

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Thèse 2018 – 146

Carcinose péritonéale et cancer de la prostate :
Histoire naturelle et impact du site métastatique sur la survie des patients

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 09 OCTOBRE 2018

Par **MME NADOUA BELLAR-CHARIDINE**

Sous la direction du **PROFESSEUR KARIM FIZAZI**, Chef du service GARD à l'institut
Gustave Roussy, oncologue médical. **Directeur de thèse, membre d'honneur du jury.**

TABLE DES MATIERES

I.	<u>Membres du Jury et dédicaces</u>	page 2
II.	<u>Remerciements</u>	page 8
III.	<u>Abréviations</u>	page 10
IV.	<u>Introduction et contexte</u>	page 11
V.	<u>Article scientifique et sa bibliographie</u>	page 12
VI.	<u>Résultats complémentaires non soumis</u>	page 33
VII.	<u>Discussion</u>	page 34
VIII.	<u>Bibliographie du travail de thèse</u>	page 37

MEMBRES DU JURY :

- 1) Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT *Président du jury*
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service d'Oncologie médicale
CHU d'AMIENS

- 2) Monsieur le Professeur Karim FIZAZI *Membre d'honneur et Directeur de thèse*
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service d'oncologie médicale
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY et Université Paris Sud

- 3) Monsieur le Professeur Bernard DESABLENS
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Hématologie - Transfusion
Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire
CHU d'AMIENS

- 4) Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Cancérologie, radiothérapie) Oncopole
CHU d'AMIENS

- 5) Monsieur le Professeur Fabien SAINT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef de Service « Urologie-Transplantation »
Pôle "México-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et
endocrinologie" (D.R.I.M.E)

À Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Président du jury

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale

CHU d'AMIENS

Vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury.

Merci pour votre confiance tout au long de l'internat, ainsi que le savoir et la passion de l'oncologie que vous m'avez transmise. Finalement j'ai fait le bon choix et vous y avez contribué.

Vous êtes un excellent Professeur et je suis heureuse d'avoir croisé votre chemin.

Recevez pour cela mon profond respect et sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Karim FIZAZI
Membre d'honneur et Directeur de thèse
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service d'oncologie médicale
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ma thèse et d'être présent ce jour en tant que membre d'honneur de mon jury.

Merci pour votre présence et votre bienveillance qui m'ont aidé à surmonter les difficultés et à ne pas baisser les bras. Votre présence dans mon parcours est une bénédiction. Vous êtes un Professeur exceptionnel et un parent de cœur pour moi.

Acceptez pour cela mon amitié, ma gratitude, mon profond respect ainsi que ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Bernard DESABLENS
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Hématologie - Transfusion
Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire
CHU d'AMIENS

Vous m'avez fait l'honneur votre présence dans ce jury de thèse et je vous en remercie.

Je profite de cette thèse pour vous remercier tard de votre bienveillance à l'égard de mon père que vous avez soigné. Je tenterai de donner aux patients la même attention et humanité dont mon père à bénéficier de votre part. L'hématologie est une science complexe et maintenant que je partage avec vous ce savoir, je sais que vous avez fait, il y a 13 ans, le meilleur pour lui.

Recevez pour cela mon profond respect et sincère reconnaissance

À Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Cancérologie, radiothérapie) Oncopole
CHU d'AMIENS

Vous m'avez fait l'honneur votre présence dans ce jury de thèse et je vous en remercie. Je profite de cette thèse pour vous remercier de votre pédagogie et du savoir que vous m'avez transmis. Je me souviens du premier jour de mon internat et de vos conseils bienveillants. Ces années d'internat n'auraient pas la même saveur sans votre présence dans mon cursus.

Recevez pour cela mon profond respect et sincère gratitude.

À Monsieur le Professeur Fabien SAINT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef de Service « Urologie-Transplantation »
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et
endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Vous m'avez fait l'honneur votre présence dans ce jury de thèse et je vous en remercie. Externe, j'adorais l'urologie et mon passage dans votre service à été une expérience inoubliable. Voilà que 8 ans après, le fruit de mon travail est dans la continuité de ce stage qui m'a beaucoup appris. Cette thèse d'oncologie urologique vient rapprocher ces 2 spécialités magnifiques et passionnantes.

Recevez pour cela mon profond respect et sincère gratitude.

Remerciements

À toi qui m'as toujours protégé et aidé dans les difficultés. Amine.

À Majid mon amour éternel qui m'a donné un fils magnifique Nassim qui nous comble de bonheur. Tu es le meilleur choix que j'ai fait de ma vie et chaque jour de plus ensemble est un don inestimable. La folie de mon cœur s'épanche dans la pureté du tien.

À ma mère, qui m'a porté et m'a ouvert les portes. Tu as toujours eu le mot *en décalage* pour me reconforter et je suis heureuse de te rendre fière aujourd'hui. Tu es un exemple de courage et de persévérance.

À ma sœur, Nadia avec qui j'ai partagé ces années d'études de médecine. Tu es pour moi une femme exceptionnelle, un médecin bienveillant et une sœur aimante. Ta force, ton courage et ta sensibilité sont tes atouts dans ce monde. Tu es dans mon cœur à jamais.

À ma sœur Nesrine, merci de ton soutien et de ton aide précieuse et à ma MIMI jolie mon rayon de soleil. Vous êtes dans mon cœur à jamais.

À Karim, mon professeur et directeur de thèse. Merci de m'avoir transmis tout ce savoir. Avoir travaillé avec vous a été un privilège que vous m'avez accordé. Je vous suis éternellement reconnaissante et mon respect pour vous n'a d'égal que mon affection envers vous.

À Soumaya, ma sœur de cœur, mon amie sincère. Toujours là même si on n'est pas là...

À Sara F, la vie avance et nous rapproche. Que de points communs et que de différences qui font la beauté de notre rencontre. Félicitation pour ta thèse que nous avons choisi de passer le même jour (on a rendu fous Christine P et Karim F !! on s'excuse ! et on vous remercie). Tu seras une oncologue humaine et pleine de joie. Ce jour je lève mon T 411 à ta santé !

À toute ma famille, Nizar et Echrak et votre merveilleux TOUMA. A ma tante Mina et ses enfants qui sont devenus notre famille.

À Diana, ma collègue et amie. J'ai apprécié ta douceur, ta discrétion et ta bienveillance.

À Cyril, merci pour ton aide pour la partie statistique. Quelle merveilleuse rencontre. Ta patience et ta gentillesse m'ont beaucoup aidé. Au plaisir d'assister, bientôt à ta thèse.

À Julia Arfi – Rouche, toujours souriante et disponible. Une super radiologue super nana super maman ! un exemple

À Benjamin Besse, d'une patience et d'une humanité remarquable. Recevez toute mon amitié et mon respect.

À Pernelle, toujours disponible prête à rendre service ! Je comprends pourquoi les amies de mes amies sont tes amies lol. merci encore

À Mohamad, avec qui j'ai traversé mon chemin de galères ce qui nous lie à jamais ! et oui ...tu ne peux pas te débarrasser de moi !!

À Sarah Hassan, un petit bout de femme médecin multivitaminé que je suis heureuse d'avoir rencontré.

À Sultane, courageuse et brillante. Je viendrais applaudir ta thèse bientôt.

À tous mes Co-internes du GARD !! Claire, Arthur, Elena, Fred et Clemence qui m'ont fait passer le meilleur semestre de mon internat. Nous aurons des histoires à raconter à Nassim, Adrien et Rosie ! A Emeline, à l'écoute, qui m'a réconcilié avec les CCA !

À l'équipe des ARC comité urologie, Mina, Ines, Galina que j'ai embêté avec mes allers retours et mes journées aux archives. Elles ont toujours été disponibles et je les remercie.

À tous mes co-internes, Aline, Mony, Aurélie, Juju, et ceux que j'oublie...

