



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



Optimisation du contrôle local des cancers de la prostate à haut risque par les traitements multimodaux

Optimizing local control of high-risk prostate cancers
through multimodal treatments

I. Latorzeffa,*

*^aOncologie-radiothérapie, Bât Atrium, clinique Pasteur, 1, rue de la Petite-Vitesse,
31300 Toulouse, France*

MOTS CLÉS

Cancer
de la prostate ;
Prostatectomie
radicale ;
Radiothérapie ;
Chimiothérapie ;
Haut risque

Résumé

Le cancer de la prostate est un adénocarcinome sensible, dans plus de 80 % des cas, à la castration chimique, en raison de son hormonodépendance. Le cancer localement avancé et/ou à haut risque se définit en fonction du stade clinique, de la valeur du *Prostate Specific Antigen* (PSA) initial ou du score de Gleason élevé. L'hormonothérapie associée à la radiothérapie est le standard de la prise en charge et améliore le contrôle local, diminue le risque de métastase à distance et améliore la survie spécifique et globale. La durée d'hormonothérapie, le niveau de dose de radiothérapie seule ou associée à la curiethérapie sont des données controversées dans la littérature. La chirurgie par prostatectomie radicale est une option thérapeutique qui doit être réalisée avec un curage ganglionnaire extensif et elle s'inscrit souvent dans une séquence de soin multimodale. Le choix thérapeutique, pluridisciplinaire, dépend de l'âge et des comorbidités du patient, des critères pronostiques de la pathologie et de la fonction urinaire du patient. La recherche actuelle est orientée sur l'optimisation du contrôle local et à distance de ces formes agressives et intègre la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante de même que les nouvelles hormonothérapies.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Correspondance.

Adresse e-mail : i.latorzeffa@clinique-pasteur.com (I. Latorzeffa).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Radical
prostatectomy;
Radiotherapy;
Chemotherapy;
High-risk

Summary

Prostate cancer is a sensitive adenocarcinoma, in more than 80% of cases, to chemical castration, due to its hormone dependence. Locally advanced and/or high-risk cancer is defined based on clinical stage, initial PSA value or high Gleason score. Hormone therapy associated with radiation therapy is the standard of management and improves local control, reduces the risk of distant metastasis and improves specific and overall survival. Duration of hormone therapy, dose level of radiation therapy alone or associated with brachytherapy are controversial data in the literature. Radical prostatectomy surgery is a therapeutic option that must be performed with extensive lymph node dissection and is often part of a multimodal care sequence. The therapeutic choice, multidisciplinary, depends on the age and co-morbidity of the patient, the prognostic criteria of the pathology and the urinary function of the patient. Current research focuses on optimizing local and distant control of these aggressive forms and incorporates neo-adjuvant or adjuvant chemotherapy and also new hormone therapies.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Le cancer de la prostate est le second cancer le plus fréquent chez l'homme après le cancer du poumon et il reste la cinquième cause de mortalité par cancer [1]. La définition du cancer de la prostate du groupe à haut risque reste très hétérogène mais est définie selon les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et de l'Association française d'urologie (AFU) par la présence d'un des facteurs de risque suivant (stade clinique \geq T2c, score de Gleason de 8-10 ou un taux de PSA $>$ 20 ng/ml). Il se présente comme une forme agressive de cancer mettant en jeu le pronostic vital du patient avec un risque cumulé de décès de 35 % à 15 ans [2,3]. La radiothérapie (RT) du cancer de la prostate a évolué ces 20 dernières années bénéficiant des apports de l'escalade de la dose en irradiation en modulation d'intensité (RCMI) et de la radiothérapie guidée par l'image [4-6]. Pour les cancers à haut risque, l'apport d'un traitement combinant la radiothérapie et l'hormonothérapie (RT-HT) a fait la preuve de son efficacité en survie globale et s'est imposé comme un standard de prise en charge [7]. La prostatectomie radicale (PR) dans ce groupe à risque a démontré un taux de contrôle en survie sans mortalité spécifique à 10 ans entre 3 et 11 % sur des séries non randomisées, et fait discuter ensuite une approche multimodale avec rattrapage par RT avec ou sans HT [3,8]. La stratégie multimodale repose sur la gestion optimale du contrôle local de la maladie ainsi que la gestion du risque micrométastatique dans le groupe à haut risque. L'apport de l'HT est ciblé comme traitement des cellules hormonosensibles, mais aussi comme agent radiosensibilisant [9]. Les nouvelles HT (degarelix, abiratérone, enzalutamide, TAK-700, apalutamide, etc.) déjà utilisées en cas de cancer métastatique [10] sont testées dans des essais cliniques chez le groupe à haut risque. La chimiothérapie (CT) est un agent cytotoxique sur les cellules différenciées et les cellules souches du cancer de la prostate et a démonté un effet synergique avec l'HT [10,11]. L'objectif de cet article est une mise au point sur les meilleures options thérapeutiques actuelles et en cours d'évaluation afin d'optimiser le contrôle local et à distance dans les cancers de la prostate à haut risque pour ce groupe à risque.

L'association RT-HT**Comparaison de la RT + HT vs HT**

L'intérêt d'un traitement local efficace par association RT-HT par rapport à un traitement général seul par HT a fait l'objet de trois essais cliniques de phase III randomisés (Tableau 1). L'essai suédois SPCG-7/SFUO-3 avait inclus 875 patients à haut risque et les résultats à 10 ans étaient en faveur de la RT-HT en survie sans rechute biologique (SSRB, $p < 0,001$), en survie spécifique ($p < 0,001$) et en survie globale ($p = 0,004$) [12]. L'essai américain de phase III randomisé PR.3/MRC UK PR07 avait inclus un total de 1 205 patients et les résultats à 7 ans montraient un gain statistiquement significatif de l'association RT-HT pour la survie spécifique ($p = 0,0001$) et pour la survie globale ($p = 0,03$) [13]. Enfin, l'essai multicentrique francophone TAP 032 avait randomisé 264 patients de haut risque et à 67 mois de suivi médian, il était rapporté un gain statistique en contrôle local de l'association thérapeutique et en survie sans métastase (SSM) (3 % vs 10,8 %, $p = 0,018$). Aucune différence n'avait été observée en termes de survie globale dans cet essai à 5 ans mais la survie spécifique devenait significative avec un suivi de 7,8 ans [14]. Ces 3 essais démontraient donc la supériorité de l'association RT-HT dans le traitement des cancers de la prostate de haut risque par rapport à l'HT seule quelle que soit la modalité d'HT utilisée.

