

Guide de pratique AUC-CUOG 2015 pour la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)

D^r Fred Saad, FRCSC^{}; D^r Kim N. Chi, FRCPC[†]; D^r Antonio Finelli, FRCSC[‡]; D^r Sebastien J. Hotte, FRCPC[§];
D^r Jonathan Izawa, FRCSC[¶]; D^r Anil Kapoor, FRCSC[¶]; D^r Wassim Kassouf, FRCSC[¶]; D^r Andrew Loblaw, M.Sc. FRCPC[¶];
D^r Scott North, FRCPC[†]; D^r Ricardo Rendon, FRCSC[‡]; D^r Alan So, FRCSC[¶]; D^r Nawaid Usmani, FRCPC[¶];
D^r Éric Vigneault, FRCPC[¶]; D^r Neil E. Fleshner, FRCSC[¶]*

^{*}Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Qc; [†]BC Cancer Agency, Vancouver, C.-B.; [‡]Université de Toronto, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Ont.; [§]Juravinski Cancer Centre, Université McMaster, Hamilton, Ont.; [¶]Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Qc; [¶]Université McMaster, Hamilton, Ont.; [¶]Université Dalhousie, Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, N.-É.; [¶]Université Western, London, Ont.; [¶]Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B.; [¶]Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Université de Toronto, Toronto, Ont.; [¶]Cross Cancer Institute, Université de l'Alberta, Edmonton, Alb.; [¶]Hôtel-Dieu de Québec, Université Laval, Québec, Qc

Citer comme suit : *Can Urol Assoc J* 2015;9(3-4):90-6. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.2526>
Publié en ligne le 13 avril 2015.

Résumé

Les agents qui ont prolongé la survie des patients atteints de CPRC incluent maintenant l'abiraterone, l'enzalutamide, le docetaxel, le cabazitaxel et le radium 223. Les agents qui ciblent les os et la radiothérapie palliative continuent de jouer un rôle important dans la prise en charge générale du CPRC. Étant donné la complexité des traitements, la variété d'agents sur le marché et l'importance d'optimiser l'utilisation de ces agents, une approche multidisciplinaire est fortement recommandée.

Introduction

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) est défini par la progression de la maladie malgré des taux de testostérone correspondant aux taux observés après castration et peut se manifester par une hausse continue des taux sériques d'antigène prostatique spécifique (APS), la progression d'une maladie préexistante ou l'apparition de nouvelles métastases.

Au fil des ans, différents termes ont été utilisés pour désigner le cancer de la prostate de stade avancé, notamment « cancer de la prostate hormonorésistant » (CPRH) et « cancer de la prostate insensible aux androgènes » (CPIA). Plus récemment, lorsqu'il a été établi que la production extratesticulaire d'androgènes jouait un rôle important dans la résistance des cellules cancéreuses de la prostate après une castration chirurgicale ou chimique, le terme « cancer de la prostate résistant à la castration » est apparu¹.

Dans leur deuxième publication, le Groupe de travail sur le cancer de la prostate a défini le CPRC comme un continuum fondé sur la présence de métastases (détectées par examen clinique ou par épreuve d'imagerie) et sur le fait que les taux sériques de testostérone se situent dans les niveaux obtenus après une

orchidectomie chirurgicale ou une castration chimique². Cette définition crée un modèle d'états cliniques pour la classification des patients. Les états liés à une hausse des taux d'antigène prostatique spécifique (APS) (après castration ou non) signifient qu'aucune maladie décelable (mesurable ou non) n'a été cernée. Les états cliniques métastatiques (après castration ou non) signifient que la maladie était décelable à un certain moment, qu'elle le soit ou non au moment présent³.

Le pronostic repose sur plusieurs facteurs qui vont au-delà des taux d'APS, notamment l'indice fonctionnel, la présence de métastases viscérales, la présence de douleurs aux os, l'étendue de la maladie déterminée par scintigraphie et les taux sériques de lactate déshydrogénase et de phosphatase alcaline. Quarante-deux pour cent des hommes atteints de CPRC présenteront des métastases osseuses pouvant être associées à une morbidité importante, dont des douleurs, des fractures pathologiques, une compression de la moelle épinière et une insuffisance médullaire. Des effets paranéoplasiques sont aussi courants, par exemple de l'anémie, une perte pondérale, de la fatigue, une hypercoagulabilité et une plus grande vulnérabilité aux infections.

Les cas de CPRC comprennent des patients sans métastase ou sans symptôme ayant des taux élevés d'APS malgré un traitement antiandrogénique et des patients avec métastases et un niveau important d'incapacité en raison des symptômes du cancer.

