



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



# Prise en charge du cancer de la prostate oligo-métastatique

## Oligometastatic prostate cancer management

F. Kleinclauss<sup>a,b,c\*</sup>, A. Thiery-Vuillemin<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup>Service d'urologie, andrologie et transplantation rénale, CHRU Besançon, Besançon, France

<sup>b</sup>Université de Franche-Comté, Besançon, France

<sup>c</sup>INSERM 1098, Besançon, France

<sup>d</sup>Service d'oncologie médicale, CHRU Besançon, Besançon, France

### MOTS CLÉS

Cancer ;  
Prostate ;  
Métastase ;  
Oligo-métastase

### Résumé

**Objectifs.** Réaliser un état de l'art exhaustif du traitement du cancer de la prostate oligo-métastatique.

**Matériel et méthodes.** Une recherche bibliographique exhaustive à partir de Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov), Embase (www.embase.com) et US National Library of Medicine (www.clinicaltrials.gov) a été réalisée entre 1990 et 2019 en utilisant les mots-clés suivants seuls ou en combinaison « prostate cancer ; metastasis ; oligo-metastasis ». Les articles obtenus ont été sélectionnés sur leur méthodologie, leur langue de publication (anglais/français), et leur pertinence. Après élimination des doublons et analyse des articles, 99 articles ont été sélectionnés.

**Résultats.** Le cancer de la prostate oligo-métastatique est une entité nouvelle définissant un cancer de la prostate avec un nombre limité de localisations secondaires. Ce stade devient de plus en plus fréquent du fait de progrès de l'imagerie notamment l'utilisation des nouveaux traceurs marqués (choline ou PSMA) lors des tomодensitométries par émission de positrons (TEP). Il n'y a aujourd'hui aucune définition consensuelle du stade oligo-métastatique concernant le nombre et la localisation des métastases. De plus ce stade peut être observé soit *de novo* lors du diagnostic du primitif, soit dans le cas de récurrence après un traitement primaire. En l'absence de données de haut niveau de preuves, il n'existe pas aujourd'hui de recommandations concernant la prise en charge du cancer de la prostate à ce stade. Dans le cancer de la prostate oligo-métastatique *de novo*, le traitement du primitif en association avec la déprivation androgénique (DA) semble améliorer la survie chez certains patients bien sélectionnés. Ces données nécessitent cependant d'être confirmées par les nombreux essais cliniques prospectifs actuellement en cours. En cas de récurrence, le traitement direct des métastases (avec ou sans DA) est régulièrement discuté mais son impact reste à analyser.

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.kleinclauss@univ-fcomte.fr (F. Kleinclauss).

**KEYWORDS**

Cancer;  
Prostate;  
Metastasis;  
Oligometastasis

**Conclusion.** La prise en charge de la maladie oligo-métastatique est un exemple de prise en charge personnalisée et individualisée qui doit tenir compte du patient, des caractéristiques du cancer, de son traitement initial, du nombre et du site de la ou des localisations métastatiques. En absence de consensus et de recommandations de bonnes pratiques, la discussion et la validation en réunion de concertation pluridisciplinaire de la stratégie thérapeutique prennent tout leur sens.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary**

**Objective.** To review biology and management of oligometastatic prostate cancer.

**Material and Methods.** Relevant publications were identified through Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov), Embase (www.embase.com) and the US National Library of Medicine (www.clinicaltrials.org) databases using the following keywords, alone or in association, « prostate cancer ; metastasis ; oligo-metastasis ». Articles were selected according to methods, language of publication and relevance. After careful selection 99 publications were eligible for our review.

**Results.** Oligometastatic prostate cancer is a new entity including prostate cancer with a limited number of metastasis. This particular state becomes more frequent with the imaging progresses especially with the common use of new PET imaging with Choline or PSMA. There is no consensus about a strict definition of oligometastatic prostate cancer, number and sites of metastasis vary widely in the literature. Moreover, oligometastatic state can be observed *de novo* at the time of prostate cancer diagnosis as well as in case of recurrence after a primary treatment. There is actually an important lack of evidence-based medicine and no guidelines regarding treatment can be found. In *de novo* oligo-metastatic prostate cancer, treatment of the primary tumor in association with androgen deprivation therapy seems to increase survival in selected patients but this needs to be confirmed by ongoing prospective clinical trials. In recurrent prostate cancer, metastasis directed therapy with or without androgen deprivation therapy is now routinely performed but its impact needs also to be analyzed.

**Conclusion.** In absence of consensus or guidelines, management of prostate cancer should be an individualized, patient-based management taking into account primary tumor stage and grade, number and types of metastasis and patient characteristics.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Introduction****Définition « oligo-métastase »**

Le concept de cancer oligo-métastatique a été développé en 1995 par Hellman et Weischelbaum [1,2]. Ce concept définit un stade de la maladie intermédiaire entre la maladie localisée et la maladie métastatique. Dans ce concept, le nombre et site des métastases sont limités même si celui-ci n'est pas encore consensuel. L'impact clinique de ce stade oligo-métastatique est potentiellement important. En effet classiquement, la maladie métastatique bénéficie de traitement systémique lorsque la maladie au stade localisée bénéficie de traitements locaux ou régionaux. Au stade oligo-métastatique les patients peuvent bénéficier des traitements localisés des différents sites pathologiques dans une optique à visée curative. Ainsi par exemple, le traitement local des métastases hépatiques de l'adénocarcinome colique ou des métastases pulmonaires d'un carcinome à cellule rénale est devenu un standard pouvant être associé à une rémission complète.

Ces dernières années, du fait d'un meilleur suivi des patients, des progrès de l'imagerie [3] et de la prolongation

de la survie des patients atteints de cancer de la prostate, l'incidence des formes oligo-métastatiques a considérablement augmenté [4,5].

La définition d'un cancer de la prostate oligo-métastatique est cependant variable dans la littérature. Elle dépend du nombre de métastases, du type d'imagerie, et du site des métastases (Tableau 1) [6]. La plupart des publications fixent le nombre maximum de métastases à 5 même si dans certains essais cliniques, un nombre de métastases inférieur à 10 peut être considéré comme « oligo-métastatique » (Tableau 1). *A contrario* dans d'autres essais cliniques, un nombre plus faible de localisations secondaires (< 3) est nécessaire pour définir le statut « oligo-métastatique ». Lors de la conférence de consensus sur le cancer de la prostate localement avancé [7], lors du vote des experts concernant le nombre de métastase maximum au stade oligo-métastatique, 60 % des votants étaient en faveur d'un nombre  $\leq 3$ , 20 % en faveur d'un nombre  $\leq 5$  et 16 % en faveur d'un nombre  $\leq 2$  [7].