Comparaison de la RT + HT vs RT (dose de 70 Gy)

La supériorité de la RT-HT vs RT seule est basée sur des données solides selon le moment du début et la durée de l'HT (Tableau 2). Dans le milieu des années 1980, le groupe américain *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) initia plusieurs essais de phases III pour les cancers de la prostate à haut risque avec le meilleur moment de démarrage de l'HT associée à la RT (néo-adjuvante, concomitante ou

Tableau 1. Résultats des essais de HT vs RT-HT avec une dose de 70 Gy.						
Essais	n	Patients	Durée HT	Dose de RT (Gy)	Résultats	p-value
SPCG7/SFUO 3	875	T1b-T2, G2-3 T3, NO	Jusqu'à progression	70	Gain survie globale 10 ans de 9,8 % Mortalité spécifique 10 ans 23,9 % vs 11,9 % SSRB 10 ans 25,6 % vs 74,6 %	0,004 0,0001 < 0,0001
NCIC CTG PR-3/ MRC UK PR07	1 205	T3-4, N0-Nx	Jusqu'à progression	67-69	Survie globale 10 ans 49 % vs 55 % Mortalité spécifique 10 ans 67 % vs 33 % Survie sans rechute 10 ans 46 % vs 74 %	< 0,001 < 0,001 < 0,001
TAP 032	264	T3-4 N0 (pT3)	3 ans	66-74	Survie globale 5 ans 71,4 % vs 71,5 % Mortalité spécifique 5 ans 13,8 % vs 6,8 % Survie sans rechute 5 ans 8,5 % vs 60,9 %	0,0586 0,0586 < 0,0001

Tableau 2. Essais de phase III de RT-HT dans le cancer de prostate du groupe à haut risque (dose de RT de 70 Gy).						
Essais	Patients	n	Durée HT	Dose de RT (Gy)	Résultats	p-value
RTOG 85-31	pT3 (15 %) cT3 (28 %) 28 % N+	977	0 vs long cours	65-70	Survie globale 10 ans 39 % vs 49 % Mortalité spécifique 10 ans 22 % vs 16 % Survie sans rechute 10 ans 23 % vs 38 %	0,002 < 0,0001 0,005
RTOG 86-10	≥ T2b > 25 cm ²	471	0 vs 4 mois	65-70	Survie globale 10 ans 34 % vs 43 % Mortalité spécifique 10 ans 36 % vs 23 % Survie sans rechute 10 ans 3 % vs 11 %	0,12 0,01 < 0,0001
EORTC 22863	9 % T1-T2 haut grade 91 % T3-4	415	0 vs 3 ans	70	Survie globale 10 ans 39,8 % vs 58,1 % Mortalité spécifique 30,6 % vs 10,3 % Survie sans rechute 22,7 % vs 47,7 %	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
RTOG 92-02	T2 > 25 cm ² cT3-T4	1 554	4 mois vs 2 ans	70	Survie globale 10 ans 51,6 % vs 53,9 % Mortalité spécifique 10 ans 16 % vs 11 % Survie sans rechute 10 ans 13 % vs 23 %	0,36 < 0,0001 0,004
EORTC 22961	T1c-T2b et N1-N2 ou T2c-T4 N0-2 M0	970	6 mois vs 3 ans	70	Survie globale 5 ans 81 % vs 84,8 % Mortalité spécifique 5 ans 4,7 % vs 3,2 %	0,065 0,002
RTOG 94-08	Haut risque D'Amico	226	4 mois	66	Survie globale 10 ans 57 % vs 62 % Mortalité spécifique 10 ans 8 % vs 4 %	0,03 0,001
TROG 96,01	T2b-T4 N0	818	0 vs 3 mois 0 vs 6 mois	66	Mortalité spécifique 10 ans 22 % vs 18,9 % Survie sans rechute 10 ans 12,7 % vs 28,8 % Mortalité spécifique 10 ans 22 % vs 11,4 % Survie sans rechute 10 ans 12,7 % vs 36 %	0,394 < 0,0001 0,0002 < 0,0001
Dana Farber Cancer Institute	Haut risque D'Amico	206	6 mois	70	Survie globale à 8 ans 61 % vs 74 % Mortalité spécifique 8 ans 14 % vs 4 %	0,01 0,007
PCS-IV	T3 ou PSA > 20 ou GS 8, N0	630	18 vs 36 mois	70	Survie globale 10 ans 58,6 vs 61,9 Survie sans rechute 10 ans 84,1 vs 83,7	0,275 0,819
RTOG 99-10	T1b-4, GS 2-6, PSA > 10	1 489	16 sem vs 36 sem	70	Survie globale à 10 ans 66 % et 67 % Mortalité spécifique 10 ans 5 % vs 4 %	0,62 0,45

adjuvante). En Europe, le groupe *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) avait également un essai comparant la RT à une association de RT-HT longue pendant 3 ans [15].

En situation néo-adjuvante, l'essai RTOG 86-10 avait randomisé 471 patients entre une RT vs RT-HT par goséréline et flutamide pendant 4 mois (2 mois avant et 2 mois pendant la RT) [16]. Les résultats à 10 ans retrouvaient une survie globale augmentée de 9 % sans différence statistiquement significative. La survie spécifique ($p = 0,01$), la SSM ($p = 0,006$), la survie sans rechute ($p < 0,0001$) et la survie sans rechute biochimique ($p < 0,0001$) étaient significativement augmentées dans le bras avec HT [17]. L'essai du *Trans-Tasman Radiation Oncology Group* (TROG) 96.01 avait inclus 818 patients avec 3 bras de traitement : RT seule, RT-HT 3 mois ou RT-HT 6 mois néo-adjuvante. L'irradiation de 66 Gy délivrée à la prostate et aux vésicules séminales était réalisée seule ou associée à 3 mois d'HT (goséréline + flutamide) néo-adjuvante ou à 6 mois d'HT (5 mois avant et 1 mois pendant la RT). Les 2 bras d'HT se comparaient au bras RT seule. À 10 ans existait un gain en SSRB et en rechute locale ou sans évènement du bras 3 mois d'HT. Le traitement de 6 mois d'HT permettait en plus un gain statistiquement significatif en SSM, en survie spécifique ($p = 0,002$) et en survie globale ($p = 0,0005$) [18]. En évaluation concomitante et/ou adjuvante, l'essai du RTOG 85-31 avait inclus 977 patients avec de la goséréline adjuvante à une RT pelvienne et prostatique vs RT seule (avec goséréline à la progression) [19]. Le traitement par HT était poursuivi jusqu'à progression dans les 2 bras. Les résultats à 10 ans retrouvaient 49 % des patients vivants dans le bras de traitement combiné contre 39 % dans le bras RT seule ($p = 0,002$). La RT-HT était systématiquement supérieure à la RT seule en rechute locale (23 % vs 38 %, $p < 0,0001$), pour la SSM ($p < 0,0001$), la SSRB ($p < 0,0001$) [20]. L'essai EORTC 22863 avait inclus 415 patients à haut risque et comparait la RT à une association RT-HT longue (goséréline) pendant 3 ans [15]. À 10 ans, la survie sans maladie était de 22,7 % vs 47,7 % ($p < 0,0001$) en faveur du traitement combiné comme la survie globale ($p = 0,0004$) et la survie spécifique avec un gain de 20,1 % ($p < 0,0001$) [15]. Le groupe du Dana-Farber Cancer Institute investigua l'intérêt d'une HT courte de 6 mois associée à une RT vs une RT seule chez 206 patients de stade T1b-T2 présentant au moins un critère de mauvais pronostic [21]. La RT 3D délivrait 45 Gy sur la prostate et les vésicules séminales, puis 70 Gy à la prostate associée à une HT de 2 mois par aLH-RH et flutamide avant la RT, puis 2 mois pendant et 2 mois après. Les résultats de l'essai à 8 ans pour l'ensemble de la population étaient significativement positifs et améliorés pour la survie globale ($p = 0,01$) et la mortalité spécifique (4 décès vs 14 décès, $p = 0,01$) en faveur du traitement combiné. Une analyse en sous-groupe pour les patients à haut risque ne retrouvait un avantage en survie globale qu'uniquement pour les patients dont le score *Adult Comorbidity Evaluation-27* (ACE-27) était de grade 0 ou 1 ($p = 0,007$) [21]. Afin de comparer les durées d'HT (courte vs longue), l'essai RTOG 92-02 incluait les 2 meilleurs bras des essais RTOG 86-10 et 85-31. Un total de 1 521 patients étaient randomisés et les résultats à 10 ans étaient statistiquement significatifs pour la survie sans rechute ($p < 0,0001$), la survie sans rechute locale ($p < 0,0001$), la survie sans métastase ($p < 0,0001$) et la survie spécifique ($p = 0,004$) en faveur de