Prise en charge du CPRC

Agents hormonaux de première et de deuxième intention

Étant donné que les récepteurs des androgènes demeurent actifs chez la plupart des patients qui ont présenté un cancer résistant à la castration, il est recommandé de poursuivre le traitement antiandrogénique pour le reste de la vie du patient (niveau 3, grade C).

Chez les patients atteints d'un CPRC, il est possible d'essayer des traitements hormonaux secondaires (niveau 3, grade C).

Jusqu'à présent, aucune étude sur le traitement hormonal secondaire n'a fait ressortir d'avantages liés à la survie; la plupart des essais étaient de petite envergure et n'étaient pas conçus pour évaluer une survie globale. De plus, les traitements utilisés par la suite étaient un important facteur de confusion. Chez les patients traités par agoniste/antagoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) en monothérapie ou qui avaient subi une orchidectomie, l'ajout d'un blocage total de l'action des androgènes à l'aide d'antagonistes des récepteurs des androgènes, comme le bicalutamide, peut entraîner des réponses modestes quant à l'APS, qui sont de courte durée chez 30 % à 35 % des patients⁴.

Chez les patients qui ont subi un blocage total de l'action des androgènes, la prise de l'agent antiandrogénique doit être interrompue afin de vérifier la survenue d'une réponse de sevrage des antiandrogènes. On a noté que l'ajout d'un antiandrogène ou le passage d'un antiandrogène à un autre, ou encore l'emploi de corticostéroïdes avec ou sans kétoconazole, pouvaient entraîner des réductions transitoires des taux d'APS chez environ 30 % des patients (niveau 3, grade C).

CPRC non métastatique

Il n'existe pas de normes de soins ni aucun schéma thérapeutique approuvé dans le traitement du CPRC M0. Le traitement antiandrogénique doit être interrompu si les patients reçoivent un tel traitement. Un traitement hormonal secondaire est une option possible (niveau 3, grade C).

Détection de métastases et épreuves d'imagerie

Chez les patients dont la maladie évolue pendant un traitement antiandrogénique sans signe de métastases à distance, on propose de vérifier la présence de métastases osseuses par scintigraphie osseuse, et de surveiller la présence de métastases ganglionnaires ou viscérales et de suivre leur évolution avec des épreuves d'imagerie de l'abdomen, du pelvis et du thorax.

Les patients ayant un temps de doublement de l'APS rapide (TDAPS (< 8 mois) courent le risque de présenter plus rapidement des métastases. Il faut procéder à des épreuves d'imagerie tous les 3 à 6 mois chez ces patients. Les patients ayant un TDAPS plus lent (> 12 mois) devraient subir de tels examens tous les 6 à 12 mois (opinion d'experts). Les techniques d'imagerie auxquelles on a le plus souvent recours incluent les scintigraphies nucléaires des os, la tomographie abdominale/pelvienne et la radiographie thoracique. Le rôle de l'imagerie par résonance magnétique et de la tomographie par émission de positons reste à déterminer.

Traitement du CPRC métastatique (CPRCm)

Actuellement, un traitement par voie générale (nouveaux agents hormonaux ou chimiothérapie) ne doit être envisagé que chez les patients atteints d'un CPRC avec métastases macroscopiques décelables. Les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé devraient optimalement recevoir des soins multidisciplinaires pour maximiser les chances de survie et la qualité de vie. Étant donné que les traitements pour le cancer de stade avancé sont non curatifs, les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé devraient être encouragés à participer à des essais cliniques.

1. Options thérapeutiques ciblant la signalisation par les récepteurs androgéniques

De nouveaux agents pouvant influencer sur la signalisation des récepteurs androgéniques ont récemment été mis au point et ont suscité un nouvel enthousiasme envers une manipulation hormonale efficace. Chez les hommes atteints de CPRC, les essais cliniques de phase III ont évalué le rôle de l'acétate d'abiratéronne et de l'enzalutamide chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et chez les patients qui viennent de suivre une chimiothérapie.

Acétate d'abiratéronne

L'acétate d'abiratéronne est un inhibiteur puissant et irréversible du CYP17, une enzyme cruciale dans la biosynthèse des androgènes.

Patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie

L'acétate d'abiratéronne à 1000 mg/jour plus prednisone à 5 mg 2 f.p.j. est le schéma recommandé en traitement de première intention du CPRC métastatique asymptomatique ou légèrement symptomatique (niveau 1, grade A).