Au St Q Squad Khadija et Fatima, Riadh, Jamal, Arnaud de belles personnes...Derniers souvenirs en tant qu'interne...

À tous les médecins qui ont participé à ma formation, Pr Fizazi, Pr Chauffert, Pr Besse, Dr Albiges, Dr Leary, Dr Colomba, Dr Bacciarello, Dr Loriot, Dr Pautier, Dr Escudier, Dr Lavaud, Dr Garidi, Dr Chehimi, Dr Dris

À tous les médecins avec qui on s'est bien marré Dr Dris Alcatel, Dr Boulanouar de la descendance Boulanouar, Dr Coppin, Dr Ould le philisophe, Dr Chehimi, Dr Belkhir

À tout le personnel du service C10 d'oncologie-hématologie de Saint-Quentin avec qui j'ai passé des moments agréables tout au long de mon internat, vous avez toujours su me faire oublier la distance de mes proches avec vos sourires. À Paola, la meilleure !

À tous mes amis de facultés, Antoine, Romain, Jeremie, Matthieu, M-Aude...et à tous nos souvenirs passés et à ces jolies années

A la vie....

III Abréviations

PEC : carcinose péritonéale

95%CI : Intervalle de confiance à 95%

PFS : Progression free survival

OS : Overall survival

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progresion

JAR : Radiologue Senior Expert

LN : Lymph node

GG : Ganglion / Ganglionnaire

MRI : IRM Imagerie par resonance magnétique

T Taille de la tumeur au diagnostic selon la classification TNM 2010

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale selon la classification TNM 2010

N1 : présence de métastase ganglionnaire régionale selon la classification TNM 2010

M0 : Absence de métastases à distance selon la classification TNM 2010

M1 : Présence de métastatses à distance selon la classification TNM 2010

IV. Introduction et contexte

Le cancer de la prostate métastatique est un cancer dont l'histoire naturelle a été décrite de longue date. Le passage de la phase d'hormono-sensibilité à la phase de résistance à la castration peut être plus ou moins rapide selon la charge tumorale : le plus souvent plusieurs années, voire plusieurs décennies dans les formes localisées ou les rechutes biologiques isolées, mais seulement 1 an environ chez les patients présentant des métastases.

La localisation des atteintes secondaires concerne essentiellement les sites ganglionnaires ou osseux, les lésions viscérales étant plus rares. Parmi celles-ci, les métastases hépatiques sont associées à un pronostic particulièrement défavorable alors que le pronostic des métastases pulmonaires rejoint celui des métastases osseuses. En revanche, d'autres localisations sont plus insidieuses, moins fréquentes ou tout simplement moins décrites.

La dernière décennie a été riche en avancées majeures pour la compréhension et surtout le traitement des cancers de la prostate avancés^{1,2,3}. L'avènement des hormonothérapies de seconde génération et le repositionnement des taxanes chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique hormonosensible ont été capitales. A l'ère de la biologie moléculaire et de la génomique, les grands changements de prise en charge dans le cancer de prostate se sont faits en partie à contrecourant du reste de la cancérologie puisqu'ils se sont fondés sur des critères exclusivement cliniques, sans stratification sur un biomarqueur. Différentes études ont porté sur les patients hormono-naïfs métastatiques et ceux résistants à la castration afin d'affiner le traitement, en fonction de leur charge tumorale et du caractère symptomatique ou non des lésions^{4,5,6}.

A ce jour, il n'y a à notre connaissance aucune série de patients décrivant la prévalence de la carcinose péritonéale dans le cancer de la prostate de façon claire. L'analyse de la littérature retrouve quelques séries de patients où l'atteinte péritonéale a été rapportée^{7,8} mais non étudiée spécifiquement. Pour ce qui est de l'impact des sites métastatiques sur la survie globale des cancers de la prostate, l'impact des carcinoses péritonéales n'est pas connu.

Le but de ce travail était de caractériser une atteinte secondaire peu décrite dans le cancer de la prostate : la carcinose péritonéale. Nous avons d'abord évalué sa prévalence. Puis, nous avons évalué la survie (globale et sans progression) des patients atteints de carcinose péritonéale d'un cancer de la prostate.

V. Article scientifique

Title : Peritoneal carcinomatosis in men with metastatic prostate cancer : natural history and impact on survival

Auteurs : Nadoua Bellar^a, Julia Arfi-Rouche^a, Pernelle Lavaud^a, Cyril Cosse^b, Mohamad Chehimi^c, Giulia Baciarello^a, Laurence Albiges^a, Yohann Lorient^a, Christophe Massard^a, Pierre Blanchard^d, Alberto Bossi^d, Karim Fizazi^f.

a Department of Cancer Medicine, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France

b University Paris Descartes, 12 Rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris, France

c Department of oncology medicine, Centre hospitalier, 1 avenue Michel de l'hospital, 20100 Saint Quentin, France

d Department of Radiation Oncology, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France

e Department of Cancer Medicine, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France and University of Paris Sud

Corresponding author :

Prof. Karim Fizazi, Department of Cancer Medicine, Institut Gustave Roussy, University of Paris Sud, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France ; Tel : +33 1 42 11 43 17; E-mail: karim.fizazi@gustaveroussy.fr

□

❖ **Abstract**

Purpose : The purpose of this study was to characterise peritoneal carcinomatosis, a poorly described metastatic site of prostate cancer.

Material and methods : This retrospective study focused on 294 patients with metastatic prostate cancer, of whom 285 had available data. All patients were prospectively included in phase 3 trials in the castration-sensitive (n=93), castration-resistant, docetaxel-naïve (n=115), and castration-resistant, docetaxel pretreated (n=86) settings. All imaging were retrospectively reviewed by a senior radiologist (JAR) and sites were classified as follows : lymph node metastases with no other sites (LN), bone disease with or without lymph node metastases (BONE), lung metastases with or without other sites but no liver metastases (LUNG), presence of liver metastases (LIVER), presence of peritoneal carcinomatosis but no liver metastases (PEC). Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were assessed using the Kaplan-Meier method.

Results : The prevalence of PEC was 9.47% [95%CI : 6.06–12.87%], (n=27/285). This prevalence increased in more advanced stages : 3/285 (1 %) in the castration-sensitive, 21/285 (7.3%) in the castration-resistant docetaxel-naïve or docetaxel-pretreated patients. Overall, PEC ranked fourth amongst metastatic sites from prostate cancer, after bone, lymph node, and liver.

Median OS by site was as follows : LIVER 5.08 years [95%CI :4.85 – 5.30], BONE 9.5 years [95%CI : 9.44 – 9.55], LUNG 9.7 years [95%CI : 9.01-10.48], PCE 9.83 years IC [95%CI : 9.39-10.27] and LN 14.83 years [95%CI: 13.55 – 16.1].

Median PFS by site was as follows : LIVER 1.08 years [95%CI : 0.85-1.82], LUNG 1.66 years [95%CI: 1.17-2.15], PEC 2.08 years [95%CI: 1.5-2.65], BONE 2.08 years [95%CI: 1.65-2.50] , LN 5.08 years [95%CI: 2.97-6.96].

Conclusion : Peritoneal carcinomatosis is the fourth most frequent site of metastases from prostate cancer. The anatomic site of metastases predicts outcomes : favourable group (men with lymph node only metastases), intermediate group (either bone, lung or peritoneal carcinomatosis), poor-risk group (liver metastases).

□

❖ **Introduction**

Many major progresses for treating advanced prostate cancer have occurred since 2010. The advent of next-generation androgen receptor axis targeted agents, taxanes, and bone targeted agents^{1,2,3}, and their use in earlier stages of the disease have been associated with improved outcomes, including overall survival. Unlike many other cancers, decision making in advanced prostate cancer is still mostly based on clinical parameters (eg disease extent, performance status, presence of symptoms), not biomarkers predicting for drug activity. This is clearly imperfect though, and for instance debate arises as to whether docetaxel is appropriate or not in men with de novo disseminated disease and nodal metastases only or oligo-bone metastases.

