier D, Buthaud X, et al. Early Toxicity of a Phase 2 Trial of Combined Salvage Radiation Therapy and Hormone Therapy in Oligometastatic Pelvic Node Relapses of Prostate Cancer (OLIGOPELVIS GETUG P07). *Int J Radiat*

172. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, Mathieu R, Ploussard G, Renard-Penna R, Brenot-Rossi I, Bruyere F, Cochet A, Crehange G, Cussenot O, Lebreton T, Rebillard X, Soulié M, Brureau L, Méjean A. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. *Prog Urol*. 2020 Nov;30(12S):S136-S251. French. doi: 10.1016/S1166-7087(20)30752-1. Erratum in: *Prog Urol*. 2021 May;31(6):381-382. PMID: 33349424. :269.

173. management of Advances Prostate Cancer, Choung Soo Kil, Springer, 2018, :129.

174. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, Maki Y, Noda M, Suyama B, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int*. 2001;66(3):135–9.

175. Rick FG, Block NL, Schally AV. Agonists of luteinizing hormone-releasing hormone in prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(16):2237–47.

176. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, Mathieu R, Ploussard G, Renard-Penna R, Brenot-Rossi I, Bruyere F, Cochet A, Crehange G, Cussenot O, Lebreton T, Rebillard X, Soulié M, Brureau L, Méjean A. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 :

cancer de la prostate [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. Prog Urol. 2020 Nov;30(12S):S136-S251. French. doi: 10.1016/S1166-7087(20)30752-1. Erratum in: Prog Urol. 2021 May;31(6):381-382. PMID: 33349424. :269,271, 272.

177. management of Advances Prostate Cancer, Choung Soo Kil, Springer, 2018,. :128.

178. Gonzalez-Barcena D, Vadillo-Buenfil M, GomezOrta F, Fuentes Garcia M, Cardenas-Cornejo I, GraefSanchez A, et al. Responses to the antagonistic analog of LH-RH (SB-75, Cetrorelix) in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. Prostate. 1994;24(2):84–92.

179. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, Mathieu R, Ploussard G, Renard-Penna R, Brenot-Rossi I, Bruyere F, Cochet A, Crehange G, Cussenot O, Lebre T, Rebillard X, Soulié M, Brureau L, Méjean A. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. Prog Urol. 2020 Nov;30(12S):S136-S251. French. doi: 10.1016/S1166-7087(20)30752-1. Erratum in: Prog Urol. 2021 May;31(6):381-382. PMID: 33349424. :173,274.

180. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, Mathieu R, Ploussard G, Renard-Penna R, Brenot-Rossi I, Bruyere F, Cochet A, Crehange G, Cussenot O, Lebre T, Rebillard X, Soulié M, Brureau L, Méjean A. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. Prog Urol. 2020 Nov;30(12S):S136-S251. French. doi: 10.1016/S1166-7087(20)30752-1. Erratum in: Prog Urol. 2021 May;31(6):381-382. PMID: 33349424. :399.

181. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, Mathieu R, Ploussard G, Renard-Penna R, Brenot-Rossi I, Bruyere F, Cochet A, Crehange G, Cussenot O, Lebre T, Rebillard X, Soulié M, Brureau L, Méjean A. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. Prog

Urol. 2020 Nov;30(12S):S136-S251. French. doi: 10.1016/S1166-7087(20)30752-1. Erratum in: Prog Urol. 2021 May;31(6):381-382. PMID: 33349424. :400, 401.

182. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, Mathieu R, Ploussard G, Renard-Penna R, Brenot-Rossi I, Bruyere F, Cochet A, Crehange G, Cussenot O, Lebre T, Rebillard X, Soulié M, Brureau L, Méjean A. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. Prog Urol. 2020 Nov;30(12S):S136-S251. French. doi: 10.1016/S1166-7087(20)30752-1. Erratum in: Prog Urol. 2021 May;31(6):381-382. PMID: 33349424. :402.

183. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, Mathieu R, Ploussard G, Renard-Penna R, Brenot-Rossi I, Bruyere F, Cochet A, Crehange G, Cussenot O, Lebre T, Rebillard X, Soulié M, Brureau L, Méjean A. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. Prog Urol. 2020 Nov;30(12S):S136-S251. French. doi: 10.1016/S1166-7087(20)30752-1. Erratum in: Prog Urol. 2021 May;31(6):381-382. PMID: 33349424. :275.

184. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Frayssse CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. Eur Urol. 1997;32(4):391-5; discussion 395-6. PMID: 9412794.