Dans les cas asymptomatiques ou légèrement symptomatiques (définis comme des douleurs soulagées par l'acétaminophène ou un anti-inflammatoire non stéroïdien) sans métastase viscérale, l'acétate d'abiratéronne a amélioré de manière significative la survie sans progression (SSP) mesurée par radiographie (16,5 mois vs 8,3 mois) (RRI de 0,53; IC à 95 %, 0,45 à 0,62; $p < 0,001$). L'abiratéronne a aussi prolongé le délai avant la progression des douleurs, le délai avant l'instauration de la chimiothérapie, le délai avant l'instauration du traitement par opioïdes et la détérioration de l'indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). On a noté une prolongation non significative de 5 mois de la survie globale (SG) lors de l'analyse préliminaire. L'analyse finale de l'étude confirme maintenant une prolongation significative sur le plan statistique de 4,4 mois de la survie globale (RRI de 0,81; $p = 0,0033$)⁵.

Tableau 1. Scénarios cliniques et options de prise en charge des patients atteints de CPRC

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) peut prendre une grande variété de formes : des cas sans métastase ni symptôme avec hausse du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) malgré un traitement anti-androgénique à des cas avec métastases et une incapacité considérable attribuable aux symptômes du cancer. **Le groupe d'experts recommande la poursuite du traitement antiandrogénique en présence de CPRC.**

1. CPRC non métastatique avec hausse des taux d'APS

Il n'existe aucune norme de soins ni aucun schéma thérapeutique approuvé pour le traitement du CPRC M0. Le traitement antiandrogénique doit être interrompu si les patients reçoivent ces agents. Des traitements antihormonaux secondaires peuvent être envisagés (*sauf l'abiratérone ou l'enzalutamide*) (niveau 3, grade C).

Dépistage des métastases et épreuves d'imagerie

On suggère de procéder au dépistage de métastases osseuses par scintigraphie osseuse et de surveiller l'apparition de métastases ganglionnaires et viscérales et l'évolution du cancer par des épreuves d'imagerie périodiques de l'abdomen, du pelvis et du thorax. Les patients présentant un temps de doublement rapide de l'APS (TDAPS) (< 8 mois) courent le risque de présenter plus rapidement des métastases. Dans ces cas, il faut procéder à des épreuves d'imagerie tous les 3 à 6 mois. Lorsque le TDAPS est plus lent (> 12 mois), les épreuves d'imagerie devraient avoir lieu à des intervalles de 6 à 12 mois (grade C).

2. CPRC métastatique (CPRCm) sans symptôme ou avec symptômes légers (définis comme des douleurs soulagées par acétaminophène ou anti-inflammatoire non stéroïdien)

Le traitement antiandrogénique doit être interrompu afin de vérifier la survenue d'une réaction de sevrage aux antiandrogènes.

On peut envisager l'instauration d'un traitement par antiandrogène de première génération ou la modification d'un tel traitement, ou l'emploi de corticostéroïdes avec ou sans kétoconazole (niveau 3, grade C).

On recommande l'acétate d'abiratérone à 1000 mg/jour avec prednisone à 5 mg 2 f.p.j. comme traitement de première intention (niveau 1, grade A). L'acétate d'abiratérone a amélioré de façon significative la survie globale, la survie sans progression mesurée par radiographie, le délai avant la progression de la douleur et le délai avant l'instauration d'une chimiothérapie. Il a également retardé la détérioration de l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). L'étude n'a pas inclus de patients présentant des métastases viscérales.

On recommande l'enzalutamide à 160 mg/jour comme traitement de première intention (niveau 1, grade A). L'enzalutamide a amélioré de façon significative la survie globale, la survie sans progression, le délai avant la progression des douleurs et le délai avant l'instauration d'une chimiothérapie, et a retardé la détérioration de l'indice fonctionnel ECOG. L'étude incluait des patients présentant des métastases viscérales.

Le traitement par docetaxel à 75 mg/m² toutes les trois semaines plus prednisone à 5 mg 2 f.p.j. par voie orale peut être offert (niveau 1, grade A). Il a été montré que le docetaxel améliorait la survie globale, la maîtrise de la maladie, le soulagement des symptômes et la qualité de vie. Il faut discuter avec le patient du moment idéal pour amorcer le traitement par docetaxel lorsqu'il y a signe de métastase mais en l'absence de symptôme; le traitement doit être adapté en fonction du tableau clinique et des préférences du patient.