Most men (up to more than 90% of those participating to trials in the post-docetaxel setting) with metastatic prostate cancer have bone disease, which is associated with significant morbidity. On the other hand, men with lymph node only metastases have typically more indolent disease, while those with liver metastases have a much worse outcome⁴. Peritoneal carcinomatosis has been reported in autopsy series of men dying from prostate cancer^{5,6} but it has rarely been associated with symptoms (similar to lymph node metastases) and its natural history and associated prognosis has not been studied to our knowledge.

In this study, we used our database of men with metastatic prostate cancer included in large phase 3 trials in three clinical situations (castration-sensitive, castration-resistant with and without previous docetaxel) to better understand the incidence and the clinical implications of peritoneal carcinomatosis.

❖ **Patients and Methods**

We carried out a retrospective study in patients with metastatic prostate cancer participating to several phase III trials at Gustave Roussy : two studies including patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (GETUG-15¹ and PEACE1) and five studies including patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-302⁷, ELM-PC-04⁸, and PREVAIL⁹, AFFIRM¹⁰ and COU-301¹¹).

Detailed information on demographic, clinical, biological and radiologic data were retrieved. We have collected data for each patients from medical files as date of birth, date of last

□ observation or follow up, date of death, date of initial diagnostic, date of metastatic diagnostic, initial PSA, delay before resistant castration phase, initial sites of metastases as bone, lymph node, lung, liver, other, and peritoneal carcinomatosis and to finish, we reported the evolution of those localisations (yes/no).

o Study evaluation/outcomes

We chose 4 major sites of metastases from prostate cancer and PEC. Imaging were retrospectively reviewed by a senior radiologist (JAR) and sites were classified in 5 groups as follows (Table 1)

Table 1. Classification by site of Metastases in 5 metastatic groups					
Metastatic Site	LN Metastase	Liver Metastase	Bone Metastase	Lung Metastase	Metastatic grouping
Ln	+	-	-	-	LN
Bone	+ / -	-	+	-	BONE
Lung	+ / -	-	+ / -	+	LUNG
Liver	+ / -	+	+ / -	+ / -	LIVER
PEC	+/-	-	+/-	+/-	PEC

+ : presence of metastases - : absence of metastases

LN : lymph nodes, PEC : Peritoneal carcinomatosis

□

Imaging review was performed in the initial body scan at metastatic diagnosis and in the last body scan before the death of the patient. For each patient, our JAR performed a re-reading of the first thoraco-abdominal pelvic scan with injection to note whether there was peritoneal carcinomatosis at metastatic diagnosis or not. Similarly, the last thoracic and abdominopelvic scan of the patient before death was also reviewed to see if peritoneal carcinomatosis was absent or appeared before the patient's death. In case of no body scan available, abdomino-pelvic MRI was allowed.

Several outcomes were studied. First, we studied prevalence of 5 major's metastatic sites. Then we studied prevalence of PEC according to castration-sensitive or castration-resistant stage. Finally, we studied progression free survival (PFS) and overall survival (OS) according to metastatic sites group.

The OS was the time between prostate cancer pathological diagnosis and the date of death. To make sure that initial stage at diagnostic wasn't interfering as a bias in our results, we performed complementary statistical analysis for each prognostic group by separating initial M0 patients at diagnostic and initial M1 patients at diagnostic.

The PFS was the time from the start of hormonal castration (anti androgen deprivation therapy or orchidectomy) to the resistance to castration as definite in each study. When the data wasn't available in the studies, the resistance to castration was notified as follows: Castrate serum levels of testosterone (testosterone <50 ng/dl or <1.7 nmol/l) and three consecutive rises of PSA despite consecutive hormonal manipulations, 1 week apart, resulting in two 50% increases over the nadir or progression of osseous lesions (progression or appearance of two or more lesions on bone scan or soft tissue lesions using response evaluation criteria in solid tumours (RECIST) and with nodes >2 cm in diameter).

o Statistical analysis

Quantitative continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation (SD) or as median (range) in case of non-Gaussian distribution. Qualitative variables are expressed as number (n) and percentage (%). Univariate analyses were based on a Mann-Whitney test (for quantitative variables) and Fisher's test (for qualitative variables) because of the distribution of data.

Survival data like overall survival OS and progression free survival PFS were presented as Kaplan-Meier curves showing the patients at risk. The Kaplan-Meier method was used to evaluate the probability of survival, and groups were compared in a log rank test.

To identify predictors of OS, a multivariate analysis with a Cox proportional hazards model and a backward conditional method was applied. The results were presented as a hazard ratio (HR) [95% confidence interval (CI)].

To identify predictors of PEC, a multivariate analysis with a logistic regression model and a backward conditional method was applied. The results were presented as odd ratio (OR) [95% confidence interval (CI)].

For both predictors' identification's models (OS and PC), variables with a p value ≤ 0.15 in a univariate analysis were included in a multivariate analysis. Only variables with a p value ≤ 0.05 were retained in the multivariate analysis.

The results of this series were presented according to the STROBE guidelines. P values ≤ 0.05 were considered to be statistically significant. Statistical analysis was performed using PASW software version 22 (SPSS Inc., Chicago, Ill).

❖ **Results :**

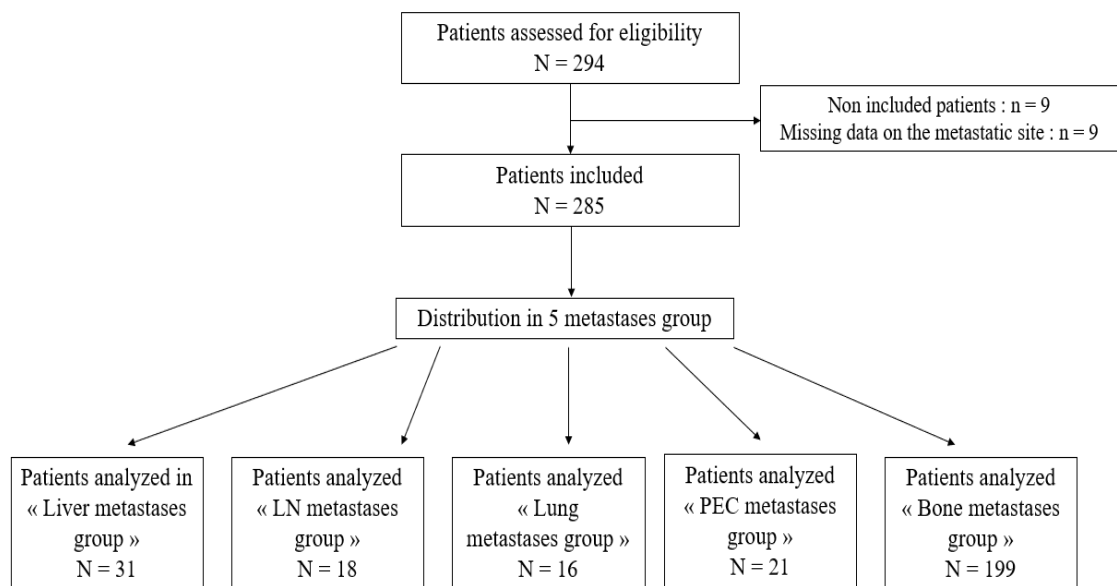
Data from 285 patients were obtained : 93 patients from studies assessing patients in castration-sensitive setting (GETUG-15¹ and PEACE-1 trials), 115 patients from studies assessing patients in castration-resistant docetaxel-naïve setting (COU-302⁷, ELMPC-04⁸ and PREVAIL⁹ trials) and 86 patients from studies assessing patients in castration-resistant docetaxel pretreated setting (AFFIRM¹⁰ and COU-301¹¹).