Deux situations différentes peuvent être individualisées selon la chronologie de développement des métastases par rapport au cancer de la prostate. Ainsi on identifie les métastases synchrones découvertes *de novo* dans le cadre d'un cancer de la prostate non traité initialement (cancer de la prostate

Tableau 1. Définition du cancer de la prostate oligo-métastatique dans la littérature.				
Auteurs	N	Nombre M+	Sites M+	Imagerie
Tabata et al. [54]	35	≤ 5	Os (≤ 50 % du corps vertébral)	Scintigraphie osseuse
Ahmed et al. [37]	17	≤ 5	NR	11C-choline PET-CT, IRM
Berkovic et al. [38]	24	≤ 3	Os et adénopathies	11C-choline PET-CT 18F-FDG PET-CT Scintigraphie osseuse
Schick et al. [36]	50	≤ 4	NR	18F-FDG PET-CT 11C-acétate PET-CT Scintigraphie osseuse
Decaestecker et al. [39]	50	≤ 3	Os et adénopathies	18F-choline PET-CT 18F-FDG PET-CT
Ost et al. [40]	119	≤ 3	Indifférent	18F-choline PET-CT 18F-FDG PET-CT
<b>Essais cliniques (NCT)</b>				
NCT01859221 [55]	NR	NR	Indifférent sauf cerveau et SNC	
NCT02563691 [56]	NR	≤ 5	Extraprostatique et adénopathie	
NCT02489357 [57]	NR	≤ 4	Extrapelvien	
NCT01777802 [58]	NR	≤ 3	NR	
NCT02192788 [59]	NR	≤ 4	Os, adénopathies	
NCT01558427 [60]	NR	≤ 4	Indifférent (N1, M1a/b)	
NCT02264379 [61]	NR	≤ 5	NR	
NCT00544830 [62]	NR	≤ 5	Indifférent (N1-3, M1)	
NCT02020070 [63]	NR	≤ 10	Os, adénopathies	
NCT02680587 [56]	NR	≤ 3	Os, adénopathies	

NR : non reporté

*de novo* oligo-métastatique) et les métastases métachrones apparaissant après traitement local de la maladie initiale (récidive sous forme oligo-métastatique). Cette différence peut avoir un impact notamment dans la stratégie de traitement (initiation des traitements systémiques). Le traitement local des métastases répond lui aux mêmes critères et semble peu impacté par la chronologie d'apparition de celles-ci.

## Biologie du cancer oligo-métastatique

La diffusion sous forme métastatique d'un cancer a fait l'objet de plusieurs théories. En 1898, S. Paget a développé la théorie de la « graine et du sol » [8]. Dans cette théorie Paget émettait l'hypothèse que les métastases étaient l'aboutissement de cellules tumorales circulantes (graines) ayant trouvé un ou des organes présentant des caractéristiques favorables (microenvironnement réceptif) à leur développement (sol) [9]. Quelques années plus tard, Halstead discute l'hypothèse que le cancer se développe de manière

continue par extension directe extraprostatique jusqu'aux ganglions lymphatiques par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques puis vers les organes distants [10]. Cette théorie propose l'utilisation des traitements locaux et régionaux pour stopper la diffusion métastatique [10,11]. En 1928, Ewing complète ces deux théories en définissant le rôle des vaisseaux sanguins et lymphatiques dans la progression des cellules tumorales ainsi que le rôle d'un microenvironnement favorable à l'établissement de métastases [12].

Ces théories furent débattues par Keynes puis Fisher qui ont proposé la théorie systémique défendant que tous les cancers, y compris localisés, soient des maladies systémiques et métastatiques, l'extension lymphatique comme la récursive étant des marqueurs de l'agressivité tumorale et du statut métastatique. Dans cette théorie, l'impact du traitement local ou locorégional est insuffisant et le recours à des traitements systémiques systématique est recommandé [13].

En 1994, Hellman a développé une théorie selon laquelle le cancer du sein au moment de son diagnostic présentait un large spectre de forme allant de la maladie indolente à la

maladie multimétastatique selon différents niveaux d'évolution clonale déterminant les capacités de la tumeur initiale à se propager et à développer des métastases [1]. Ainsi la diffusion métastatique dépendrait de nombreux clones agressifs dans de multiples organes alors que le stade oligo-métastatique serait dû à quelques clones peu agressifs au sein d'un faible nombre d'organes. Cette dichotomie serait liée aux caractéristiques des cellules tumorales (agressivité, mutations multiples), aux conditions au sein de la tumeur initiale (des conditions hostiles favorisant la migration des cellules) et du site métastatique (des conditions hostiles limitant le développement des métastases) (Fig. 1) [14].

Dans la maladie oligo-métastatique (gauche) le potentiel de diffusion est limité du fait de conditions locales favorables limitant ainsi la sélection et le développement de clones agressifs, de cellules migrantes n'ayant pas les capacités de survivre ni d'envahir les organes cibles, où les cellules migrantes atteignent un organe « inhospitalier » dont les conditions locales inhibent leur potentiel de développement. Dans la maladie systémique, le potentiel de dissémination est important du fait de conditions locales défavorables aboutissant à la sélection de clones indifférenciés agressifs, de cellules migrantes actives ayant les propriétés nécessaires pour survivre et s'intégrer dans les organes cibles dont les conditions locales sont favorables à leur prolifération.

En 2001 et 2011 ont été proposées par Hanahan et Weinberg les caractéristiques distinctives des cancers [15,16]. Ces caractéristiques particulières correspondent à des modifications aboutissant à la carcinogenèse en permettant ainsi aux cellules de survivre, proliférer et disséminer (autosuffisance en facteurs de croissance ↔ insensibilité aux signaux limitant la prolifération ↔ migration et métastase ↔ prolifération illimitée ↔ résistance à l'apoptose ↔ promotion de l'angiogenèse). La séquence de ces transformations ainsi que leur importance peuvent varier d'un cas à l'autre expliquant ainsi la variété des stades de la maladie et notamment le stade oligo-métastatique [14]. Ainsi des cellules ne présentant

pas les caractéristiques nécessaires de dissémination et de prolifération pourraient être à l'origine des oligo-métastases à progression lente (Fig. 1).

Toutes les métastases du cancer de la prostate n'ont pas la même fréquence, le même potentiel d'agressivité et le même impact clinique. Gandaglia et al. ont analysé ces différents critères grâce à la base de données *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER). Les auteurs ont ainsi rapporté une fréquence de respectivement 2,8, 80,2, 6,1 et 10,9 % de patients présentant des métastases ganglionnaires, osseuses, viscérales, et osseuses et viscérales associées [17]. Dans cette étude, la survie globale médiane et la survie spécifique médiane étaient respectivement de 43 et 61 mois en cas de métastases ganglionnaires, de 24 et 32 mois en cas de métastases osseuses, de 16 et 26 mois en cas de métastases viscérales et de 14 et 19 mois en cas de métastases osseuses et viscérales associées ( $p < 0,001$ ) [17].

## Méthodologie

Une revue systématique de la littérature de 1990 à 2019 a été réalisée par les deux auteurs *via* les moteurs de recherche PubMed®, Embase et ClinicalTrials.gov. Les mots-clés utilisés ont été « Cancer », « prostate », « *metastasis* », « *oligometastasis* ». Tous les articles en langue anglaise et française dont l'*abstract* est accessible ont été étudiés. Seuls les articles directement en rapport avec le sujet et ne constituant pas de doublons (mêmes résultats dans des revues différentes) ont été sélectionnés. Au total, 94 articles ou référence d'essais cliniques ont été retenus.

## Traitements

En absence de données robustes, d'études à haut niveau de preuve et de définitions non homogènes du stade

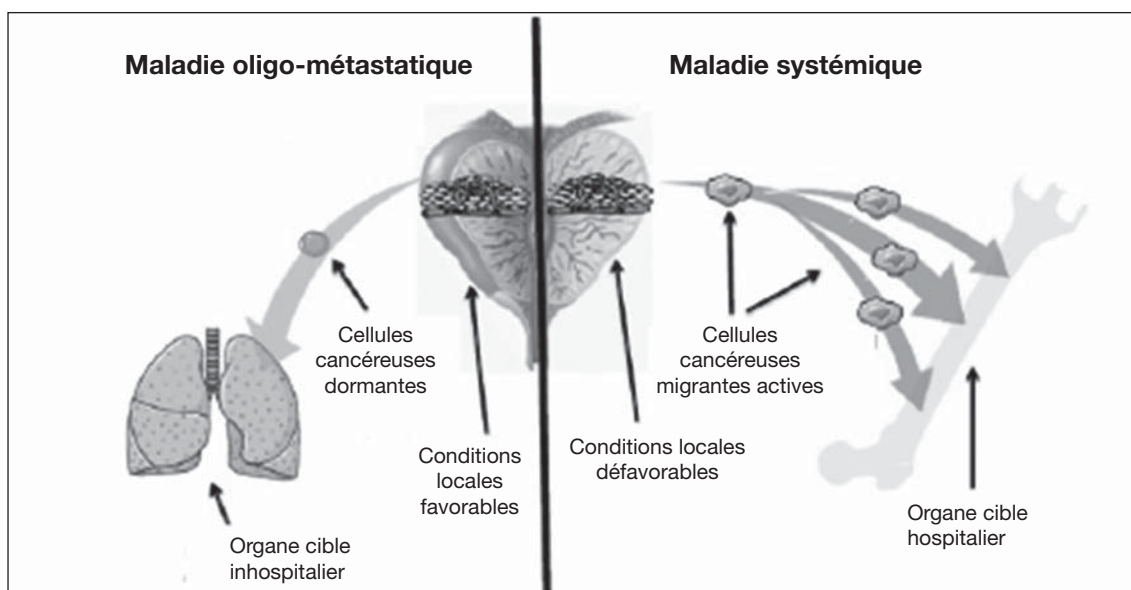


Figure 1. Maladie oligo-métastatique vs maladie systémique (d'après [14]).