3. CPRC métastatique avec symptômes

On recommande le traitement par docetaxel à 75 mg/m² toutes les 3 semaines plus prednisone à 5 mg 2 f.p.j. par voie orale (niveau 1, grade A). Il a été montré que le docetaxel améliorait la survie globale, la maîtrise de la maladie, le soulagement des symptômes et la qualité de vie.

On recommande le radium 223 toutes les 4 semaines sur 6 cycles chez les patients présentant des douleurs liées à des métastases osseuses et qui n'ont aucune métastase viscérale (niveau 1, grade A). Le radium 223 a amélioré de manière significative la survie globale et a réduit le taux de complications squelettiques symptomatiques chez les patients atteints de CPRCm symptomatique qui avaient auparavant reçu une chimiothérapie avec docetaxel ou à qui le docetaxel ne convenait pas.

On peut envisager de prescrire de l'acétate d'abiratérone à 1000 mg/jour plus prednisone à 5 mg 2 f.p.j. ou de l'enzalutamide à 160 mg/jour comme traitement de première intention chez les patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas recevoir du docetaxel (opinion d'experts). Les études menées chez les patients jamais traités par chimiothérapie n'incluaient pas de patients présentant des douleurs modérées ou graves. Par conséquent, l'efficacité n'est pas bien documentée chez les patients présentant des symptômes importants.

4. CPRC métastatique évoluant après une chimiothérapie à base de docetaxel**Options avec un avantage quant à la survie**

- Cabazitaxel (25 mg/m²) plus prednisone (5 mg/jour) (niveau 1, grade A)
- Acétate d'abiratérone (1000 mg/jour) plus prednisone (5 mg 2 f.p.j.) (niveau 1, grade A)
- Enzalutamide (160 mg/jour) (niveau 1, grade A)
- Radium 223 toutes les 4 semaines pendant 6 cycles (niveau 1, grade A)

Options dont l'avantage quant à la survie n'est pas clair

- Il peut être raisonnable de prescrire un deuxième traitement par docetaxel plus prednisone chez les patients ayant bien répondu au docetaxel (opinion d'experts). On peut prescrire le schéma mitoxantrone plus prednisone pour le soulagement de la douleur (grade C).

5. CPRC avec métastases osseuses (avant ou après chimiothérapie)

En cas de CPRC avec métastases osseuses, on recommande le dénosumab (120 mg par voie sous-cutanée) ou l'acide zolédronique (4 mg par voie intraveineuse) toutes les 4 semaines, avec un supplément de calcium et de vitamine D, afin de prévenir les complications squelettiques liées à la maladie (niveau 1, grade A).

^aEn attente de l'approbation par Santé Canada dans le traitement de patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. CPRC : cancer de la prostate résistant à la castration; CPRCm : CPRC métastatique; APS : antigène prostatique spécifique; TDAPS : temps de doublement de l'APS; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group.

Patients traités par docetaxel

L'acétate d'abiratéronne (1000 mg/jour) plus prednisone (5 mg 2 f.p.j.) est le schéma recommandé chez les patients dont la maladie progresse pendant ou après un traitement à base de docetaxel (niveau 1, grade A).

Chez les patients déjà traités par docetaxel, le schéma abiratéronne + prednisone a significativement prolongé la survie globale (SG) médiane de 4,6 mois en comparaison avec le schéma placebo + prednisone (15,8 vs 11,2 mois; rapport des risques instantanés (RRI) de 0,74; $p = 0,0001$) chez les patients atteints de CPRCm dont la maladie a progressé après le traitement par docetaxel. De plus, les résultats liés à tous les critères d'évaluation secondaires appuyaient la supériorité de l'abiratéronne par rapport au placebo, soit le délai médian avant l'élévation du taux d'APS (8,5 vs 6,6 mois; RRI : 0,63; $p < 0,0001$), la survie sans progression (SSP) mesurée par radiographie (5,6 vs 3,6 mois; RRI : 0,66; $p < 0,0001$), le taux confirmé de réponse de l'APS, définie comme une baisse d'au moins 50 % du taux d'APS par rapport au taux observé avant le traitement (29 % vs 5,5 %; $p < 0,0001$) et la réponse objective mesurée en fonction des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (14,8 % vs 3,3 %; $p < 0,0001$)⁶.

Enzalutamide

L'enzalutamide est un puissant inhibiteur de multiples voies de signalisation des androgènes.

Patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie

L'enzalutamide (160 mg/jour) est recommandé comme traitement de première intention du CPRC métastatique asymptomatique ou légèrement symptomatique (niveau 1, grade A).