○ Distribution of metastatic sites :

Prevalence of metastatic sites for 285 patients was calculated. At first rank, we found bone metastases 91.57% [95%CI : 86.42-96.61] (n= 261), followed by lymph node metastases 67.71% [95%CI : 63.68 - 71.70] (n= 193), liver metastases 10.87% [95%CI : 9.07- 12.66] (n= 31), **PEC metastases 9.47% [95%CI: 6,06 - 12,87%] (n= 27)**, and finally lung metastases 8.77% [95%CI: 7.75-9.74] (n= 25).

○ Distribution of 5 pronostics groups :

Table 2 : Flow chart



The results show that 199 patients belonged to the BONE group, 21 to the PEC group, 31 to the LIVER group, 18 to the LN group and 16 to the lung group.

○ Patients description :

Table 3 : Patients characteristics and distribution by metastatic prognostic group

	Liver (n = 31)	Lymph nodes (n = 18)	Lung (n = 16)	PEC (n = 21)	Bone (n = 199)	Total (n = 285)
Age at diagnostic, mean \pm SD, year	69.9 \pm 4.9	62.9 \pm 9.9	58.1 \pm 6.6	62.3 \pm 6.9	63.6 \pm 7.8	62.9 \pm 7.8
TNM classification at diagnosis						
Tumor (T) category, n (%)						
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2.0)	4 (1.4)
2	7 (28)	3 (16.7)	1 (6.3)	3 (11.1)	34 (17.1)	48 (13.3)
3	13 (52)	11 (61.1)	8 (50)	20 (74.1)	112 (56.3)	164 (57.5)
4	0 (0)	1 (5.6)	1 (6.3)	1 (3.7)	7 (3.5)	10 (3.5)
X	5 (20)	3 (16.7)	6 (37.5)	3 (11.1)	42 (21.1)	59 (20.7)
Node (N) category, n (%)						
0	3 (12)	5 (27.8)	6 (37.5)	8 (29.6)	75 (37.7)	97 (34)
1	8 (32)	8 (44.4)	3 (18.8)	9 (33.3)	54 (27.1)	82 (28.8)
x	24 (56)	5 (27.8)	7 (43.8)	10(37)	70(35.1)	106(37.2)

Metastatic(M) category,n (%)						
0	8 (32)	8 (44.4)	9 (56.3)	14 (51.9)	92 (46.2)	131 (45.9)
1	16 (64)	8 (44.4)	5 (31.1)	8 (29.6)	80 (40.2)	117 (41.1)
x	1(4)	2 (11.1)	2(12.6)	5(18.5)	27 (13.6)	37(13)
Gleason score at diagnosis, median (range)	8 (6 – 10)	8 (6 – 9)	7 (6 – 10)	7 (6 – 9)	8 (4 – 10)	8 (4 – 10)
PSA at diagnosis, mean ± SD, ng/mL	1620 ± 55	173 ± 45	116 ± 33	461 ± 26	631 ± 28	739 ± 30
D'AMICO* score, n (%)						
High risk	4 (16)	5 (27.8)	9 (56.3)	9 (33.3)	58 (29.1)	85 (29.8)
Intermediate risk	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	6 (3.0)	8 (2.8)
Low risk	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (0.7)
Missing data	3 (12)	2 (11.1)	0 (0)	4 (14.8)	27 (13.6)	36 (12.6)
Initial radiotherapy, n (%)	11 (44)	11 (61.1)	10 (62.5)	15 (55.6)	101 (50.7)	148 (51.9)
Initial surgery, n (%)	9 (36)	5 (27.8)	6 (37.5)	7 (25.9)	53 (26.6)	80 (28.1)
Prostatectomy	5 (20)	4 (22.2)	3 (18.8)	4 (14.8)	42 (21.1)	58 (20.4)
Pelvic Lymphadenectomy	3 (12)	1 (5.6)	3 (18.8)	3 (11.1)	9 (4.5)	19 (6.7)
Prostatectomy with PL	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	3 (1.1)

PEC : Peritoneal Carcinomatosis PL : Pelvic Lymphadenectomy

*Prognosis according to d'Amico classification was evaluated for patients with initially M0 initial disease (n = 131) patients

- Prevalence of PEC according to castration-sensitive or castration resistant stage :

We reported 3 PEC at the hormone-sensitive stage (1 %) and 21 PEC (7.3%) at the castration-resistant stage of prostate cancer (Table 4). For 3 peritoneal carcinomatosis ; we didn't know if PEC appeared at hormone-sensitive or castration resistant stage.

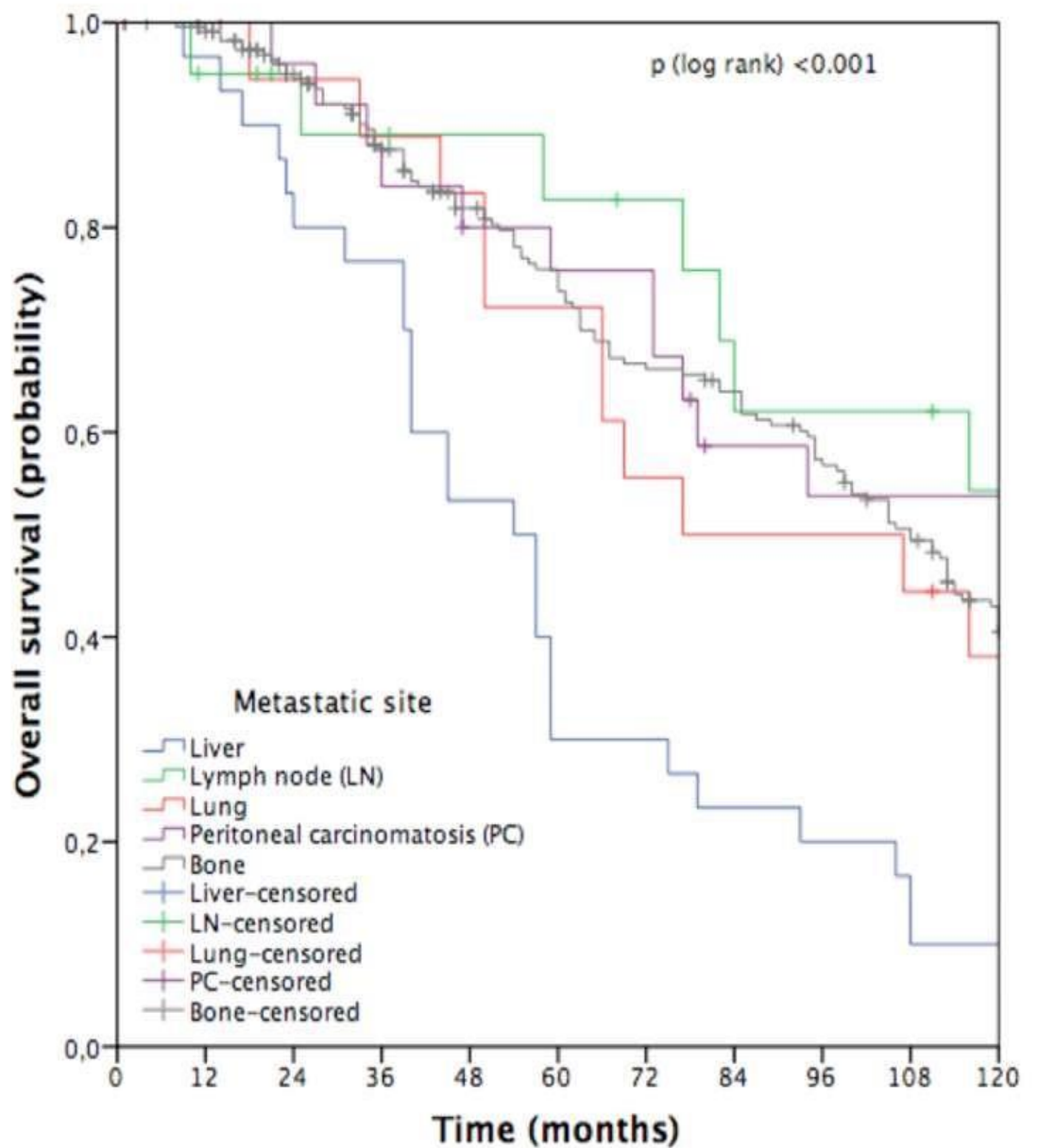
Table 4 : Patients carcinomatosis according to disease phase (castration sensitive and castration-resistant setting)

	Castrationsensitive prostate cancer	Castration resistant prostate cancer	Unknown phase of disease	P value
Peritoneal Carcinomatosis (%)	3/285 (1%)	21/285 (7.3%)	3/285(1%)	0.15

○ Impact of metastatic site

- Figure 1 presents the Kaplan-Meier survival curves by the site of metastases.