l'HT longue mais pas la survie globale. En analyse de sous-groupe, la survie globale était significativement augmentée de 13,14 % (31,91 % vs 45,05 %, $p = 0,0061$) pour les patients de score de Gleason 8-10 [22]. L'essai EORTC 22961 était un essai de non-infériorité comparant 6 mois à 3 ans d'HT avec la même RT que dans l'essai EORTC 22863 [23]. Un total de 970 patients furent inclus (91 % des patients NO). La mortalité à 5 ans était de 15,2 % dans le groupe de longue durée d'HT contre 19 % pour l'HT de courte durée ($p = 0,65$). La survie spécifique à 5 ans était significativement améliorée de 96,3 % à 96,8 % en cas d'HT longue ($p = 0,002$) [23]. De même dans l'essai du RTOG 94-08 avec 1 979 patients, dont 11 % des patients à haut risque, inclus pour un traitement qui comparait une RT seule ou une RT associée à 4 mois d'HT (2 mois avant et 2 mois pendant la RT), la survie globale est statistiquement améliorée ($p = 0,03$) comme la mortalité spécifique ($p = 0,001$) à 10 ans. Ce bénéfice ne se retrouvait pas chez les patients à haut risque [24]. Les résultats du RTOG 99-10 ont également été publiés récemment avec une comparaison de 2 durées d'HT courtes (16 semaines vs 36 semaines) associée à une RT de 70,2 Gy sur la prostate avec RT pelvienne [25]. À 10 ans, les différences entre les survies analysées (survie globale, SSM, SSRB) n'étaient pas statistiquement significatives [25]. Enfin, avec le bicalutamide 150 mg vs placebo en association jusqu'à progression à un traitement local par radiothérapie ou chirurgie, l'essai suédois SPCG-6 avait montré un gain en survie globale avec l'apport de l'antiandrogène chez les patients avec un cancer de la prostate localement avancé [26]. Dernièrement, dans une recherche de désescalade de la durée d'HT, l'essai canadien (PCS-IV) qui comparait 36 mois standard vs 18 mois d'HT avec une RT à la dose de 70 Gy sur 630 patients dans un schéma de supériorité a été publié [27]. L'essai est resté négatif sur le critère de supériorité avec le suivi actuel. Les résultats vont dans le sens d'une amélioration significative de la qualité de vie des patients traités avec 18 mois d'HT par rapport aux patients ayant reçu 36 mois de traitement sans perte de chance en survie globale [27]. Pour le cancer de la prostate du groupe à haut risque, ces différents essais, avec une irradiation du pelvis puis de la prostate à la dose de 70 Gy avec une HT par aLH-RH, positionnaient la RT-HT longue comme le standard de traitement avec une durée de 2 ans au moins selon l'essai du RTOG 92-02 ou 3 ans selon l'EORTC 22863 (Tableau 2).

Comparaison de la RT + HT vs RT avec une dose > 70 Gy

La recherche actuelle dans ce groupe à haut risque sur un plan RT-HT positionne plusieurs questions : l'intérêt de traiter les aires ganglionnaires pelviennes, La dose de RT > 70 Gy, la durée d'HT, l'utilisation de l'antagoniste de la LH-RH (degarelix) ou des HT de seconde génération (enzalutamide, acétate d'abiratéronne, apalutamide, etc.) (Tableau 3).

Optimisation des volumes de traitement

Deux essais se sont intéressés à la question de l'irradiation ganglionnaire dans le groupe à haut risque. L'essai du

Tableau 3. Études en cours de phase III de RT-HT (doses, volumes et nouvelles HT, CT) ou PR-HT/CT.		
Protocoles	Randomisation	Critères de jugement principal
<i>Radiothérapie + traitement adjuvant (dose > 70 Gy)</i>		
RTOG 0924/ EORTC 1331 (NCT01368588)	RT prostate seule (81 Gy externe ou curie) + HT 32 mois versus RT pelvis + prostate + HT 32 mois	Survie globale
GETUG-AFU 23 (PEACE 2) (NCT01952223)	1 ^{re} randomisation : HT + cabazitaxel néo-adjuvant ou HT 2 ^e randomisation : Pelvis + Prostate ou prostate seule	Survie sans progression à 10 ans
GETUG-AFU 18 (NCT00967863)	46 Gy pelvis pour la population et boost de 70 Gy versus 80 Gy prostate	Survie sans rechute biochimique à 5 ans
EORTC 1414 PEGASUS (NCT02 799706)	aLH-RH + RT 78 Gy versus antagoniste de la LH-RH + RT 78 Gy Durées HT possibles 18 ou 36 mois	Survie sans progression
RTOG 1115 (NCT0 1546987)	aLH-RH 2 ans + RT dose > 70 Gy versus aLH-RH + TAK 700 2 ans + RT dose > 70 Gy	Survie globale
ATLAS (NCT02531516)	aLH-RH + apalutamide 3 ans + RT 74-80 Gy versus aLH-RH + bicalutamide 3 ans + RT 74-80 Gy	Survie sans métastase
ENZARAD (NCT02446444)	aLH-RH + enzalutamide 2 ans + RT 74-80 Gy versus aLH-RH 2 ans + RT 74-80 Gy	Survie globale
SPCG-15 (NCT02102477)	PR +/- RT adjuvant (2 ans de bicalutamide) versus RT +/- HDR boost curie + 24 mois HT/bicalutamide	Survie spécifique
<i>Chirurgie + traitement adjuvant ou néo-adjuvant</i>		
PRIORITI (NCT01753297)	HT adjuvante de 9 mois par triptoréline 11,25 versus surveillance	Survie sans rechute biochimique à 5 ans
GETUG-AFU 20 (NCT01442246)	HT adjuvante de 2 ans par leuprorélide 45 mg versus surveillance	Survie sans métastase à 10 ans
PUNCH 90203 (NCT00430183)	aLH-RH + docétaxel 6 cycles néo-adjuv + PR versus PR seule	Survie sans rechute biochimique à 3 ans