Chez les patients ne présentant aucun symptôme ou présentant des symptômes légers (définis comme des douleurs soulagées par la prise d'acétaminophène ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien), l'enzalutamide a réduit le risque de progression mesurable à la radiographie ou de décès de 81 % (rapport des risques instantanés [RRI], 0,19; intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,15 à 0,23; $p < 0,001$) et le risque de décès de 29 % (RRI, 0,71; IC à 95 %, 0,60 à 0,84; $p < 0,001$) en comparaison avec le placebo. Le bienfait de l'enzalutamide a été démontré pour tous les critères d'évaluation secondaires, incluant le délai avant l'instauration de la chimiothérapie cytotoxique, le délai avant l'apparition de la première complication squelettique, la meilleure réponse globale des tissus mous (59 % vs 5 %; $p < 0,001$), le délai avant la hausse des taux d'antigène prostatique spécifique (ASP) (RRI de 0,17; $p < 0,001$), et le délai avant une réduction de l'APS ≥ 50 % (78 % vs 4 %; $p < 0,001$). L'enzalutamide a également réduit le délai avant l'aggravation des douleurs, le délai avant l'instauration du traitement par opioïdes et la détérioration de l'indice fonctionnel ECOG⁷.

Après un traitement par docetaxel

L'enzalutamide (160 mg/jour) est recommandé chez les patients dont la maladie progresse pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel (niveau 1, grade A).

L'essai AFFIRM a comparé l'enzalutamide à un placebo chez des patients déjà traités par docetaxel^{8,9}. L'étude a montré une prolongation significative de la SG de 4,8 mois (18,4 vs 13,6 mois; RRI de 0,62; $p < 0,0001$) et des bienfaits liés à tous les critères d'évaluation secondaires, y compris le taux confirmé de réponse de l'APS (54 % vs 2 %, $p < 0,001$), le taux de réponse des tissus mous (29 % vs 4 %, $p < 0,001$), le délai avant l'augmentation du taux d'APS (8,3 vs 3,0 mois; RRI de 0,25; $p < 0,001$), la SSP mesurée par radiographie (8,3 vs 2,9 mois;

RRI de 0,40; $p < 0,001$), et le délai avant la première complication squelettique (16,7 vs 13,3 mois; RRI de 0,69; $p < 0,001$).

Les études chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie n'incluaient pas de patients ayant des symptômes modérés ou graves; cela dit, l'abiratéronne et l'enzalutamide peuvent être des options thérapeutiques chez les patients à qui on juge que la chimiothérapie ne convient pas (opinion d'experts).

II. Chimiothérapie**Chimiothérapie par voie générale de première intention**

Le schéma docetaxel à 75 mg/m² i.v. toutes les 3 semaines et 5 mg de prednisone 2 f.p.j. par voie orale est recommandé chez les patients atteints de CPRC métastatique (niveau 1, grade A).

Dans l'étude TAX-327, 1006 patients ont été randomisés pour recevoir l'un de trois traitements : (1) docetaxel (75 mg/m² par voie intraveineuse [i.v.], toutes les 3 semaines); (2) docetaxel (30 mg/m², 5 fois par semaine pendant 5 semaines sur 6), ou (3) un traitement témoin par mitoxantrone^{10,11}. L'étude a rapporté une meilleure survie avec le docetaxel (toutes les 3 semaines) comparativement à l'association mitoxantrone + prednisone (survie médiane : 18,9 vs 16,5 mois; RRI de 0,76 [intervalle de confiance (IC) à 95 %, 0,62 à 0,94]), valeur p bilatérale = 0,009). Aucun avantage lié à la survie globale n'a été observé avec le docetaxel administré chaque semaine (RRI de 0,91; [IC à 95 %, 0,75 à 1,11], valeur p bilatérale = 0,36). Significativement plus de patients traités par le docetaxel (toutes les 3 semaines) ont obtenu une réponse liée à la douleur comparativement aux patients traités par mitoxantrone (35 % vs 22 %, $p = 0,01$). La réponse liée à la qualité de vie, définie comme une amélioration soutenue d'au moins 16 points par rapport au départ lors de deux mesures consécutives, était plus élevée avec le docetaxel administré toutes les 3 semaines (22 % vs 13 %, $p = 0,009$) ou chaque semaine (23 % vs 13 %, $p = 0,005$) comparativement au mitoxantrone.