Figure 1 : Overall survival (OS) by metastatic site :



The median duration of OS by site of metastases is presented in Table 5.

Table 5 : Overall survival according to metastatic site

	Liver (n = 31)	LN (n = 18)	Lung (n = 16)	PEC (n = 21)	Bone (n = 199)
OS, median \pm SD (range), year CI95%	5.08 \pm 0.58 (4.85 – 5.30)	14.83 \pm 2.75 (13.55 – 16.1)	9.75 \pm 1.5 (9.01 – 10.48)	9.83 \pm 0.81 (9.39 – 10.27)	9.5 \pm 0.41 (9.44 – 9.55)
OS: 1-year (%; \pm SD)	96.7 \pm 3.3	95 \pm 4.9	94.4 \pm 5.4	96 \pm 3.9	99.1 \pm 0.6
OS: 3-year (%; \pm SD)	76.7 \pm 7.7	89.1 \pm 7.3	88.9 \pm 7.4	84 \pm 7.3	87.6 \pm 2.3
OS: 5-year (% ; \pm SD)	30 \pm 8.4	82.7 \pm 9.2	72.2 \pm 10.6	75.8 \pm 8.6	73.7 \pm 3.1

Median OS were as follows : LIVER 5.08-year [95%CI : 4.85 – 5.30], BONE 9.5-year [95%CI : 9.44 – 9.55], LUNG 9.75-year [95%CI : 9.01-10.48], PCE 9.83-year [95%CI : 9.39-10.27] and LN 14.83-year [95%CI : 13.55 – 16.1]. The results were statistically significant with a $p < 0.001$. Those data show that the LIVER group was the worst one (poor-risk group), followed by BONE, LUNG, and PEC group (intermediate pronostic). LN node had the better median OS (favourable pronostic).

- The analysis of OS taking account the initial metastatic stage (M0 or M1) is shown in table 6.

Table 6 : Overall survival according to metastatic groups and by initial stage (M0 or M1) at prostate cancer diagnosis

	Liver ^P (n = 31)	Lymph node (n = 18)	Lung ^P (n = 16)	PEC (n = 21)	Bone ^P (n = 199)
Patients with de novo M1 cancer, median ± SD (range), year 95%CI	4.25 ± 0.16 ^P (3.91 – 4.58)	14.5 ± 0.41 (14 – 15)	8.75 ± 0.91 ^P (7.66 – 9.83)	9.5 ± 1.33 (8.16 – 9.75)	8.66 ± 0.5 ^P (7.66 – 9.58)
Patients with initially M0 cancers who subsequently developed metastases, median ± SD (range), year 95%CI	5.91 ± 0.08 ^P (5.58 – 6.08)	15.16 ± 0.41 (14.25 – 16.08)	9.91 ± 1.66 ^P (6.75 – 13.08)	9.91 ± 0.08 (8.33 – 10.66)	10.25 ± 0.25 ^P (9.75 – 10.66)

M0 : initial non-metastatic prostate cancer at diagnostic

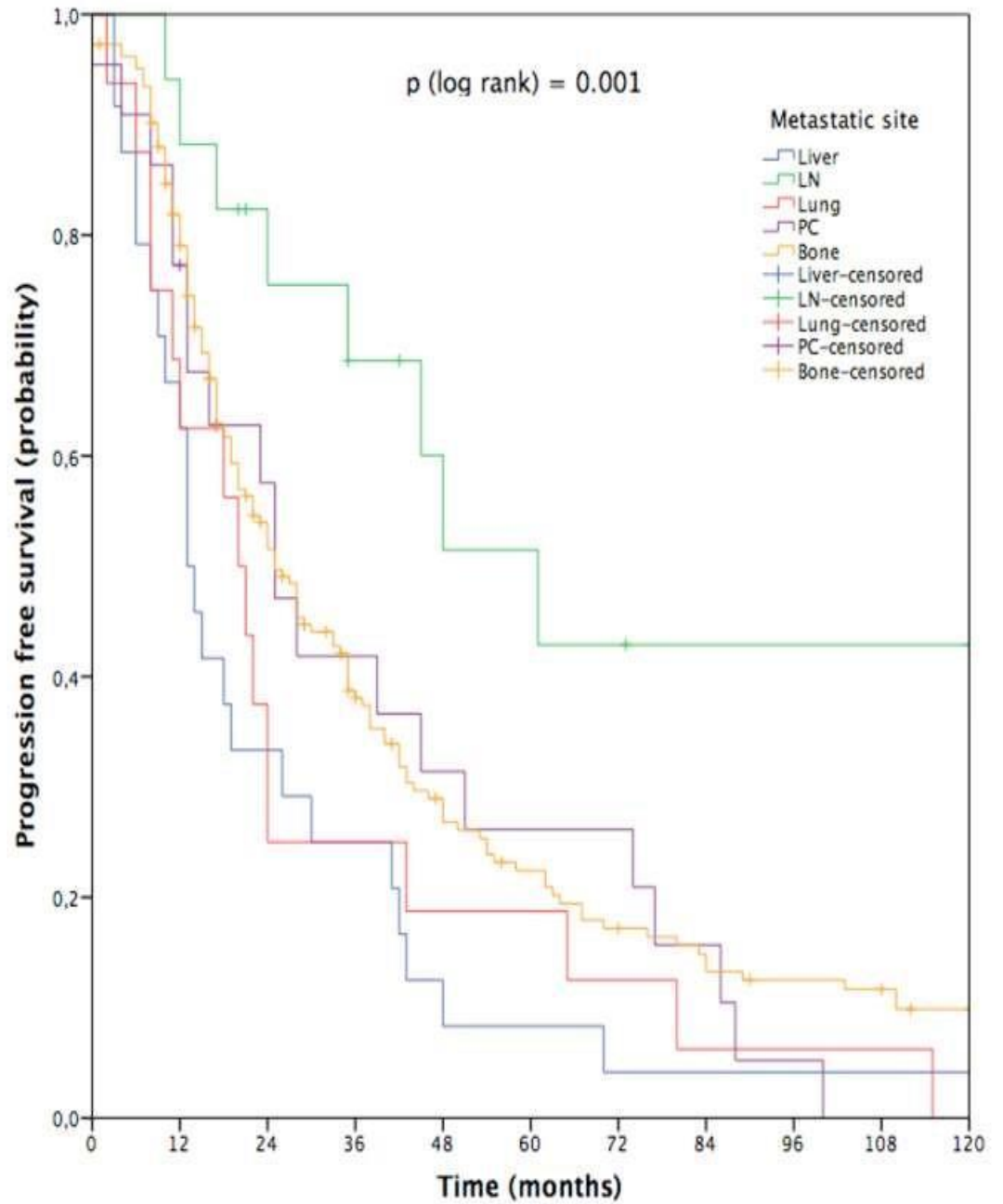
M1 : initial metastatic prostate cancer at diagnostic

^P : significative difference between M0 and M1: p <0.05

Outcome was generally better for men with originally M0 disease who subsequently developed metastases, as compared to those with de novo M1 disease. The influence of metastatic sites on outcome was similar regardless of initial status M0 or M1.