RT : radiothérapie ; aLH-RH : agoniste de la LH-RH ; PR : prostatectomie radicale ; PSA : prostate specific antigen ; HT : hormone ; Fract : fractions

RTOG 9413 avait randomisé 1 323 patients, avec l'objectif de rechercher un bénéfice de 10 % en survie sans progression, entre une combinaison RT pelvienne et prostate vs RT prostatique seule ainsi qu'une comparaison entre deux chronologies d'HT par aLH-RH sur une durée de 4 mois (soit néo-adjuvante, 2 mois avant RT et 2 mois pendant la RT, soit adjuvante avec 4 mois post-RT) [28]. La dose de RT était de 50,4 Gy au niveau du pelvis et 70,2 Gy à la prostate. Les patients étaient de risque intermédiaire ou à haut risque avec un risque d'envahissement ganglionnaire > 15 % estimé par la formule de Roach [29]. À 10 ans, il existait un gain significatif de l'irradiation pelvienne + HT néo-adjuvante en survie sans progression ($p = 0,02$), sans gain en survie

globale et donc une interaction statistique inattendue entre le moment de l'HT et l'irradiation du pelvis [30]. L'essai du GETUG 01 avait randomisé 444 patients entre une RT 46 Gy pelvis + 66 à 70 Gy prostate ou 46 Gy prostate et vésicules séminales et 66 à 70 Gy prostate [31]. Une HT de 6 mois néo-adjuvante et concomitante était requise pour les patients à haut risque (78,7 %). Contrairement à l'essai du RTOG 9413, seulement 50 % des patients avaient un risque d'envahissement ganglionnaire > 15 % dans cet essai. Pour le groupe à haut risque, la survie sans rechute n'était pas significativement différente entre les 2 bras de traitement à 5 ans (59,8 % vs 63,4 %, $p = 0,2$) [31]. Sur la base de ces 2 essais de phase III, il n'existait pas de confirmation de la supériorité

de l'irradiation pelvienne pour les patients à haut risque traités à une dose de 70 Gy avec un risque d'invasion ganglionnaire estimé < 15 % même si sa place peut se discuter d'après les résultats du RTOG 9413 en cas de risque plus élevé [30]. L'essai du RTOG 0924 randomise actuellement les patients de risque intermédiaire défavorable ou de haut risque faible entre une radiothérapie pelviprostatique (en RCMI 45 Gy + 32,4 Gy ou RCMI et curiethérapie) et une RT limitée (prostate et vésicules séminales) associée à une HT de 6 mois ou de 32 mois [32]. L'essai GETUG-AFU 23 ou PEACE 2 chez les patients avec 2 critères de haut risque teste l'hypothèse, dans une double randomisation, de l'apport du cabazitaxel néo-adjuvant de 4 cycles à une RT-HT longue, ainsi qu'une RT pelvienne comparée à une RT prostatique seule (dose de 78 Gy) [33] (Tableau 3).

Optimisation de la dose de RT > 70 Gy

Radiothérapie normofractionnée (Tableau 4)

L'essai TROG 03.04 RADAR était un essai avec plan factoriel 2 × 2 incluant 79 % des patients à haut risque. Les patients recevaient une HT néo-adjuvante par leuproréline pendant 6 mois et une RT débutant au 5^e mois (66 à 74 Gy ou 46 Gy plus boost de curiethérapie en haut débit de dose de 19,5 Gy). Cette HT était ou non poursuivie 12 mois supplémentaires. Une deuxième randomisation testait

l'apport de l'acide zolédonique (AZ) proposé pendant 18 mois ou non. 1 071 patients ont été randomisés et les résultats, avec 7,4 ans de suivi médian, montraient une SSRB statistiquement améliorée dans le bras RT-HT longue avec AZ par rapport aux autres bras ($p = 0,021$). Les résultats étaient meilleurs pour les patients avec un score de Gleason de 8-10 [34]. L'essai EORTC 22931 avait inclus 819 patients, 74,8 % de risque intermédiaire et 24,8 % de haut risque, randomisés entre une RT seule, 3D ou RCMI (3 niveaux de dose selon les centres : 70, 74 ou 78 Gy) ou une RT-HT (aLH-RH pendant 6 mois). Avec un suivi médian de 7,2 ans, la différence de SSRB à 5 ans est de 82,5 % dans le bras RT-HT vs 69,3 % dans le bras HT seule ($p < 0,001$) et les taux de rechute locorégionale étaient de 2,1 % vs 6,6 %, respectivement ($p = 0,001$). La survie globale n'était pas différente entre les 2 groupes pour l'instant ($p = 0,22$) [35]. Enfin un troisième essai randomisé de phase III de supériorité (DART 01/05 GICOR) espagnol avait inclus 355 patients, T1c-T3bN0M0, entre le bras HT courte (goséréline pendant 2 mois pré-RT et 2 mois pendant l'irradiation) ou longue (HT prolongé de 24 mois) en association à la RT prostatique haute dose (76 à 82 Gy). Avec un suivi médian de 63 mois, la SSRB à 5 ans était significativement plus élevée dans le bras HT longue que dans le bras HT courte (90 % vs 81 % ; $p = 0,01$). Les survies globale et SSM à 5 ans étaient également significativement plus élevées dans le bras HT longue (95 % vs 86 % , $p = 0,009$ et 94 % vs 83 % , $p = 0,01$, respectivement). Ce bénéfice s'observait dans le sous-groupe à haut risque. Ce dernier essai était le

Tableau 4. Résultats des essais de RT-HT avec une dose > 70 Gy.