oligo-métastatique dans la littérature, le traitement de la maladie oligo-métastatique reste aujourd'hui très controversé. Les deux théories principales du stade oligo-métastatique s'opposent d'ailleurs fortement sur le traitement à ce stade. Ainsi dans la théorie de Helman posant l'hypothèse d'une maladie métastatique en début d'évolution, un traitement local, ciblant la ou les métastases, pourrait améliorer la survie au long cours, voire entraîner une guérison. De plus, le traitement local permettrait de diminuer le volume tumoral et de réduire le risque d'apparition de clones génétiquement instables au sein de la métastase capable secondairement d'entraîner une diffusion métastatique plus rapide et agressive [2]. Une telle approche pourrait aussi retarder l'utilisation de traitements systémiques et donc la survenue de leur toxicité. La théorie de la maladie systémique d'emblée favorise au contraire l'utilisation précoce des traitements systémiques et apporte peu d'intérêt au traitement ablatif des métastases. Aujourd'hui, en l'absence de données et de recommandations, le traitement de la maladie oligo-métastatique peut être considéré comme une approche orientée vers la qualité de vie, avec une stratégie personnalisée pour chaque patient en fonction de la balance bénéfiques/risques et de sa perception de la maladie [18].

Dans le cancer de la prostate oligo-métastatique, le traitement repose sur celui de la tumeur primitive, le traitement ablatif de la métastase et l'hormonothérapie, qui reste la pierre angulaire de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique même si dans cette indication le moment optimal de son introduction et la durée de traitement restent incertains [19,20].

### Intérêt du traitement local

Si initialement le traitement du cancer de la prostate métastatique reposait uniquement sur le blocage androgénique, certaines études récentes de faible niveau de preuve cependant ont suggéré un possible bénéfice d'un traitement local du primitif (Tableau 2). Ainsi Culp et al. ont analysé et comparé à partir de la base SEER la survie des patients avec un cancer de la prostate métastatique ayant bénéficié ou non d'un traitement local [21]. Les deux cohortes de patients présentaient des différences significatives (patients plus jeunes, score de Gleason plus faible et adénopathies moins fréquentes dans la cohorte des patients ayant eu un traitement local). L'analyse multivariée a cependant mis en évidence une diminution du risque de mortalité spécifique de 62 % (SHR = 0,38 ; IC 95 % : 0,27-0,53 ;  $p < 0,001$ ) pour les patients ayant eu une prostatectomie totale, de 32 % (SHR = 0,68 ; IC 95 % : 0,49-0,93 ;  $p = 0,018$ ) pour les patients ayant eu une curiethérapie. Dans cette étude, la PT était associée à une moindre mortalité par cancer quel que soit le stade M+ et la curiethérapie diminuait la mortalité dans les stades M1c [21].

Antwi et al. ont utilisé la même base SEER mais en utilisant des scores de propension basés sur l'âge, l'ethnie, le statut marital, le grade tumoral, le *Prostate Specific Antigen* (PSA) pour homogénéiser les deux cohortes d'analyse (traitement local vs pas de traitement local) [22]. Cette étude a conclu à une diminution de la mortalité spécifique par cancer après traitement local (PT ou curiethérapie) [22].

Les données du registre des cancers de Munich ont permis l'analyse de la survie de plus de 1 500 patients avec un cancer

de la prostate métastatique entre 1998 et 2010 [23]. Dans cette étude, 5 % des patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical (PT) et présentaient une survie à 5 ans de 55 % contre 21 % chez les patients non opérés. Les auteurs n'ont malheureusement pas pu analyser l'impact de la radiothérapie prostatique sur la survie dans cette population métastatique. En dépit de ce biais, cette étude montre un bénéfice du traitement chirurgical au sein d'une population métastatique sélectionnée [23].

Utilisant une méthodologie permettant de différencier les patients bénéficiant d'une radiothérapie palliative des métastases de ceux bénéficiant d'une radiothérapie prostatique ainsi que de l'utilisation d'une hormonothérapie, Satkunasivam et al. ont tenté de limiter les biais des études précédentes basées sur la cohorte nord-américaine SEER [24]. Ils ont ainsi pu démontrer un bénéfice d'un traitement local prostatique chez les patients M+ avec une diminution de la mortalité spécifique de 62 % après PT, de 72 % après *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) et de 15 % après radiothérapie standard [24].

Heidenreich et al. ont publié la première étude cas témoins analysant l'impact de la PT dans une population de patient métastatique sélectionnée [25]. Vingt-trois patients ont été inclus dans le groupe chirurgie selon les critères d'inclusions suivant : < de 3 métastases osseuses, absence de métastases viscérales ou ganglionnaires étendues et une bonne réponse à la suppression androgénique (PSA nadir < 1 ng/mL après 6 mois d'hormonothérapie). Le groupe contrôle comportait 38 patients appariés sur les données cliniques et pathologiques. La survie spécifique comme la survie globale étaient significativement supérieures dans le groupe PT. De plus le temps médian de survenue de la résistance à la castration (40 mois vs 29 mois ;  $p = 0,014$ ) et la survie sans progression clinique (38,6 mois vs 26,5 mois ;  $p = 0,032$ ) était améliorée dans le groupe chirurgie.

Dans une autre étude cas témoins, Cho et al. ont comparé la survie spécifique et la survie sans rechute biologique dans deux cohortes de patients métastatiques, l'une comportant 38 hommes ayant eu une radiothérapie prostatique et l'autre comportant 102 hommes sans radiothérapie prostatique [26]. La survie spécifique à 3 ans était de 69 % en cas de radiothérapie prostatique vs 43 % dans l'autre groupe ( $p = 0,004$ ). La survie sans rechute biologique à 3 ans était aussi augmentée dans le groupe ayant reçu une radiothérapie prostatique (52 % vs 16 % ;  $p = 0,002$ ) [26].

Plusieurs essais prospectifs analysant l'impact du traitement local de la prostate dans les stades métastatiques sont actuellement en cours ou ont été rapportés récemment. Ainsi Boevé et al. ont rapporté récemment les résultats de l'essai prospectif randomisé HORRAD comparant un traitement par DA seule vs un traitement associant DA et radiothérapie prostatique chez des patients avec métastases osseuses [27]. La médiane de survie globale était de 45 mois (IC 95 % : 40,4-49,6) dans le groupe DA et radiothérapie prostatique vs 43 mois (IC 95 % : 32,6-53,4) dans le groupe DA seule (HR = 0,90 ; IC 95 % : 0,70-1,14 ;  $p = 0,4$ ). Il a été observé par contre un bénéfice de l'association DA et radiothérapie en termes de survie sans progression biochimique. L'analyse en sous-groupe montrait une tendance à un bénéfice de l'association DA et radiothérapie vs DA seule dans le groupe oligo-métastatique ( $n \leq 5$  métastases) mais de manière non



Tableau 2. Études et résultats du traitement local du primitif prostatique en situation métastatique (d'après [6]).