- Figure 2 presents the Kaplan-Meier curves by site of metastases for PFS.

Figure 2 : PFS according to metastatic prognosis group : Kaplan Meyer curves



The median PFS by site of metastases is presented in Table 7.

Table 7 : PFS according to metastatic prognosis group

	Liver (n=31)	LN (n=18)	Lung (n=16)	PEC (n=21)	Bone (n=199)
PFS, median \pm SD (range), year CI95%	1.08 \pm 0.12 (0.85 – 1.32)	5.08 \pm 1.08 (2.97 – 6.96)	1.66 \pm 0.25 (1.17 – 2.15)	2.08 \pm 0.29 (1.50 – 2.65)	2.08 \pm 0.20 (1.65 – 2.50)
PFS: 1-year (%; \pm SD)	62.5 \pm 9.9	88.2 \pm 7.8	62.5 \pm 12.1	77.3 \pm 8.9	79.1 \pm 3.0
PFS: 3-year (%; \pm SD)	25.0 \pm 8.8	68.6 \pm 11.7	25.0 \pm 10.8	41.9 \pm 11.0	38.1 \pm 3.8
PFS : 5-year (% ; \pm SD)	8.3 \pm 5.6	51.5 \pm 13.7	12.5 \pm 8.3	26.2 \pm 9.9	22.4 \pm 3.4

PFS was as follows : LIVER 1.08year [95%CI : 0.85-1.82], LUNG 1.66-year [95%CI: 1.17-2.15] PEC-2.08-year [95%CI: 1.5-2.65], BONE 2.08-year [95%CI: 1.65-2.50], LN 5.08-year [95%CI: 2.97-6.96]. The results were statistically significant with a $p < 0.001$. PEC ranked second among the PFS, with bone metastases group, just below LN group.

❖ Discussion

To our knowledge, there are currently few reported data on peritoneal carcinomatosis in patients with metastatic prostate cancer. This is the first study which reports prevalence and outcomes compared to other metastatic sites in a large cohort issue of prospective phase III trials.

The data reported here based on 285 men suggest that liver metastases had a worse prognosis than bone metastases, lung metastases or lymph node metastases in metastatic prostate cancer. This data is in line with the abundant literature on the subject^{4, 12-19}

In this study, PEC ranked fourth amongst metastatic sites from prostate cancer, after bone metastases, lymph node metastases and liver metastases.

PEC ranked second amongst OS, just below LN group. Statistical analysis was performed to see if there was a difference between the OS for M1 patients at diagnosis and the OS for M0 patients at diagnosis. The analysis showed that the results weren't impacted by initial metastatic stage at diagnosis for PEC group.

PEC ranked second among the PFS, with bone metastases group, just below LN group. This tells us that PEC as LN group had longer castrate sensitive phase compared to another metastatic group.

This work also gave us new data which was not previously available with any accuracy. Indeed, the prevalence of PEC in prostate cancer could be determined as well as its prevalence according to the stage of the prostate disease.

The prevalence of peritoneal carcinomatosis in our study is 9.47% : [95%CI: 6,06 - 12,87%]. We have no point of comparison since no publication to our knowledge has evaluated the prevalence clearly. However, there are some cases report where the prevalence was described^{5,6}. These series are based on autopsies performed on patients with prostate cancer, metastatic or otherwise. The study with most information is a series of 556 patients with metastatic prostate cancer, where a prevalence of 7%5 (38 peritoneal carcinomas out of 556 autopsies) was observed. This supports our results in terms of prevalence as we observed prevalence of 9.47%: [95%CI : 6,06 - 12,87%]. Our results also tells us that PEC is happening late in the natural history of prostate

cancer, at advanced phase of the disease. This metastatic site is definitely underestimated in daily clinical practice maybe due to the difficulty of the scanner diagnosis of peritoneal carcinomatosis, and the lack of robust data on the subject in literature.

Several studies have sought to determine the pathophysiology, including by performing autopsies on a large number of patients^{5,6}. However, as this localisation is currently poorly described, our study remains the only one, to our knowledge, that describes peritoneal carcinomatosis in prostate cancer with such a large sample size. In addition, patients received very good follow-up as they participated in large phase 3 studies. The collection of data, although retrospective, was still of quality as the patients were closely monitored during the clinical trials in which they had participated and during the follow-up. If patients were excluded from the initial studies, we continued the collection of data post protocol, because we had the data from the clinical, biological and radiological follow-up (non-protocol) from which they benefited within the framework of their pathology.

This work is therefore interesting because this metastatic site of prostate cancers is little known by oncologists and radiation therapists. It therefore provides information in terms of survival as well as in terms of prevalence to help with making therapeutic decisions for these patients. It can be said that liver metastases are the most serious in prostate cancer. Lymph node metastases are good prognosis. PEC, bone metastases and lung metastases are intermediate prognosis.

However, our results should be weighted as this is a retrospective study. A prospective study should be considered to corroborate this data. In addition, these patients were included in large phase 3¹⁻³ studies, suggesting patients were selected according to the inclusion and exclusion criteria of these studies.

We now have a lot of data that highlights the difference in survival between the different metastatic sites of prostate cancer, and we now know how important it is to separate patients in future studies. We also have guidelines^{20,21,22} and recommendations to offers clinicians expert guidance on the implementation of recent advances to improve patient outcome, and to help us decide for the best treatment for our patients.

❖ **References :**

1. Gravis G, Fizazi K, Joly F and al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Feb ;14(2) :149-58. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. Epub 2013 Jan 8
2. James ND, Sydes MR, Clarke NW and 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 Mar 19 ;387(10024) :1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. Epub 2015 Dec 21.
3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M and al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20 ;373(8) :737-46. doi : 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5.
4. Halabi S, Kelly WK, Ma H and al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 May 10 ; 34(14) :1652-9. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7270. Epub 2016 Mar 7.
5. Lamothe F, Kovi J, Heshmat MY and al. Dissemination of prostatic carcinoma: an autopsy study. *J Natl Med Assoc.* 1986 Nov ;78(11) :1083-6.
6. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U and al. Metastatic patterns of prostate cancer : an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.* 2000 May ;31(5) :578-83.
7. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS and al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10 ;368(2):138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096. Epub 2012 Dec 10.

8. Fizazi K, Jones R, Oudard S and 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 Mar 1 ;33(7):723-31. doi: 10.1200/JCO.2014.56.5119. Epub 2015 Jan 26.
9. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Oct 30 ;371(18) :1755-6. doi : 10.1056/NEJMc1410239. Gillessen S, Attard G, Beer TM and al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer : The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018 Feb ;73(2):178-211. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.002. Epub 2017 Jun 24.
10. Scher HI, Fizazi K, Saad F and al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27 ;367(13):1187-97. Epub 2012 Aug 15.
11. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26 ;364(21):1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618
12. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC and al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer : a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 1;13(21):6396-403.
13. Chi KN, Kheoh T, Ryan CJ and al. A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel. *Ann Oncol*. 2016 Mar ;27(3):454-60. doi: 10.1093/annonc/mdv594. Epub 2015 Dec 18.
14. Lortol Y, Fizazi K, de Bono JS and al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes

from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. *Cancer*. 2017 Jan 1 ;123(2):253-262. doi: 10.1002/cncr.30336. Epub 2016 Sep 20.