Essais	n	Durée HT / Dose de RT	Durée de suivi (an)	% de score de Gleason 8-10	Gain en survie globale
RADAR	1 071	16 vs 6 mois 66-74 Gy	7,4	35	Non
EORTC 22991	819	0 vs 6 mois 70/74/78 Gy	7,2	10	Non
DART 01/05	375	28 vs 4 mois 76 Gy	5,3	25	Oui
Étude japonaise	280	14 vs 60 mois 72 Gy	8,2	NA	Non
Étude espagnole	168	9 mois 80 Gy vs 62 Gy	5,7	48	Non
HYPRO	820	32 mois 78 Gy vs 64,6 Gy	5	25	Non
CHHiP	3 216	3-6 mois 74 Gy vs 60 Gy vs 57 Gy	5	3	Non
ASCENDE-RT	398	12 mois 78 Gy vs 46 Gy + curie bas débit	6,5		Non

premier à montrer qu'une suppression androgénique poursuivie pendant 24 mois après une radiothérapie prostatique en escalade de dose permettait d'obtenir un bénéfice en termes de rechute biochimique et un bénéfice clinique [36] (Tableau 3). Dans une étude de non-infériorité japonaise menée en phase III sur 280 patients T3-T4 cliniquement, une RT de 72 Gy délivrée sur la prostate était associée à une HT par aLH-RH de 6 mois néo-adjuvante, puis 2 mois concomitante et 6 mois supplémentaires. Ensuite l'HT était arrêtée (bras HT intermittente) ou maintenue pour 5 ans (bras HT continue). Avec 8,2 ans de suivi médian, le traitement HT intermittente adjuvant n'était pas non inférieur au traitement continu de 5 ans en SSRB [37]. On attendra les résultats de l'essai GETUG-AFU 18 qui a comparé, en association avec une HT de 3 ans, une dose de 70 Gy à une dose de 80 Gy pour les patients du groupe à haut risque [38].

Radiothérapie hypofractionnée (Tableau 4)

Dans le groupe à haut risque, une étude italienne avait randomisé 168 patients dans une phase III, pour une comparaison d'une RT prostate fractionnée à 80 Gy (2 Gy par fraction) et d'une RT hypofractionnée à 62 Gy (3,1 Gy par fraction) associée à 9 mois d'HT [39]. La SSRB était en faveur du traitement hypofractionné à 3 ans (87 % vs 79 %, $p = 0,035$) dans une première analyse [39]. Dans une publication plus récente avec un suivi de 70 mois, ni le contrôle local, ni le contrôle à distance n'étaient significativement améliorés dans le bras hypofractionné par rapport à la RT fractionnée. La SSRB était améliorée de 10,2 % mais non significativement (85 % vs 74 %, $p = 0,065$) [40]. L'essai anglais *Conventional or Hypofractionated High-dose Intensity Modulated Radiotherapy in Prostate Cancer* (CHHiP) avait randomisé plus de 12 % de patients à haut risque, dans une étude de non-infériorité, une comparaison de RT sans irradiation pelvienne entre un schéma standard de 74 Gy/2 Gy par fraction et 2 doses hypofractionnées de 60 Gy et 57 Gy à 3 Gy par séance [41]. Des HT néo-adjuvante et concomitante (3 à 6 mois) pouvaient être associées. Les résultats d'efficacité pour les patients < 75 ans (85 % de la population) en SSRB à 5 ans sont relativement similaires entre les bras, 88,9, 90,5 et 85,5 % pour 74, 60 et 57 Gy respectivement [41]. L'essai *Hypofractionated Irradiation for Prostate Cancer* (Hypro) était aussi une étude de non-infériorité et avait inclus 820 patients intermédiaires ou de haut risque pour lesquels une HT était autorisée. Une RT hypofractionnée de 64,6 Gy en 19 fractions de 3,6 Gy vs 78 Gy en 39 fractions était réalisée. Ainsi, 67 % des 804 patients ont reçu une HT concomitante sur une durée de 32 mois. Le taux de rechute était de 20 % dans le bras hypofractionné et 22 % dans le bras conventionnel sans différence statistiquement significative. La SSRB à 5 ans était de 80 % pour les patients dans le bras hypofractionné et 77,1 % dans le bras conventionnel ($p = 0,36$) [42].

Association radiothérapie-curiethérapie

L'association radiothérapie externe et curiethérapie permet de réaliser une escalade de dose très conformationnelle

et ciblée avec un gradient de dose que ne peut à ce jour atteindre le boost en radiothérapie externe. Sa place reste à définir en association avec l'HT. Un essai de phase III randomisée, l'essai *Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy-RT* (ASCENDE-RT) était une étude multicentrique incluant 398 patients dont 69 % de patients à haut risque (40 % de score de Gleason ≥ 8) [43]. Les patients étaient soit de risque intermédiaire soit à haut risque, N0, de stade clinique < T3b, avec un volume de prostate < 75 cc et sans antécédent de résection. Le traitement hormonal administré de 12 mois par aLH-RH associé à une RT pelvienne de 46 Gy puis d'un boost randomisé soit par RT de 32 Gy supplémentaires (pour un total de 78 Gy/39 séances) soit par curiethérapie bas débit de 115 Gy (pour un total estimé d'équivalence de dose de 128 Gy). Les résultats présentés sont en faveur du boost en curiethérapie car les taux de SSRB étaient de 83,3 % vs 62,4 % à 9 ans. Cet avantage se retrouvait pour les stades à haut risque (à 7 ans : 82,9 % vs 71,9 %; $p = 0,05$). Après 6,5 ans de suivi, il n'y avait pas de différence en survie sans métastase, ni en survie spécifique ou en survie globale [43]. Une publication récente rapporte la comparaison de résultats à long terme (> 10 ans) des irradiations de l'essai suédois SPCG-7/SFUO3. Une RT 3D de 70 Gy sur la prostate en RT externe (296 patients) ou une RT + boost de 2 x 10 Gy en curiethérapie haut débit de dose (325 patients) étaient réalisées. La mortalité spécifique à 10 ans était significativement meilleure avec le boost curiethérapie comparé au boost RT externe (16 % vs 23 %, $p < 0,01$) comme la mortalité globale (2,5 % vs 8,2 %, $p = 0,02$) [44]. Là aussi l'intérêt de l'escalade de la dose semble bénéfique en contrôle clinique par rapport au palier de dose de 70 Gy pour le groupe à haut risque.