Auteurs	Design	Critères Inclusion	TTT	SG	SS	AMV	Informations
Culp et al. [21]	Cohorte n = 8 185 Suivi 16 mois	M1a-M1c	PT (n = 245) CT (n = 129) Pas TL (n = 7 811)	67,4 % 52,6 % 22,5 % p < 0,001	75,8 % 61,3 % 48,7 % p < 0,001	SHR (SS) HR = 0,38 (0,27-0,53 ; PT) HR = 0,68 (0,49-0,93 ; BT) HR = 1 (réf pas TL)	AMV : GS ≥ 8, T4, PSA ≥ 20 ng/mL, N1 vs N0, M vs M1a, année diagnostic
Antwi et al. [22]	Cohorte n = 7 858	M1a-M1c	PT (n = 222) CT (n = 120) Pas TL (n = 7 516)	82,0 % 66,7 % 43,6 % p < 0,0001	84,7 % 71,7 % 54 % p < 0,0001	aHR (SS) HR = 0,22 (0,27-0,28 ; PT) HR = 0,4 (0,32-0,51 ; CT) HR = 1 (réf pas TL)	AM : âge, ethnité, statut marital, grade tumoral, PSA
Gratzke et al. [23]	Cohorte n = 1 538	M+	PT (n = 74) RT (n = 389) DA (n = 635) Autres (n = 440)	55 % (PT) 21 % (autres) p < 0,01	NR	NR	Survie globale : PT vs non PT
Satkunavisam et al. [24]	Cohorte n = 4 069	M+ Âge ≥ 65 ans	PT (n = 47) IMRT (n = 88) RT (n = 107) Pas TL (n = 3 827)	73 % 72 % 37 % 34 %	79 % 82 % 49 % 46 %	aHR (SS) HR = 0,48 (0,27-0,85 ; PT) HR = 0,38 (0,24-0,61 ; IMRT) HR = 0,85 (0,64-1,14 ; RT) HR = 1 (réf pas TL)	AMV : C. sociodémographiques, c. tumorale, Index Charlson, HT, RT osseuses ≤ 6 mois
Heidenreich et al. [25]	Case control n = 61 Suivi > 40 mois	M1 limitée	PT = 23 No PT = 38	91,3 % 78,9 % p = 0,048	95,6 % 84,2 % p = 0,043	NR	≤ 3 lésions en scintigraphie os Pas de M+ viscérale ni ADP étendue ; PSA nadir ≤ 1 ng/mL après HT 6 mois
Cho et al. [26]	Case control n = 140 Suivi 34 mois	M1	RT = 23 No RT ou RT palliative = 102	69 % 43 %	NR	HR (Mortalité globale) HR = 0,43 (p = 0,015)	AMV : Statut ECOG, site M+
Boevé et al. [27]	Prospectif randomisé	M1b	RT+DA = 216 DA = 216	45 mois 43 mois			

PT : prostatectomie totale ; CT : curiethérapie ; RT : radiothérapie ; TL : traitement local ; SG : survie globale ; SS : survie spécifique ; AMV : analyse multivariée ; IMRT : radiothérapie en modulation d'intensité ; DA : déprivation androgénique ; NR : non rapporté ; HR : Hazard Ratio ; aHR : Adjusted Hazard Ratio ; SHR : Subhazard Ratio ; GS : Gleason Score.

significative (HR = 0,68 ; IC 95 % : 0,42-1,10). Le temps médian de progression du PSA était de 15 mois (IC 95 % : 11,8-18,2) dans le groupe DA et radiothérapie vs 12 mois (IC 95 % : 10,6-13,4) dans le bras DA seule (HR = 0,78 ; IC 95 % : 0,63-0,97 ;  $p = 0,02$ ) [27]. Récemment ont été publiés les résultats de l'essai STAMPEDE analysant chez des patients présentant un cancer de la prostate métastatique l'impact sur la survie globale et sans progression du traitement du primitif prostatique par radiothérapie [28]. Si les résultats globaux n'ont pas démontré de bénéfice à la radiothérapie, l'analyse en sous-groupe selon le volume tumoral (selon les critères de l'essai CHAARTED [29]) a démontré une amélioration de la survie sans progression (HR = 0,59 ; IC 95 % : 0,49-0,72 ;  $p < 0,0001$ ) et de la survie globale (HR = 0,68 ; IC 95 % : 0,52-0,90 ;  $p = 0,007$ ) en faveur de la radiothérapie chez les patients avec un faible volume tumoral. Une méta-analyse récente de Buredett et al. incluant plus de 2 000 patients issus des essais HORRAD et STAMPEDE a confirmé l'absence de bénéfice sur la survie globale et sans progression d'une radiothérapie prostatique chez des patients métastatiques avec un haut volume tumoral, mais a retrouvé une amélioration de la survie à 3 ans de 7 % en cas de radiothérapie chez les patients présentant moins de 5 métastases (HR = 1,47 ; IC 95 % : 1,11-1,94 ;  $p = 0,007$ ) [30]. D'autres essais analysant l'impact du traitement du primitif prostatique en situation métastatique sont actuellement en cours (Tableau 3).

### Traitement local des métastases

Différentes techniques de traitements des métastases sont aujourd'hui à disposition des cliniciens [14,31]. Les principales

options thérapeutiques utilisées dans le cancer de la prostate sont la radiothérapie (conventionnelle ou stéréotaxique) (Tableau 4), principalement pour les métastases viscérales et osseuses, et le curage ganglionnaire chirurgical pour les métastases ganglionnaires (Tableau 5) [32-34]. Muacevic et al. ont rapporté une série de 40 patients présentant 1 à 2 métastases osseuses traitées par radiothérapie associée ou non à une DA [35]. Le taux de contrôle des métastases (absence de progression en imagerie par résonance magnétique [IRM] et TEP-choline) était de 95,5 % à 2 ans incluant 27 patients avec une DA (68 %) [35]. Shick et al. ont réalisé un traitement local des métastases par radiothérapie chez 50 patients avec des lésions secondaires osseuses ou pulmonaires [36]. La survie sans récurrence biochimique à 3 ans était de 54 %, la survie sans métastases (nouvelles lésions) était de quasiment 60 % et la survie globale était de 92 % [36]. Ahmed et al. ont observé des résultats très proches dans une série de 17 patients (incluant une métastase viscérale et une métastase ganglionnaires) [37]. Le taux de contrôle local à 6 mois était de 100 %. Plus de la moitié des patients présentaient un taux de PSA indétectable après traitement des métastases (y compris certains patients résistants à la castration) [37]. La toxicité des traitements locaux était relativement peu fréquente (< 10 %) et de faible gravité. Berkovic et al. ont traité des patients présentant de 1 à 3 métastases osseuses ou ganglionnaires par radiothérapie stéréotaxique [38]. Le contrôle local à 2 ans des lésions secondaires (absence de progression dans le territoire irradié) était de 100 %. La survie à 2 ans sans nouvelle métastase était de 42 % [38]. La même équipe dans leur série de 50 patients présentant des métastases osseuses, ganglionnaires et/ou viscérales traitées par radiothérapie stéréotaxique retrouvait une survie sans

**Tableau 3.** Essais prospectifs de traitement du primitif prostatique en situation métastatique.

Essais	N° enregistrement	Design	Critères d'inclusion	Bras randomisation	Objectif principal
TRoMbone [64]	ISRCTN15704862	Randomisé Prospectif	M1b, < 3	PT + DA DA seule	Faisabilité QDV Temps de résistance à la castration
g-RAMPP [65]	NCT02454543	Randomisé Prospectif	M1b 1-5 N1	PT + DA DA seule	Survie spécifique Temps de résistance à la castration
SWOG 1802 [66]	NCT03678025	Randomisé Prospectif	AJCC stades IVa, IVb	PT/RT + SOC SOC	Survie globale Survie sans progression
STAMPEDE Bras H [67]	NCT00268476	Randomisé Prospectif Multibras, multistade	M1	RT + SOC SOC	Survie globale Survie sans progression
PEACE-1 [68]	NCT01957436	Randomisé Prospectif	M1 N1	DA ± DOCE ± ABI ± RT	Survie globale Survie sans progression

DA : déprivation androgénique ; PT : prostatectomie totale, RT : radiothérapie ; SOC : *Standard of Care* ; DOCE : docétaxel ; ABI : abiratérone.