15. Kelly WK, Halabi S, Carducci MA and al. Liver metastases (LM) to predict for short overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients. *J Clin Oncol*. 2012 ;30(suppl; abstr 4655).
16. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW and al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1232-7.
17. Halabi S, Lin CY, Small EJ and al. Prognostic model predicting metastatic castration-resistant prostate cancer survival in men treated with second-line chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Nov 20 ;105(22):1729-37. doi: 10.1093/jnci/djt280. Epub 2013 Oct 17.
18. Pond GR, Sonpavde G, de Wit R and al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Jan ;65(1):3-6. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.024. Epub 2013 Oct 5.
19. Halabi S, Lin CY, Kelly WK and al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 1 ;32(7):671-7. doi: 10.1200/JCO.2013.52.3696. Epub 2014 Jan 21.
20. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K and al Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer : highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer*. 2014 Jun ;50(9):1617-27. doi: 10.1016/j.ejca.2014.03.010. Epub 2014 Apr 3.
21. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T and al. Prostate cancer : ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol*. 2013 May ;24(5):1141-62. doi: 10.1093/annonc/mds624. Epub 2013 Jan 9

22. Gillessen S, Attard G, Beer TM and al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer : The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol. 2018 Feb ;73(2):178-211. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.002. Epub 2017 Jun 24.

VI. Résultats complémentaires non soumis

Après avoir mis en évidence que la PEC apparaissait tard dans l'histoire naturelle de la maladie, nous avons cherché à savoir s'il existait des critères clinico biologiques prédictifs de survenue d'une carcinose péritonéale. Des facteurs comme l'âge, la classification TNM, le PSA initial et le Gleason initial ont été étudiés. Le fait d'avoir eu une radiothérapie initiale au stade localisé ou une chirurgie initiale a également été pris en compte.

Une analyse en univariée a été effectuée. Si celle-ci identifiait des facteurs pronostiques, une analyse multivariée était alors réalisée.

	Univariable		Multivariable	
	OR (CI95%)	P value	OR (CI95%)	P value
Age	0.98 (0.93 – 1.03)	0.35	-	-
Stade T	-	0.99	-	-
N	0.99 (0.63 – 1.55)	0.96	-	-
M	-	0.99	-	-
Serum PSA	-	0.99	-	-
Gleason score	0.92 (0.64 – 1.31)	0.63	-	-
Initial radiotherapy	1.61 (0.92 – 2.81)	0.09	1.61 (0.92 – 2.81)	0.09
Initial surgery	-	0.99	-	-

Aucune variable clinico-biologique pré-définie n'a été mise en évidence comme étant prédictive de survenue d'une carcinose péritonéale dans l'histoire de la maladie.

Des variables biologiques ont également été recueillies pour les 285 patients lors de la collecte des données (le taux d'hémoglobine, de LDH, de créatininémie, de phosphatases alcalines et l'albumine initiale). Malheureusement elles n'ont pu être obtenues que pour 66 patients et n'ont donc finalement pas été étudiées.

VII. Discussion

Dans cette étude rétrospective de 285 patients, nous avons pu observer que les lésions viscérales (hépatiques et pulmonaires dans une moindre mesure) étaient de moins bon pronostic que les lésions osseuses ou les atteintes ganglionnaires chez les hommes atteints de cancer de la prostate métastatique. Ces données vont dans le même sens que la littérature déjà abondante sur le sujet⁹⁻¹⁷. La plus importante reste celle de S. Halabi¹³ qui reprend 8820 patients inclus dans 9 études de phases 3. Elle est importante tant en nombre de patients inclus qu'en impact puisqu'il s'agit d'une méta-analyse. Les courbes de survies montrent des survies décroissantes comme suit : (LN>OS>PULMONAIRE>HEPATIQUE), ce que nous démontrons également. La différence est que nous avons inclus l'étude des patients atteints de Carcinose péritonéale et que la définition de la survie globale n'est pas la même (survie globale dès le diagnostic versus métastatique post DOCETAXEL).

Ce travail nous a également apporté de nouvelles données dont nous ne disposions pas antérieurement. En effet, la prévalence de la carcinose péritonéale dans le cancer de la prostate métastatique a pu être déterminée ainsi que sa prévalence en fonction du stade de sensibilité ou de résistance à la castration .

La prévalence de la carcinose péritonéale dans notre étude est de 9.47% [95%CI : 6,06 -12,87%], Nous n'avons pas beaucoup de points de comparaison puisqu'aucune publication à notre connaissance n'a rapporté la prévalence de la carcinose péritonéale de façon précise. Cependant, il existe quelques séries où la prévalence a pu être appréhendée^{7,8}. Ces séries sont issues d'autopsies réalisées sur des patients atteints de cancer de la prostate, métastatique ou non. La plus riche en informations est une série de 556 patients atteints de cancer de la prostate métastatique où une prévalence de 7 %5 (38 carcinoses péritonéales sur 556 autopsies) a été observée. Cela vient étayer nos résultats en termes de prévalence puisqu'elle est du même ordre. Cela nous montre que la prévalence est certainement sous-estimée dans la pratique quotidienne des cliniciens probablement à cause de la difficulté du diagnostic scannographique de la carcinose péritonéale, et de la rareté de la symptomatologie.

En ce qui concerne la survie globale, elle a été définie comme le délai entre la date de diagnostic initial et la date de décès. Il ne s'agit donc pas de la survie à la phase

métastatique mais de la survie globale, dès le diagnostic. De ce fait, les taux de survie sont bien plus longs que ce qui est décrit dans la littérature car ces dernières s'intéressent le plus souvent à la survie au stade métastatique. Les taux de survie globale médians exprimés en années (an) étaient les suivants pour chaque groupe pronostique étudié : HEPATIQUE 5.08 an : [95%CI : 4.85 – 5.30], OSSEUX 9.5 an : [95%CI: 9.44 – 9.55], PULMONAIRE 9.75 an : [95%CI:9.01-10.48], CARCINOSE PERITONEALE 9.83 an: [95%CI : 9.39-10.27] et ATTEINTE GANGLIONNAIRE EXCLUSIVE 14.83 an: [95%CI: 13.55–16.1]. La différence en survie était statistiquement significative avec un $p < 0.001$.

Ces résultats nous indiquent que les groupe pronostiques CARCINOSE PERITONEALE et ATTEINTE GANGLIONNAIRE EXCLUSIVE ont de meilleurs taux de survie globale que les groupes PULMONAIRE et OSSEUX. La survie des patients du groupe HEPATIQUE était de loin la moins bonne.

Entre 32% et 56.3 % des patients (selon les groupes) ne présentaient pas de métastases au diagnostic (stade M0 initial). Pour éviter que nos résultats soient biaisés par cela, nous avons analysé les patients de chaque groupe pronostique en fonction de leur statut M0 initial ou M1 initial (métastatique au diagnostic initial). Les résultats de cette analyse ont permis d'écarter ce biais pour notre groupe CARCINOSE PERITONEALE (PEC). L'impact du site metastatique sur la survie globale était le même quelque soit le statut M0 ou M1 initial. La survie globale du groupe pronostic PEC était la suivante : 9.5 an [95%CI : 8.16 – 9.75] pour les patients métastatiques de novo et de 9.91 : [CI95% :8.33 – 10.66] et la différence n'était pas significative.

En ce qui concerne la survie sans progression (PFS), les taux étaient les suivants pour chaque groupe étudié : HEPATIQUE 1.08 an : [95%CI : 0.85-1.82], PULMONAIRE 1.66 an : [95%CI : 1.17-2.15] CARCINOSE PERITONEALE 2.08 an : [95%CI : 1.5-2.65], OSSEUX 2.08 an : [95%CI : 1.65-2.50] et ATTEINTE GANGLIONNAIRE EXCLUSIVE : 5.08 an : [95%CI : 2.97-6.96]. La différence était statistiquement significative avec un $p < 0.001$.