Association RT-nouvelles hormonothérapies

L'arsenal pour lutter contre le cancer de la prostate en phase avancée s'est enrichi de nouvelles hormonothérapies par antagoniste de la LH-RH [45], par inhibiteur enzymatique de la transformation du cholestérol en androgènes [46] ou par agents ciblant le récepteur aux androgènes [47-49]. L'essai STAMPEDE avait randomisé aLH-RH 3 ans avec une RT de 74 Gy vs aLH-RH + acétate d'abiratéron + RT à la même dose sur la prostate et avait retrouvé pour les patients à haut risque un bénéfice en survie sans progression [50]. L'intégration des nouvelles modalités d'hormonothérapie est évaluée en essais de phase III d'association (Tableau 3). L'essai EORTC 1414 PEGASUS randomise l'HT, par antagoniste de la LH-RH vs aLH-RH, associé à une RT à la dose de 78 Gy [51]. L'essai RTOG 1115 randomise aLHRH 2 ans + radiothérapie vs aLH-RH et TAK 700 pendant 2 ans (radiothérapie externe 79,2 Gy ou curiethérapie en boost) [52]. L'essai ATLAS randomise aLH-RH + apalutamide 3 ans avec une RT de 74-80 Gy sur la prostate vs aLH-RH + bicalutamide 3 ans + RT [53]. Enfin l'essai ENZARAD prévoit d'inclure 800 patients randomisés entre aLH-RH + enzalutamide pendant 2 ans vs aLH-RH pendant 2 ans avec une RT à la dose de 78 Gy (Tableau 3) [54].

La chirurgie ± radiothérapie et/ou hormonothérapie

La chirurgie du cancer de la prostate à haut risque en France est recommandée sans préservation nerveuse et associée à un curage ganglionnaire extensif [3]. 2 essais randomisés ont comparé le traitement par PR à la surveillance dans tous les groupes à risque, avec une réduction de la mortalité par la chirurgie des hommes avec des taux de PSA élevés ou des critères de haut risque de façon significative dans l'étude PIVOT [55] mais pas significativement dans l'étude SPCG-4 scandinave [56]. Dans une analyse rétrospective sur 2 056 patients, Briganti et al. ont démontré que plus de 50 % des patients (55,2 %) restaient à contrôler sur le plan biologique à 5 ans après chirurgie sans autre traitement [57]. Dans une population cliniquement T3, le downstaging pT2 existait après chirurgie dans 27 % des cas [58] et il pouvait être de 44 % dans une population à haut risque [59]. Abdollah et al. ont analysé 1 100 patients traités par chirurgie robot assistée pour un cancer de la prostate à haut risque. À 10 ans les survies sans rechute biologique, sans rechute clinique et sans traitement de rattrapage étaient de 50, 87 et 37 % respectivement. Des différences importantes existaient entre les 5 groupes à risque déterminés par l'analyse d'un arbre de régression, entre le très faible risque (score de Gleason ≤ 6) et le très haut risque (score de Gleason ≥ 8 et PSA ≥ 10 ng/ml) pour lesquels la SSRB et la survie avec un traitement de rattrapage passaient de 86 à 26 % et

9,8 à 64 % respectivement [60]. Pour les patients à haut risque, la place de la chirurgie comme niveau de preuve I est randomisée dans l'essai SPCG-15 qui positionne la chirurgie + RT adjuvante avec 2 ans de bicalutamide vs RT + boost curie avec 2 ans d'HT par bicalutamide [61]. En cas de stade postopératoire pT3 ou R1, les études prospectives randomisées du SWOG 8794 [62], de l'ARO 96-02 [63] et de l'EORTC 22 911 [64], qui comparait une RT adjuvante à la PR vs observation, ont conclu à l'efficacité de cette RT sur la survie sans progression biologique avec un gain d'environ 20 %. L'étude du SWOG 8794 a montré de plus une amélioration à 15 ans de la SSM (46 % vs 38 %) et de la survie globale (47 % vs 37 %) [62]. À un stade de réascension du PSA après chirurgie, 2 phases III publiées ont démontré le bénéfice de l'ajout d'une HT à la radiothérapie de rattrapage [65,66]. Dans l'étude GETUG-AFU 16, le bénéfice de 6 mois d'HT par aLH-RH associé à la RT améliorait avec 5 ans de suivi la SSRB uniquement pour l'instant [65]. L'essai du RTOG 96-01 avait démontré un bénéfice en survie globale de l'ajout de 2 ans de bicalutamide ainsi que sur le contrôle local et biochimique [66]. L'étude du RTOG 05-34 randomise plus de 1 500 patients entre RT de la loge seule vs RT-HT courte de 6 mois vs RT du pelvis + loge et HT de 6 mois. Les premiers résultats rapportés au congrès de l'ASTRO 2018 montraient un bénéfice en survie sans progression et SSM en faveur du bras incluant une RT pelvienne [67]. Actuellement 3 autres études de phase III prospectives randomisées (Tableau 5), RAVES, RADICALS et GETUG-AFU 17 [68-70] questionnent le moment idéal du traitement entre une RT adjuvante ou en

Tableau 5. Études de RT post opératoire +/- HT ou CT adjuvante de phase III-IV.

Protocoles	Randomisation	Critères de jugement principal
RTOG 0534 (NCT00567580)	SRT avec ou sans HT 6 mois RT dose 64,8 Gy - 70,2 Gy loge prostate et 45 Gy pelvic	Survie sans progression
RAVES (NCT00860652)	ART débutée ≤ 4 months PR ou SRT précoce si PSA > 0,20 ng/mL RT dose 64 Gy	Survie sans rechute biochimique à 5 ans
GETUG-AFU 17 (NCT00667069)	ART vs SRT avec 6 mois HT RT dose 66 Gy/ 33 Fract	Survie sans événement à 5 ans
RADICALS (NCT00541047)	1 ^{re} randomisation ART ou SRT 2 ^e randomisation : RT seule/RT + HT 6 mois/RT + HT 24 mois RT dose 66 Gy/ 33 Fract ou 55 Gy / 20 Fract	Survie spécifique sans rechute
EORTC 22043 (NCT00949962)	ART ou SRT avec ou sans HT 6 mois	Survie sans rechute biochimique
SAKK 09/10 (NCT01272050)	SRT dose 64 ou 70 Gy	Survie sans rechute biochimique
MAPS (NCT01411345)	SRT avec ou sans boost RT dose 68 Gy ou 74,8 Gy / 34 fract	Réponse biologique à 21 mois
NRG-GU002 (NCT03070886)	RT post op 64,8 Gy + 6 mois HT aLH-RH versus Même traitement + docétaxel 6 cycles	Survie sans progression (Phase II) Survie sans métastase (Phase III)