Tableau 4. Études et résultats du traitement local par radiothérapie des métastases (d'après [6]).

Auteurs	N =	M+ site ADP/os/viscères	Temps à récurrence M+	PSA médian	Imagerie	Traitement	Suivi médian (mois)	SSP médiane (mois)	DA adjuvante (%)	Tps HT	RTE ADP (%)
Casamassima et al. [69]	25	25/0/0	11,8-37,6	5,65	TEP-choline	RT Stéréo	29	24	0	NA	7 (28 %)
Muacevic et al. [35]	40	0/40/0	NR	5,4	TEP-choline	RT Stéréo	14	NR	27 (68)	NR	NA
Würschmidt et al. [70]	15	15/0/0	NR	1,79	TEP-choline	RT	28	SSP 3 ans 75 %	NR	NR	15 (100 %)
Ahmed et al. [37]	17	1/15/1	50,4	2,1	TEP-choline IRM, TDM Biopsie	RT Stéréo	6	12	15 (88)	NR	NA
Jerezek-Fossa et al. [71]	19	18/1/0	66	1,77 (ADP) 10,7 M+	TEP-choline	RT Stéréo	17	SSP 30 m 63,5 %	19 (100)	12-17	0
Schick et al. [36]	50	33/15/2	15,6	6,7	TEP-choline Scinti. Os	RT Stéréo RT 36	31	SSP 3 ans 58,6 %	49 (98)	12	25 (50)
Decaerstecker et al. [39]	50	27/22/1	57,6	3,8	TEP-choline TEP FDG	RT Stéréo	25	19 m	35 (70)	1	0
Picchio et al. [72]	83	83/0/0	NR	2,6	TEP-choline	RT Hypo	22	NR	58 (70)	NR	77 (93)

M+ : métastase ; PSA : Prostate Specific Antigen ; ADP : adénopathie ; TEP : tomodesintométrie à émission de positrons ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; SSP : survie sans progression ; SS : survie spécifique ; SG : survie globale ; DA : déprivation androgénique ; NR : non reporté ; NA : non applicable ; Rétrop : rétropéritonéale ; Para-Ao : para-aortique.



Tableau 5. Études et résultats du traitement local par chirurgie des métastases ganglionnaires (d'après [33]).											
Auteurs	N =	ADP Rétrop	PSA médian	Imagerie	Traitement	Traitement adjuvant (%)	Réponse complète PSA	Suivi (mois)	SSP	SG/SSP	ADP+/ ADP total
Rinnab et al. [73]	15	NR	1,9	TEP-choline	Pelvien, Rétrop.	DA 73 % RT 7 %	13 %	13,7	NR	NR	NR/13,9
Schilling et al. [74]	10	NR	8,8	TEP-choline	Pelvien± Rétrop	DA 60 %	NR	11	NR	1 an : 90 %	2,8/7,1
Winter et al. [75]	13	NR	2,7	TEP-choline	Pelvien± Rétrop	0	38,5 %	30,9	NR	NR	1/NR
Rigatti et al. [47]	72	25 (34,5 %)	1,5	TEP- choline,	Pelvien± Rétrop	DA 65,3 %	57 %	39,8	5 ans : 19 %	5 ans : 75 %	9,1/30,6
Jilg et al. [76]	47	18 (34,6 %)	11,1	TEP-choline	Pelvien± Rétrop	DA 65 % RT 52 %	46 %	35,5	5 ans : 9 %	5 ans : 77,7 %	9,7/23,3
Karnes et al. [77]	52	4 (7,7 %)	2,2	TEP-choline	Pelvien± Rétrop	DA 83 %	73 %	20	3 ans : 45,5 %	3 ans : 92,5 %	5,3/23,8
Jilg et al. [78]	43	13 (28,3 %)	3,2	TEP-choline	Pelvien± Rétrop	RT 100 %	NR	32	NR	NR	7,9/29,3
Suardi et al. [79]	59	23 (38,9 %)	2,0	TEP-choline	Pelvien± Rétrop	DA 66 %	59 %	76,6	NR	8 ans : 80,6 %	8,9/29,5
Claeys et al. [80]	17	4 (23,5 %)	2,0	TEP-choline ou FDG	Pelvien bil, unil, limité	RT 24 %	23 %	22	2 ans : 79,5 %	NR	1/11
Rischke et al. [81]	93	NR	3,5	TEP-choline	Pelvien± Rétrop	RT 51 %	NR	38	3 ans : 38,4 %	5 ans : 79 %	8,9/30,8
Tilki et al. [82]	58	34 (60,4 %)	9,8	TEP-choline	Pelvien± Rétrop	DA 67 %	22 %	39	5 ans : 22,4 %	5 ans : 71 %	6,3/18,6
Linxweiler et al. [48]	36	3 (8 %)	1,98	TEP-choline ou PSMA	Curage robot bil, unil, limité	Non	36 %	14 PSMA 48 Choline	12 m PSMA 4,7 m Choline	NR	1/6,5
Maurer et al. [83]	31	45 %	1,13	TEP-PSMA	Curage radioguidé	Non	64,5 %	12,2	1 an : 43 %	NR	1,5/4,3
Steuber et al. [84]	166	NR	NR	TEP-choline	Pelvien± Rétrop	NR	NR	70	NR	5 ans : 99,1 %	NR
Herleman et al. [85]	104	51,9 %	4,1	TEP-choline ou PSMA	Pelvien± Rétrop	NR	29,8 %	39,5	5 ans : 6,2 %	5 ans : 83 %	3/13
Zattoni et al. [86]	117	13,7 %	2,3	TEP-choline	Pelvien± Rétrop	DA 36,8 % Multi 25,7 %	79,5 %	20,2	5 ans : 31 %	5 ans : 97 %	3/22

(suite du Tableau 5)											
Auteurs	N =	ADP RétroP	PSA médian	Imagerie	Traitement	Traitement adjuvant (%)	Réponse complète PSA	Suivi (mois)	SSP	SG/SSP	ADP+/ ADP total
Siriwardana et al. [51]	35	4 (6,9 %)	2,2	TEP-choline ou PSMA	Curage pelvien robot	DA 12 Chimio 2 RT 2	43 %	12	1 an : 23 %	NR	2/9
Jilg et al. [87]	30	14 (36 %)	1,7	TEP-choline ou PSMA	Pelvien± RétroP	NR	NR	NR	NR	NR	1/33
Porres et al. [88]	87	3,5 %	2,63	TEP-choline ou PSMA	Pelvien± RétroP	DA 37,8 %	27,5 %	21	3 ans : 69,3 %	92,7 %	2,2/12,5
Montorsi et al. [50]	16	13 (81,3 %)	1,0	TEP-choline ou PSMA	Curage pelvien robot ± RétroP	DA50 %	33 %	1,3	NR	NR	4/16,5
Passoni et al. [89]	46	36,9 %	0,5	TEP-choline	Pelvien± RétroP	NR	NR	NR	NR	Nr	2/21
Osmonov et al. [90]	45	NR	6,7	TEP-CT	Curage pelvien, présacrée, para-Ao	NR	48,9 %	42,7	5 ans : 30 %	5 ans : 80,5 %	4,1/21,6
Abreu et al. [49]	10	100 %	2,78	TEP-choline	Pelvien robot ± RétroP	NR	PSA post op : 0,8	NR	NR	NR	23/83
Rauscher et al. [91]	48	NR	1,31	TEP-choline ou PSMA	Pelvien± RétroP	NR	NR	NR	NR	NR	1,4/3,8
Pfister et al. [92]	66	NR	2,5	TEP-choline ou PSMA	Pelvien± RétroP	NR	NR	NR	NR	NR	2,5/7,9
Rauscher et al. [93]	31	9,7	1,3	TEP-PSMA	Curage radioguidé	33 %	60 %	11,2	1 an : 64 %	NR	1,5/4,7
Mandel et al. [94]	23	NR	3,9	TEP-PSMA TEP-IRM	Pelvien	NR	NR	NR	NR	Nr	3/15