Nos résultats sont cependant à pondérer car il s'agit d'une étude rétrospective. Il faudrait idéalement valider ces données sur une série prospective. De plus, il s'agit de

patients ayant participé dans des essais thérapeutiques de phase 3^{1, 18-22}, ce qui suggère des patients sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion de ces études. Plusieurs études réalisées ont apprécié la prévalence de cette atteinte à partir de séries autopsiques sur un grand nombre de patients^{4,5}. Cependant, notre étude reste la seule, à notre connaissance, dont l'objectif était de décrire la carcinose péritonéale dans le cancer de prostate à partir d'un nombre de patients aussi grand. De plus, les patients ont bénéficié d'un suivi excellent étant donné qu'ils ont participé à de grandes études de phase 3. Si certains patients avaient été exclus des études auxquels ils participaient, quelle qu'en soit la raison, nous avons pu poursuivre obtenir des données hors essai, car nous disposons des éléments du suivi clinique, biologique et radiologique dont ils bénéficiaient dans le cadre de leur pathologie, via le logiciel Winsimbad de l'Institut Gustave Roussy.

Schématiquement, on peut dire que les métastases hépatiques sont les plus graves chez les hommes atteints de cancer de la prostate (groupe de pronostic défavorable). La carcinose péritonéale, les atteintes osseuses, et pulmonaires ont un pronostic similaire et meilleur que celui des atteintes hépatiques (groupe de pronostic intermédiaire). Les atteintes ganglionnaires exclusives sont de meilleur pronostic (groupe de pronostic favorable).

VIII. Bibliographie du travail de thèse :

1. Gillessen S, Attard G, Beer TM and al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer : The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol. 2018 Feb ;73(2):178-211. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.002. Epub 2017 Jun 24.
2. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T and al. Prostate cancer : ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol. 2013 May ;24(5):1141-62. doi: 10.1093/annonc/mds624. Epub 2013 Jan 9.
3. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K and al Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer : highlights from a European Expert Consensus Panel. Eur J Cancer. 2014 Jun ;50(9):1617-27. doi : 10.1016/j.ejca.2014.03.010. Epub 2014 Apr 3.

4. Gravis G, Fizazi K, Joly F and al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Feb ;14(2) :149-58. doi : 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. Epub 2013 Jan 8
5. James ND, Sydes MR, Clarke NW and 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 Mar 19 ;387(10024) :1163-77. doi : 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. Epub 2015 Dec 21.
6. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M and al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20 ;373(8) :737-46. doi : 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5.
7. Lamothe F, Kovi J, Heshmat MY and al. Dissemination of prostatic carcinoma: an autopsy study. *J Natl Med Assoc.* 1986 Nov ;78(11) :1083-6.
8. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U and al. Metastatic patterns of prostate cancer : an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.* 2000 May ;31(5) :578-83.
9. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC and al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer : a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res.* 2007 Nov 1;13(21):6396-403.
10. Chi KN, Kheoh T, Ryan CJ and al. A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel. *Ann Oncol.* 2016 Mar ;27(3):454-60. doi: 10.1093/annonc/mdv594. Epub 2015 Dec 18.
11. Lortol Y, Fizazi K, de Bono JS and al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. *Cancer.* 2017 Jan 1 ;123(2):253-262. doi: 10.1002/cncr.30336. Epub 2016 Sep 20.
12. Kelly WK, Halabi S, Carducci MA and al. Liver metastases (LM) to predict for short overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients. *J Clin Oncol.* 2012 ;30(suppl; abstr 4655).
13. Halabi S, Kelly WK, Ma H and al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer.

- J Clin Oncol. 2016 May 10 ; 34(14) :1652-9. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7270. Epub 2016 Mar 7.
14. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW and al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2003 Apr 1;21(7):1232-7.
 15. Halabi S, Lin CY, Small EJ and al. Prognostic model predicting metastatic castration-resistant prostate cancer survival in men treated with second-line chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2013 Nov 20 ;105(22):1729-37. doi: 10.1093/jnci/djt280. Epub 2013 Oct 17.
 16. Pond GR, Sonpavde G, de Wit R and al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2014 Jan ;65(1):3-6. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.024. Epub 2013 Oct 5.
 17. Halabi S, Lin CY, Kelly WK and al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2014 Mar 1 ;32(7):671-7. doi: 10.1200/JCO.2013.52.3696. Epub 2014 Jan 21.
 18. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS and al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013 Jan 10 ;368(2):138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096. Epub 2012 Dec 10.
 19. Fizazi K, Jones R, Oudard S and 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 Mar 1 ;33(7):723-31. doi: 10.1200/JCO.2014.56.5119. Epub 2015 Jan 26.
 20. Scher HI, Fizazi K, Saad F and al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27 ;367(13):1187-97. Epub 2012 Aug 15.
 21. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26 ;364(21):1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618
 22. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Oct 30 ;371(18) :1755-6. doi : 10.1056/NEJMc1410239.

Carcinose péritonéale dans le cancer de la prostate :
Histoire naturelle et impact du site métastatique sur la survie des patients

Résumé :

Objectif : Le but de cette étude était de caractériser la carcinose péritonéale, un site peu décrit de métastases de cancer de la prostate.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective a été menée chez 294 patients atteints de cancer de la prostate métastatique dont 285 avec des données disponibles et analysables. Tous les patients ont été inclus prospectivement dans des études de phase 3 portant sur des patients dont le cancer était hormono-sensible (n=93), résistant à la castration pré DOCETAXEL (n=115), et résistant à la castration post DOCETAXEL (n=86). Toutes les imageries ont été relues rétrospectivement par un senior en radiologie expert et les sites d'atteinte métastatique ont été classés comme suit: métastases ganglionnaires exclusives (GG), métastases osseuses avec ou sans métastases ganglionnaires (GROUPE OS), métastases pulmonaires avec ou sans autre site métastatique sauf les métastases hépatiques (GROUPE PULMONAIRE), métastases hépatiques quelles que soient les métastases associées (GROUPE HEPATIQUE) et enfin les atteintes péritonéales hors atteinte hépatique (GROUPE PEC) . La survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) ont été évaluées par la méthode de Kaplan Meier.

Résultats : La prévalence de la PEC était de 9.47% [95%CI : 6.06–12.87%], (n=27/285). Celle-ci augmente avec le stade de la maladie : 3/285 (1 %) en phase hormono-sensible, 21/285 (7.3%) en phase de résistance à la castration pré- et post-DOCETAXEL. La PEC est le 4^{ème} site métastatique le plus fréquent après les métastases osseuses, ganglionnaires et hépatiques.

Les médianes de SG par site métastatique étaient les suivantes : HEPATIQUE 5.08 ans [95%CI :4.85 – 5.30], OSSEUSE 9.5 ans [95%CI : 9.44 – 9.55], PULMONAIRE 9.7 ans [95%CI : 9.01-10.48], PCE 9.83 ans IC [95%CI : 9.39-10.27] et GANGLIONNAIRE 14.83 ans [95%CI : 13.55 – 16.1].

Les médianes de SSP par site métastatique étaient les suivantes : HEPATIQUE 1.08 ans [95%CI : 0.85- 1.82], PULMONAIRE 1.66 ans [95%CI : 1.17-2.15], PEC 2.08 ans [95%CI: 1.5-2.65], OSSEUSE 2.08 ans [95%CI: 1.65-2.50] , GANGLIONNAIRE 5.08 ans [95%CI: 2.97-6.96].

Conclusion :

La carcinose péritonéale est le 4^{ème} site métastatique le plus fréquent de cancer de prostate. Le site anatomique métastatique est prédictif du pronostic : groupe pronostique favorable (métastases ganglionnaires exclusives), groupe pronostique intermédiaire (métastases osseuses, pulmonaires ou péritonéales), et groupe de pronostic défavorable (métastases hépatiques).