ART : RT adjuvante ; SRT : RT de rattrapage ; PR : prostatectomie radicale ; PSA : prostate specific antigen ; HT : hormones ; aLH-RH : agoniste de la LH-RH ; Fract : fractions ; CT : chimiothérapie

rattrapage avec une valeur du PSA à la rechute $\geq 0,2$ ng/ml au moment du rattrapage. L'essai RADICALS compare également des durées d'HT différentes (0, 6 mois ou 2 ans). Enfin des études comparent des niveaux de dose plus élevés en situation postopératoire pour augmenter le taux de réponse locale (Tableau 5) [71-73]. Pour aider à mieux optimiser la place de cette RT complémentaire adjuvante ou de rattrapage, l'apport de la génomique semble être un outil prédictif de réponse au traitement [74-76]. Une étude basée sur le score PORTOS (Post-Operative Radiation Therapy Outcomes Score) réalisé à partir de 24 gènes montrait un bénéfice significatif chez les patients avec un score élevé pour la SSM de la RT adjuvante par rapport à une population surveillée uniquement. Le risque était inversé si le score PORTOS était faible [74]. Avec le test Decipher basé sur l'analyse de 22 gènes chez des patients pT3 au moins, R1 et/ou pN+, le risque de rechute clinique après RT adjuvante en étude multivariée dépendait du statut pT3b/T4, du score de Gleason 8-10, de l'envahissement ganglionnaire postopératoire et du score Decipher $> 0,6$. Pour les patients avec plus de 2 facteurs de risque associés, le contrôle local par la RT adjuvante était diminué à 10 ans de façon significative par rapport à la population surveillée mais pas chez les patients avec moins de 2 facteurs de risque [75]. De même pour la Cohorte prospective PRO-IMPACT, pour les patients opérés en surveillance ou candidat à une RT adjuvante ou en rattrapage, l'utilisation du score Decipher augmentait les indications de traitement dans 18 % des cas de RT adjuvante et 32 % de RT de rattrapage respectivement [76].

Le positionnement de l'hormonothérapie associée à la chirurgie dans le cancer de prostate à haut risque a fait l'objet de plusieurs études en situation néo-adjuvantes ou adjuvantes à la PR avec les antiandrogènes ou les aLH-RH sans démontrer de bénéfice sur le contrôle biochimique [77]. Une étude randomisée de phase II a comparé l'antagoniste de la LH-RH + bicalutamide vs aLH-RH + bicalutamide en situation néo-adjuvante à la chirurgie et n'a pas démontré de différence de pT0 [78], en revanche en situation adjuvante en cas de patients pN1, l'HT par aLH-RH ou orchidectomie augmentait la survie sans progression de façon significative chez les patients traités par rapport à ceux dont le traitement était différé à la rechute ($p < 0,0001$) ainsi que la survie globale et la survie spécifique dans malgré un recrutement des inclusions interrompu [79]. Deux études de phase III et phase IV, GETUG-AFU 20 et PRIORITI (Tableau 3), évaluent la place de l'HT adjuvante à la chirurgie des cancers de la prostate de haut risque [80,81].

Association séquentielle chimiothérapie et RT-HT/PR

Au début des années 2000, la chimiothérapie du cancer de la prostate a vu l'arrivée du docétaxel comme agent efficace seul ou en association avec l'estramustine [82,83]. L'essai GETUG 12 avait comparé chez 413 patients à haut risque une HT longue de 3 ans par goséréline combinée à un traitement local dans les 3 premiers mois (chirurgie ou RT [46 Gy pelvien + 74 Gy \pm 4 Gy prostate]) avec dans un des 2 bras un traitement néo-adjuvant de chimiothérapie par docétaxel et estramustine [84]. Pour le critère principal de

jugement, l'essai était positif avec une différence de survie sans progression de 62 % vs 50 % à 8,8 ans en faveur de la chimiothérapie statistiquement significative ($p = 0,017$) [84]. Cet essai a permis en Europe de lancer avec le cabazitaxel l'essai de phase III du GETUG-AFU 23 (PEACE 2) [33]. L'essai du RTOG 99-02 s'était intéressé à l'apport d'une chimiothérapie adjuvante par paclitaxel, estramustine et étoposide à une RT-HT longue de 2 ans. L'essai avait fermé en 2004 devant l'excès de risque d'accident thrombo-embolique [85]. L'essai de phase III du NRG oncology RTOG 0521 vient d'être publié et randomisait 600 patients à haut risque traités par une HT (aLH-RH) néo-adjuvante de 2 mois et une RT suivie par soit une HT seule de 2 ans soit 6 cycles de docétaxel adjuvant et une HT de 2 ans. La RT délivrait une dose de 72 à 75,6 Gy à la prostate. À 6 ans, la SSM passait de 86 à 91,9 % en faveur de la CT ($p = 0,044$) et la survie sans rechute était positive également ($p = 0,043$) [86]. Dans l'essai STAMPEDE, chez des patients avec 2 critères de haut risque recevant une HT de 2 ans ou HT + docétaxel \pm AZ ou HT + AZ, la CT améliorait la survie sans rechute ($p = 0,000283$) et le suivi continuait pour la survie globale [87]. L'essai suédois de phase III SPCG-13 randomisait après RT (à 74 Gy)-HT la poursuite d'une HT seule ou l'association HT et docétaxel pour 6 cycles. Les résultats présentés à l'ASCO 2018 sur 378 patients ne montrent pas de gain en SSRB à 5 ans ($p = 0,631$) [88].

La méta-analyse de Vale et al. basée sur 4 essais (GETUG 12, STAMPEDE, TAX 3501 et RTOG 0521) avait retrouvé un gain en survie sans rechute significatif absolu ($p < 0,0001$) [11].

Après chirurgie, l'essai TAX 3501 avait randomisé 228 patients entre HT de 18 mois adjuvante \pm docétaxel soit immédiatement soit en situation différée à la progression. L'essai s'est terminé prématurément sur défaut d'inclusion sans conclusion en termes de survie [89]. L'étude SPCG-12 avait randomisé 459 patients entre PR seule ou PR + docétaxel 6 cycles. À 56,8 mois de suivi, il n'était pas retrouvé de différence en SSRB [90]. L'étude de phase III PUNCH 90203 randomise 750 patients entre la PR précédée d'une HT + docétaxel 6 cycles néo-adjuvant vs PR seule [91]. L'essai du NRG-GU002 : est une phase II-III testant la RT adjuvante post-PR avec HT \pm docétaxel [92].

Conclusions

Le traitement du cancer de la prostate à haut risque est en pleine évolution sur les bases des essais de RT-HT et de la place de la chirurgie. L'association PR-HT n'augmente pas la survie des patients comme l'a montré le schéma RT-HT longue. Les essais en cours de phase III avec l'escalade de la dose en RT, les nouvelles HT, l'apport de la CT avec la RT ou la PR sont en attente pour rechercher à optimiser le contrôle local et à distance dans ce groupe pronostique à haut risque.

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.

Liens d'intérêts

Igor Latorzeff a été consultant, orateur, expert, pour les laboratoires Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen et Sanofi.