185. Lund F, Rasmussen F. Flutamide versus stilboestrol in the management of advanced prostatic cancer. A controlled prospective study. Br J Urol 1988;61:140—2.

186. Chang A, Yeap B, Davis T, Blum R, Hahn R, Khanna O, et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. J Clin Oncol 1996;14:2250—7).

187. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33:447—56.
188. Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1996;47(1A Suppl.):38—43.
189. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Beacock C, Lunglmayr G, Debruyne F. A randomised comparison of monotherapy with Casodex 50 mg daily and castration in the treatment of metastatic prostate carcinoma. Casodex Study Group. *Eur Urol* 1995;28: 215—22.
190. Iversen P, Tveter K, Varenhorst E. Randomised study of Casodex 50 mg monotherapy vs orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. The Scandinavian Casodex Cooperative Group. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:93—8.
191. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999;17: 2027—38.
192. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472—9.
193. Latorzeff I, Guerif S, Fraisse J, Meyer E, Supiot S, Lagneau E, et al. Late toxicity and quality of life from GETUG-AFU 22 study: a multicenter randomized phase II trial comparing radiotherapy +/- 6 months of degarelix as a salvage treatment for patients with detectable PSA after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(1):S134.
194. Feng FY, Huang HC, Spratt DE, Zhao SG, Sandler HM, Simko JP, et al. Validation of a 22-gene genomic classifier in patients with recurrent prostate cancer: an ancillary study of the NRG/RTOG 9601 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7:544—52.
195. Neal JMC. Normal histology of the prostate. 1988; 619-33

196. Mostofi K. Anatomie pathologique: hypertrophie bénigne de la prostate en question.1991; 19-20
197. Desligneres S. Anatomie pathologique de l'adénocarcinome de la prostate. Anal pathol 1988; 8:91-105.
198. Lange D. Sarcomes prostatiques. In: Rein organes génitourinaires. Encyclopédie médico-chirurgicale. 1972; 11
199. Koutani A, Tazi K, Elfassi J, Moudouni SM. Léiomyosarcome de la prostate. Annal urol 2001; 35:56
200. Ahmed HU et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet 2017 Jul 22; 390(10092):362.
201. Van Leeuwen PJ et al. A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of significant prostate cancer prior to biopsy. BJU Int. 2017 Dec; 120(6):774-781.
202. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008; 63:387-95
203. Even-Sapir E et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multifield-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med. 2006; 47:287-97.
204. Contractor K et al. Use of [11C] Choline PET-CT as a non-invasive method for detecting pelvic lymph node status from prostate cancer and relationship with choline kinase expression. Clin Cancer Res 2011; 17:7673-83.

205. Sterzing F et al. (68) Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan; 43(1):34-41.
206. Mansi R et al. Bombesin-Targeted PET of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Oct; 57 (Suppl 3):67S-72.
207. Nguyen PL et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2011 Dec 7; 306(21):2359-66.
208. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
209. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line longterm hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multi-arm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
210. Dearnaley DP et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr; 15(4):464-73.
211. Beckendorf V et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5- year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:1056-63.
212. Kuban DA et al. Long- term results of the M. D. Anderson randomized doseescalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:67- 74.
213. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cutoff value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two institution experience on 703

consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009;55(2):261—70.

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

215. Marra G, Valerio M, Heidegger I, Tsaur I, Mathieu R, Ceci F, et al. Management of patients with node-positive prostate cancer at radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a systematic review. *Eur Urol Oncol* 2020;3(5):565—81.

216. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3939—47.

217. Dupic, G., & Hennequin, C. (2015). Suivi après radiothérapie des cancers de prostate: évaluation et prise en charge de la toxicité et de la récurrence. *Cancer/Radiothérapie*, 19(6-7), 582-589.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرع في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .



سنة : 2023

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 079

سرطان البروستاتا في الانتكاس الكيميائي الحيوي بعد العلاج الموضعي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرف

السيدة الاء فضل محمود أبو زينة

المزودة في: 20 شتنبر عمان

لنيل شهادة

دكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: العلاج بالهرمونات؛ العلاج الإشعاعي؛ الانتكاس البيوكيميائي؛ سرطان البروستاتا

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

السيد دودوح عبد الرحيم

أستاذ في الطب النووي

مدير الأطروحة

السيد خالد الأندلوسي الصغير

أستاذ في علاج الأشعة والأورام

عضو

السيد محفوظ طارق

أستاذ في علاج الأورام الطبية

عضو

السيد المرجاني محمد

أستاذ في علاج الأشعة والأورام

عضوة

السيدة القاسمي حنان

أستاذة في علاج الأشعة والأورام الطبية