M+ : métastase ; PSA : Prostate Specific Antigen ; ADP : adénoptathie ; TEP : tomodesitométrie à émission de positrons ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; Scinti.os : Scintigraphie osseuse ; SSP : survie sans progression ; DA : déprivation androgénique ; Tps : temps ; RT ADP : radiothérapie des aires ganglionnaires ; NR : non reporté ; NA : non applicable.

progression de 64 % à 1 an et de 35 % à 2 ans [39]. Le temps médian avant l'introduction de l'hormonothérapie était de 25 mois avec 82 % des patients sans hormonothérapie dans l'année suivant le traitement des métastases [39]. Ost et al., dans leur revue systématique des études analysant l'impact du traitement local des lésions secondaires regroupant 450 patients, ont rapporté une survie sans progression à 1-3 ans de 51 %, la plupart des patients recevant une DA dont la durée n'était pas mentionnée [40].

Les résultats de l'essai randomisé prospectif STOMP, comparant chez des patients en récurrence oligo-métastatique (ganglionnaire ou osseuse diagnostiquée par TEP-choline) l'impact d'une radiothérapie stéréotaxique des métastases ou une simple surveillance de celles-ci ont été récemment publiés par Ost et al. [41]. Les auteurs ont ainsi rapporté une survie sans DA augmentée de manière non significative dans le bras radiothérapie stéréotaxique à 21 mois (IC 80 % : 14-29 mois) vs 13 mois (IC 80 % : 12-17 mois) dans le groupe surveillance (HR = 0,60 ; IC 80 % : 0,40-0,90 ;  $p = 0,11$ ). D'autres essais tentant de démontrer le bénéfice d'un traitement local des métastases comme l'essai ORIOLE (NCT02680587) sont actuellement en cours (Tableau 6) [42].

L'une des situations cliniques fréquemment rencontrées est celle de la récurrence après traitement local d'un cancer de la prostate, sous forme uniquement ganglionnaire (métastases ganglionnaires métachrones) [20] et donc accessible à un traitement chirurgical (curage de rattrapage [33,43-45]). La conférence de consensus de l'Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) a rapporté que 42 % des experts envisageaient un curage de rattrapage en cas de récurrence sous forme ganglionnaire seule [7]. En 2015, Ploussard et al. ont réalisé une revue des différentes publications sur le traitement de la récurrence ganglionnaire regroupant ainsi 728 patients ayant eu soit un curage ganglionnaire de rattrapage ( $n = 480$ ), soit une radiothérapie ( $n = 248$ ) [45]. Environ 50 à 60 % des patients avaient un traitement systémique par DA. Dans les 8 études incluses de radiothérapie de rattrapage, le taux de réponse variait de 13 à 75 %, la survie sans progression à 3 ans était de 17 à 84 % et la survie globale de 93 % [45]. Douze études de curage ganglionnaire de rattrapage ont été incluses dans cette revue. Dans la plupart de ces études, le curage consistait en un curage pelvien étendu et non pas en un curage des ganglions suspects en imagerie. Le nombre moyen de ganglions retirés était de 20,8 (7,1-30,6) et le nombre

**Tableau 6.** Essais prospectifs en cours évaluant le traitement local des métastases dans le cancer de la prostate.

ESSAIS	N° enregistrement	Design	Critères d'inclusion	Bras randomisation	Objectif principal
PLATON [95]	NCT03784755	Randomisé Prospectif	M1a-b ≤ 5	RT stéréotaxique des M+ + DA DA seule	Survie sans progression
OLIGOPELVIS GETUG P07 [96]	NCT02274779	Prospectif Phase 2	≤ 5 ADP pelviennes	RT pelvienne avec boost sur ADP+ DA 6 mois	Survie sans récurrence Survie sans récurrence biochimique
GICOR [59]	NCT02192788	Phase 2	N1 + M1 ≤ 5	RT stéréotaxique DA autorisée	Survie sans progression
NRG [97]	NCT02206334	Phase 1	≤ 4 métastases (primitif : poumon, prostate, sein)	RT stéréotaxique DA autorisée	Dose irradiation
CORE [98]	NCT02759783	Randomisé Prospectif Phase 2/3	≤ 3 métastases (primitif : sein poumon, prostate)	SOC+RT stéréotaxique SOC	Survie sans progression
ORIOLE [99]	NCT02680587	Randomisé Prospectif Phase 2	N1 + M1 ≤ 3	RT stéréotaxique Surveillance	Survie sans progression
PEACE V [53]	NCT03569241	Randomisé Prospectif Phase 2	M1, N1	RT/curage + DA + RT pelvienne RT/curage + DA	Survie sans métastases
Univ Vienne [52]	NCT02974075	Ouvert, interventionnel Monobras	N1	Curage pelvien étendu	Morbidité PSA à 6 sem. Tps de résistance à la castration

SOC : *Standard of Care* ; DA : déprivation androgénique ; RT : radiothérapie.

moyen de ganglions métastatiques était de 5,9 (1,0-9,7). Une DA adjuvante a été donnée à 60 à 83 % des patients. Le taux de réponse complète variait selon les séries de 13 à 73 %. La survie sans récurrence biochimique à 5 ans variait de 9 à 22 %. La survie globale à 5 ans était d'environ 75 % [45]. Initialement, peu d'études de curage de rattrapage ont analysé la morbidité et les complications de ce geste [46,47]. Les principales complications étaient la survenue d'une lymphorrhée (15 %), d'une hyperthermie (14 %) et d'un iléus digestif (11 %). La plupart des complications étaient de faible grade de Clavien à l'exception d'une section de l'uretère ayant nécessité une reprise chirurgicale [44].

Plus récemment Ploussard et al. ont réalisé une revue exhaustive des différentes séries de curage de rattrapage ; 27 études, regroupant 1 370 patients ont ainsi été incluses dans cette revue systématisée (Tableau 6) [33]. Dans 15 études la récurrence ganglionnaire était diagnostiquée par le TEP-choline, dans 6 par TEP-PSMA et dans 5 les deux traceurs avaient été utilisés. Le nombre moyen de ganglions retirés lors du curage était de 19,8 (3,8-83), le nombre moyen de ganglions métastatiques était de 4,7 (1-23). Concernant les résultats oncologiques, la réponse biologique complète variait de 13,0 % à 79,5 % (moyenne : 44 %). La survie sans récurrence biochimique à 2 ans variait de 23 % à 64 % et à 5 ans de 6 à 31 %. La survie globale à 5 ans était de 84 %. Parmi les complications, la lymphorrhée et les lymphocèles symptomatiques nécessitant un drainage étaient les plus fréquentes. La plupart des complications étaient de faible grade de Clavien : grade 1 : 21 % (0-62,5 %), grade 2 : 11 % (0-37,5 %), grade 3 < 10 % (grade 3a : 4,9 % [0-20 %], 3b 4,5 % [0-15,6 %]) [33].