Références

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
- [2] Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(5):686-718.
- [3] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer. *Prog Urol* 2018;28(12S):S79-130.
- [4] Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: Results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-105.
- [5] Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: Impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1028-33.
- [6] Spratt DE, Pei X, Yamada J, et al. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):686-92.
- [7] Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-6.
- [8] Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53:950-9.
- [9] Bartek J, Mistrik M, Bartkova J. Androgen receptor signaling fuels DNA repair and radioresistance in prostate cancer. *Cancer Discov* 2013;3:1222-4.
- [10] Gillessen 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.
- [11] Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17:243-56.
- [12] Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
- [13] Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104-11.
- [14] Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62:213-9.
- [15] Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997;337(5):295-300.
- [16] Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-52.
- [17] Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585-91.
- [18] Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:451-9.
- [19] Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15:1013-21.
- [20] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma: Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
- [21] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, et al. Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA* 2015;314(12):1291-3.
- [22] Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of Radiation Therapy Oncology Group protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-504.
- [23] Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-27.
- [24] Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-18.
- [25] Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol* 2015;33:332-9.
- [26] Thomsen FB, Brasso K, Christensen IJ, et al. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long-term follow-up of the SPCG-6 study. *Eur J Cancer* 2015;51:1283-92.
- [27] Nabid A, Carrier N, Martin AG, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol* 2018;74(4):432-41.
- [28] Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-11.
- [29] Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28:33-7.
- [30] Roach M, Moughan J, Lawton CAF, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1504-15.
- [31] Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin. Oncol* 2007;25:5366-73.
- [32] <http://clinicaltrials.gov/NCT01368588>
- [33] <http://clinicaltrials.gov/NCT01952223>
- [34] Denham JW, Joseph D, Lamb DS, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1076-89.
- [35] Bolla M, Maingon P, Carrie C, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk

- Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol* 2016;34(15):1748-56.
- [36] Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:320-7.
- [37] Ito K, Suzuki K, Yamanaka H. Oncological outcomes in patients with locally advanced prostate cancer treated with neoadjuvant endocrine and external beam radiation therapy followed by adjuvant continuous/intermittent endocrine therapy in an open-label, randomized, phase III trial. *Eur Urol Suppl* 2016;15:e677.
- [38] <http://clinicaltrials.gov>. NCT00967863
- [39] Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:11-8.
- [40] Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1172-8.
- [41] Wilson JM, Dearnaley DP, Syndikus I, et al. The Efficacy and Safety of Conventional and Hypofractionated High-Dose Radiation Therapy for Prostate Cancer in an Elderly Population: A Subgroup Analysis of the CHHiP Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(5):1179-89.
- [42] Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;(8):1061-9.
- [43] Morris WJ, Tyldesley S, Pai HH, et al. ASCENDE-RT: A multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy (EBRT-B) versus low-dose-rate brachytherapy (LDR-B) for men with unfavorable-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:suppl 7; abstr 3.
- [44] Wedde TB, Småstuen MC, Brabrand S, et al. Ten-year survival after High-Dose-Rate Brachytherapy combined with External Beam Radiation Therapy in high-risk prostate cancer: A comparison with the Norwegian SPCG-7 cohort. *Radiother Oncol* 2019;132:211-7.
- [45] Shore ND, Abrahamsson PA, Anderson J, et al. New considerations for ADT in advanced prostate cancer and the emerging role of GnRH antagonists. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16(1):7-15.
- [46] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
- [47] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
- [48] Fizazi K, Jones R, Oudard S, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that has progressed during or after docetaxel-based therapy: ELM-PC 5. *J Clin Oncol* 2015;33(7):723-31.
- [49] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408-18.
- [50] James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338-51.
- [51] <http://clinicaltrials.gov>. NCT02799706
- [52] <http://clinicaltrials.gov>. NCT01546987
- [53] <http://clinicaltrials.gov>. NCT02531516
- [54] <http://clinicaltrials.gov>. NCT02446444
- [55] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203-13.
- [56] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708-17.
- [57] Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(4):163.e7-13.
- [58] Ward JF, Slezak JM, Blute M, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751-6.
- [59] Roumiguié M, Beauval JB, Filleron T, et al. External validation of the Briganti nomogram to estimate the probability of specimen-confined disease in patients with high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2014;114(6b):E113-9.
- [60] Abdollah F, Sood A, Sammon JD, et al. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy: results from a multi-institutional study of 1100 patients. *Eur Urol* 2015;68(3):497-505.
- [61] Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol* 2018;26:1-8.
- [62] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956-62.
- [63] Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66(2):243-50.
- [64] Bolla M, van Poppel H, Tombal B, 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(9858):2018-27.
- [65] Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):747-56.
- [66] Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;376(5):417-42.
- [67] Pollack A, Karrison TG, Balogh Jr AG, 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(5):1605.
- [68] <http://clinicaltrials.gov>. NCT00860652
- [69] <http://clinicaltrials.gov>. NCT00667069
- [70] <http://clinicaltrials.gov>. NCT00541047
- [71] <http://clinicaltrials.gov>. NCT00949962
- [72] <http://clinicaltrials.gov>. NCT01272050
- [73] <http://clinicaltrials.gov>. NCT01411345
- [74] Zhao SG, Chang SL, Spratt DE, et al. Development and validation of a 24-gene predictor of response to postoperative radiotherapy in prostate cancer: a matched, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1612-20.
- [75] Dalela D, Santiago-Jiménez M, Yousefi K, et al. Genomic Classifier Augments the Role of Pathological Features in Identifying Optimal Candidates for Adjuvant Radiation Therapy in Patients With Prostate Cancer: Development and Internal Validation of a Multivariable Prognostic Model. *J Clin Oncol* 2017;35(18):1982-90.

- [76] Gore JL, du Plessis M, Santiago-Jiménez M, et al. Decipher test impacts decision making among patients considering adjuvant and salvage treatment after radical prostatectomy: Interim results from the Multicenter Prospective PRO-IMPACT study. *Cancer* 2017;123(15):2850-9.
- [77] Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD006019.
- [78] Sayyid RK, Evans A, Hersey K, et al. A phase II, randomized, open-label study of neoadjuvant degarelix versus LHRH agonist in pro-state cancer patients prior to radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2017;23:1974-80.
- [79] Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-9.
- [80] <http://clinicaltrials.gov>. NCT01753297
- [81] <http://clinicaltrials.gov>. NCT01442246
- [82] 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.
- [83] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
- [84] Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:787-94.
- [85] Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, et al. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:672-8.
- [86] Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1159-68.
- [87] James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77.
- [88] Kellokumpu-Lehtinen P, Hjälm-Eriksson M, Astrom L, et al. A randomized phase III trial between adjuvant docetaxel and surveillance after radical radiotherapy for intermediate and high risk prostate cancer: Results of SPCG-13trial. *J Clin Oncol* 2018;36(suppl):abstr 5000.
- [89] Schweizer MT, Huang P, Kattan MW, et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. *Cancer* 2013;119(20):3610-8.
- [90] Ahlgren GM, Flodgren P, Tammela TLJ, et al. Results from the Prospective Randomised, Open-label Phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 Trial. *Eur Urol* 2018;73(6):870-6.
- [91] <http://clinicaltrials.gov>. NCT00430183
- [92] <http://clinicaltrials.gov>. NCT03070886