La chirurgie mini-invasive notamment robot assistée s'est aussi développée dans les indications de curage de rattrapage en permettant une réduction de la morbidité, des saignements et un meilleur contrôle des vaisseaux lymphatiques. Quatre séries dans la littérature ont rapporté les résultats du curage de rattrapage par voie coelioscopique robot assistée [48-51]. Aucune complication > IIIa n'a été rapportée avec cette technique mais il n'existe aujourd'hui aucune étude à fort niveau de preuve comparant les résultats et la morbidité de cette voie d'abord à une voie ouverte conventionnelle [33].

Deux essais prospectifs incluant un curage ganglionnaire chirurgical sont actuellement en cours. L'essai NCT02974075 est un essai de phase 1/2 et évalue les résultats oncologiques et la morbidité du curage chez 70 patients [52]. L'essai PEACE V (NCT03569241) tentera de répondre à l'intérêt d'une irradiation pelvienne en association avec le traitement direct des métastases et la DA (Tableau 6) [53].

## Conclusion

Le stade oligo-métastatique dans le cancer de la prostate devient de plus en plus fréquent notamment grâce aux progrès de l'imagerie et l'utilisation de radiotracer spécifique des cellules prostatiques et reste un véritable challenge thérapeutique. Les données de la littérature s'y rapportant sont encore pauvres et le niveau de preuve faible. Ainsi plusieurs questions restent encore sans réponse comme l'impact du traitement du primitif en cas de maladie métastatique *de novo*, l'impact du traitement local de la ou des

métastases, et la nécessité ou non d'associer une DA (qui reste aujourd'hui le traitement de référence de la maladie métastatique). Le nombre d'essais cliniques s'intéressant à cette problématique démontre bien l'intérêt de la communauté médicale et le besoin d'*Evidence Based Medicine*.

La prise en charge de la maladie oligo-métastatique aujourd'hui est un exemple de prise en charge personnalisée et individualisée qui doit tenir compte du patient, des caractéristiques du cancer, de son traitement initial, du nombre et du site de la ou des localisations métastatiques. En l'absence de consensus et de recommandations de bonnes pratiques, la discussion et la validation en réunion de concertation pluridisciplinaire de la stratégie thérapeutique prennent dans ces cas tout leur sens.

## Liens d'intérêts

F. Kleinclaus : Astellas, Coloplast, Ipsen, Janssen, Sanofi, Steba-Biotech, Takeda.

A. Thiery-Vuillemin : Astra-Zeneca, Astellas, Bristol Myers Squibb, Ipsen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi.

## Remerciements

Cet article fait partie du numéro supplément *Cancer de la prostate – Optimisation des traitements des tumeurs agressives* réalisé avec le soutien institutionnel d'Ipsen.

## Références

- [1] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10.
- [2] Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:378-82.
- [3] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand and <sup>18</sup>F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11-20.
- [4] Khoo V. Is There Another Bite of the Cherry? The Case for Radical Local Therapy for Oligometastatic Disease in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016;69:13-4.
- [5] Yao HH, Hong MK, Corcoran NM, et al. Advances in local and ablative treatment of oligometastasis in prostate cancer: Prostate cancer oligometastases. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10:308-21.
- [6] Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes and treatment considerations. *Nat Rev Urol* 2017;14:15-25.
- [7] Gillissen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018;73:178-211.
- [8] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989;8:98-101.
- [9] Soulié M, Portier G, Salomon L. Principes oncologiques du contrôle local de la tumeur primitive. *Prog Urol* 2015;25:918-32.
- [10] Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907;46:1-19.
- [11] Tait CR, Waterworth A, Lancaster J, et al. The oligometastatic state in breast cancer: hypothesis or reality. *The Breast* 2005;14:87-93.

- [12] Ewing J. *Metastasis Neoplastic*. Philadelphia: Saunders; 1928.
- [13] Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer--a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res* 1980;40:3863-74.
- [14] Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligo-metastatic cancer. *Oncotarget* 2015;6.
- [15] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
- [16] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011;144:646-74.
- [17] Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:325-34.
- [18] Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? *JNCI J Natl Cancer Inst* 2010;102:456-63.
- [19] Abrahamsson PA. Potential Benefits of Intermittent Androgen Suppression Therapy in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2010;57:49-59.
- [20] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-42.
- [21] Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer Benefit from Definitive Treatment of the Primary Tumor? A SEER-Based Study. *Eur Urol* 2014;65:1058-66.
- [22] Antwi S, Everson TM. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: A population-based, propensity score analysis. *Cancer Epidemiol* 2014;38:435-41.
- [23] Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of Radical Prostatectomy in Metastatic Prostate Cancer: Data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014;66:602-3.
- [24] Satkunasivam R, Kim AE, Desai M, et al. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis. *J Urol* 2015;194:378-85.
- [25] Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer and Low Volume Skeletal Metastases: Results of a Feasibility and Case-Control Study. *J Urol* 2015;193:832-8.
- [26] Cho Y, Chang JS, Rha KH, et al. Does Radiotherapy for the Primary Tumor Benefit Prostate Cancer Patients with Distant Metastasis at Initial Diagnosis? *PLOS ONE* 2016;11:e0147191.
- [27] Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 2019;75:410-8.
- [28] Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353-66.
- [29] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
- [30] Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019.
- [31] Littrup PJ, Bang HJ, Currier BP, et al. Soft-Tissue Cryoablation in Diffuse Locations: Feasibility and Intermediate Term Outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1817-25.
- [32] Ost P, Jereczek-Fossa BA, Van As N, et al. Pattern of Progression after Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Nodal Recurrences. *Clin Oncol* 2016;28:e115-20.
- [33] Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2018.
- [34] Battaglia A, Devos G, Decaestecker K, et al. Metastasectomy for visceral and skeletal oligorecurrent prostate cancer. *World J Urol* 2019.
- [35] Muacevic A, Kufeld M, Rist C, et al. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2013;31:455-60.
- [36] Schick U, Jorcano S, Nouet P, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol* 2013;52:1622-8.
- [37] Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, et al. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol* 2013;2.
- [38] Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Limited Prostate Cancer Metastases: Deferring Androgen Deprivation Therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:27-32.
- [39] Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol* 2014;9:135.
- [40] Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* 2016;69:9-12.
- [41] Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446-53.
- [42] Radwan N, Phillips R, Ross A, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative Radiation for Oligometastatic prostate Cancer (ORIOLE). *BMC Cancer* 2017;17.
- [43] Heidenreich A, Moul JW, Shariat S, et al. Role of salvage lymph node dissection in prostate cancer: *Curr Opin Urol* 2016;26:581-9.
- [44] Abdollah F, Briganti A, Montorsi F, et al. Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2015;67:839-49.
- [45] Ploussard G, Almeras C, Briganti A, et al. Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *J Urol* 2015;194:983-8.
- [46] Jilg CA, Rischke HC, Reske SN, et al. Salvage Lymph Node Dissection with Adjuvant Radiotherapy for Nodal Recurrence of Prostate Cancer. *J Urol* 2012;188:2190-7.
- [47] Rigatti P, Suardi N, Briganti A, et al. Pelvic/Retroperitoneal Salvage Lymph Node Dissection for Patients Treated With Radical Prostatectomy With Biochemical Recurrence and Nodal Recurrence Detected by [11C]Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Eur Urol* 2011;60:935-43.
- [48] Linxweiler J, Saar M, Al-Kailani Z, et al. Robotic salvage lymph node dissection for nodal-only recurrences after radical prostatectomy: Perioperative and early oncological outcomes. *Surg Oncol* 2018;27:138-45.
- [49] Abreu A, Fay C, Park D, et al. Robotic salvage retroperitoneal and pelvic lymph node dissection for "node-only" recurrent prostate cancer: technique and initial series. *BJU Int* 2017;120:401-8.
- [50] Montorsi F, Gandaglia G, Fossati N, et al. Robot-assisted Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;72:432-8.
- [51] Siritwardana A, Thompson J, van Leeuwen PJ, et al. Initial multicentre experience of 68 gallium-PSMA PET/CT guided robot-assisted salvage lymphadenectomy: acceptable safety



- profile but oncological benefit appears limited. *BJU Int* 2017;120:673-81.
- [52] Salvage Lymph Node Dissection in Prostate Cancer Patients With Recurrence After Radical Prostatectomy - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02974075> (accessed March 23, 2019).
- [53] PEACE V: Salvage Treatment of OligoRecurrent Nodal Prostate Cancer Metastases - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569241> (accessed March 23, 2019).
- [54] Tabata K, Niibe Y, Satoh T, et al. Radiotherapy for Oligometastases and Oligo-Recurrence of Bone in Prostate Cancer. *Pulm Med* 2012;2012:1-6.
- [55] Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859221> (accessed March 23, 2019).
- [56] Stereotactic Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563691> (accessed March 23, 2019).
- [57] Pembrolizumab and Cryosurgery in Treating Patients With Newly Diagnosed, Oligo-metastatic Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02489357> (accessed March 23, 2019).
- [58] Immune Responses in Prostate, Lung, Melanoma and Breast Cancer Patients Following Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT), Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) or Brachytherapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777802> (accessed March 23, 2019).
- [59] Phase II Study of SBRT as Treatment for Oligometastases in Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02192788> (accessed March 23, 2019).
- [60] Non-systemic Treatment for Patients With Low-volume Metastatic Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01558427> (accessed March 23, 2019).
- [61] Percutaneous High-dose Radiotherapy in Patients With Oligometastases of Prostate Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264379> (accessed March 23, 2019).
- [62] Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00544830> (accessed March 23, 2019).
- [63] Combining Ipilimumab, Degarelix, and Radical Prostatectomy in Men With Newly Diagnosed Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer or Ipilimumab and Degarelix in Men With Biochemically Recurrent Castration Sensitive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02020070> (accessed March 23, 2019).
- [64] ISRCTN - ISRCTN15704862: Testing radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer that has spread to the bone n.d. doi:<https://doi.org/10.1186/ISRCTN15704862>.
- [65] Impact of Radical Prostatectomy as Primary Treatment in Patients With Prostate Cancer With Limited Bone Metastases - Tabular View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02454543> (accessed March 23, 2019).
- [66] Standard Systemic Therapy With or Without Definitive Treatment in Treating Participants With Metastatic Prostate Cancer - Tabular View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03678025> (accessed March 23, 2019).
- [67] Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy - Tabular View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00268476> (accessed March 23, 2019).
- [68] A Phase III Study for Patients With Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957436> (accessed March 24, 2019).
- [69] Casamassima F, Masi L, Menichelli C, et al. Efficacy of eradicative radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011;97:49-55.
- [70] Würschmidt F, Petersen C, Wahl A, et al. [18F]fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol* 2011;6:44.
- [71] Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic Image-Guided Stereotactic Radiotherapy, for Isolated Recurrent Primary, Lymph Node or Metastatic Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2012;82:889-97.
- [72] Picchio M, Berardi G, Fodor A, et al. (11)C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1270-9.
- [73] Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, et al. [11C]Choline PET/CT for Targeted Salvage Lymph Node Dissection in Patients with Biochemical Recurrence after Primary Curative Therapy for Prostate Cancer. *Urol Int* 2008;81:191-7.
- [74] Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, et al. Histological verification of <sup>11</sup>C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:446-51.
- [75] Winter A, Uphoff J, Henke RP, Wawroschek F. First Results of [11C]choline PET/CT-Guided Secondary Lymph Node Surgery in Patients with PSA Failure and Single Lymph Node Recurrence after Radical Retropubic Prostatectomy. *Urol Int* 2010;84:418-23.
- [76] Jilg CA, Rischke HC, Reske SN, et al. Salvage Lymph Node Dissection with Adjuvant Radiotherapy for Nodal Recurrence of Prostate Cancer. *J Urol* 2012;188:2190-7.
- [77] Karnes RJ, Murphy CR, Bergstralh EJ, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer Nodal Recurrence Detected by <sup>11</sup>C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography. *J Urol* 2015;193:111-6.
- [78] Jilg CA, Leifert A, Schnell D, et al. Toxicity and quality of life after choline-PET/CT directed salvage lymph node dissection and adjuvant radiotherapy in nodal recurrent prostate cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:178.
- [79] Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, 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;67:299-309.
- [80] Claeys T, Van Praet C, Lumen N, et al. Salvage Pelvic Lymph Node Dissection in Recurrent Prostate Cancer: Surgical and Early Oncological Outcome. *BioMed Res Int* 2015.
- [81] Rischke HC, Schultze-Seemann W, Wieser G, et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al* 2015;191:310-20.
- [82] Tilki D, Mandel P, Seeliger F, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer after Radical Prostatectomy. *J Urol* 2015;193:484-90.
- [83] Maurer T, Robu S, Schottelius M, et al. 99mTechnetium-based Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;75:659-66.
- [84] Steuber T, Jilg C, Tennstedt P, et al. Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study. *Eur Urol Focus* 2018.



- [85] Herlemann A, Kretschmer A, Buchner A, et al. Salvage lymph node dissection after  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA or  $^{18}\text{F}$ -FEC PET/CT for nodal recurrence in prostate cancer patients. *Oncotarget* 2017;8:84180-92.
- [86] Zattoni F, Nehra A, Murphy CR, et al. Mid-term Outcomes Following Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer Nodal Recurrence Status Post - radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2016;2:522-31.
- [87] Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, et al. Diagnostic Accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-Ligand-PET/CT before Salvage Lymph Node Dissection for Recurrent Prostate Cancer. *Theranostics* 2017;7:1770-80.
- [88] Porres D, Pfister D, Thissen A, et al. The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:85-92.
- [89] Passoni NM, Suardi N, Abdollah F, et al. Utility of  $^{11}\text{C}$ choline PET/CT in guiding lesion-targeted salvage therapies in patients with prostate cancer recurrence localized to a single lymph node at imaging: Results from a pathologically validated series. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2014;32:38.e9-38.e16.
- [90] Osmonov DK, Aksenov AV, Trick D, et al. Cancer-specific and overall survival in patients with recurrent prostate cancer who underwent salvage extended pelvic lymph node dissection. *BMC Urol* 2016;16:56.
- [91] Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, et al. Value of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA HBED-CC PET for the Assessment of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Comparison with Histopathology After Salvage Lymphadenectomy. *J Nucl Med* 2016;57:1713-9.
- [92] Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with  $(^{68}\text{Ga})$ -PSMA-HBED-CC than with  $(^{18}\text{F})$ -Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1410-7.
- [93] Rauscher I, Düwel C, Wirtz M, et al. Value of  $^{111}\text{In}$ -prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. *BJU Int* 2017;120:40-7.
- [94] Mandel P, Tilki D, Chun FK, et al. Accuracy of  $^{68}\text{Ga}$ -Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for the Detection of Lymph Node Metastases Before Salvage Lymphadenectomy. *Eur Urol Focus* 2018;0.
- [95] Local Ablative Therapy For Hormone Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03784755> (accessed March 23, 2019).
- [96] Supiot S, Rio E, Pacteau V, et al. 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.
- [97] Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02206334> (accessed March 23, 2019).
- [98] Conventional Care Versus Radioablation (Stereotactic Body Radiotherapy) for Extracranial Oligometastases - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759783> (accessed March 23, 2019).
- [99] Stereotactic Body Radiation for Prostate Oligometastases - Full Text View - ClinicalTrials.gov n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02680587> (accessed March 23, 2019).