Les taux de réponse liée à l'APS étaient également significativement plus élevés avec le docetaxel en comparaison avec la

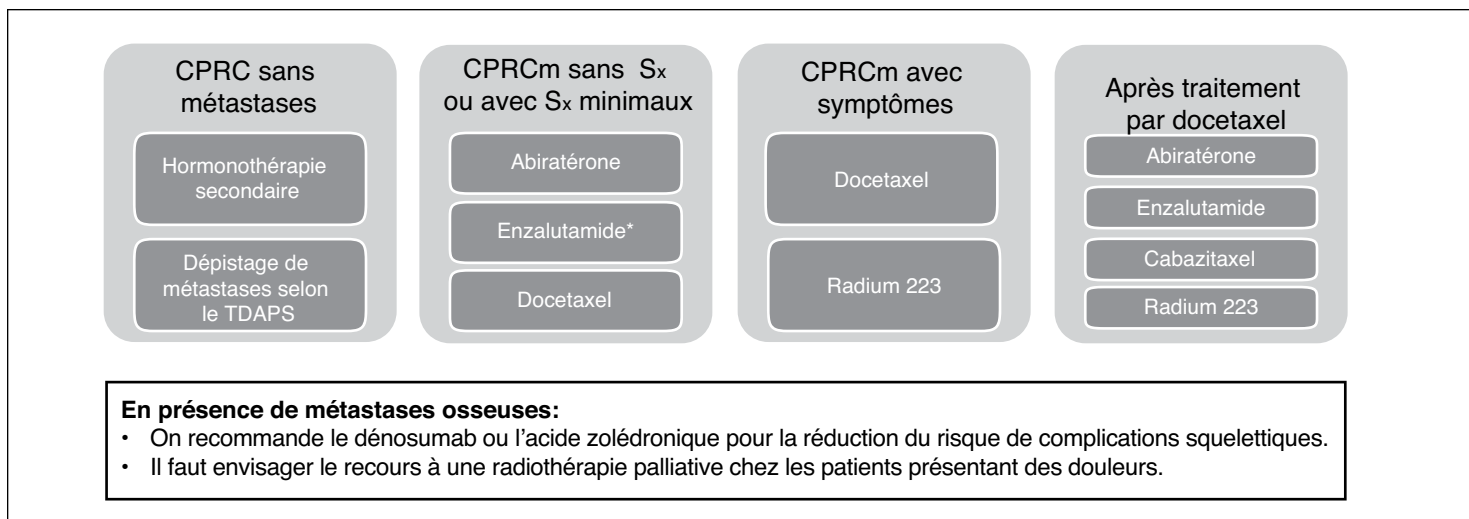


Figure 1. Prise en charge du cancer de la prostate résistante à la castration (CPRC). TDAPS : temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique. CRPCm : CPRC métastatique.

1. La séquence optimale des divers agents reste à élucider.

2. Il faut envisager rapidement de recourir à des options chimiothérapeutiques chez les patients qui ne répondent pas ou qui répondent peu aux agents hormonaux OU dont la maladie évolue sans qu'il y ait beaucoup de variation dans les taux d'APS OU qui présentent des métastases viscérales importantes.

3. Le radium 223 n'est pas approuvé chez les patients atteints de métastases viscérales.

4. Dans la mesure du possible, la participation des patients atteints de CPRC à des essais cliniques demeure l'option de choix.

mitoxantrone. Dans les deux essais, 27 % (n = 412) et 29 % (n = 196) des patients présentaient une tumeur mesurable.

Même si les patients ont reçu jusqu'à 10 cycles de traitement en l'absence de progression et de toxicité prohibitive, la durée du traitement doit être fondée sur l'évaluation des bienfaits et des signes de toxicité. Un taux croissant d'APS ne doit pas à lui seul être le critère de détermination de la progression; l'évaluation de la réponse doit inclure des critères cliniques et radiographiques.

Les autres traitements qui n'ont montré aucune amélioration de la survie globale mais peuvent amener une maîtrise de la maladie, servir de soins palliatifs et améliorer la qualité de vie incluent l'administration hebdomadaire de docetaxel en association avec de la prednisone, et l'association mitoxantrone + prednisone (niveau 2, grade B)¹².

Le choix du moment pour entreprendre le traitement par docetaxel chez les hommes ayant des signes de maladie métastatique mais aucun symptôme devrait être discuté avec les patients, et le traitement doit être personnalisé en fonction du tableau clinique et des préférences du patient (niveau 3, grade C).

L'emploi de l'estramustine en association avec d'autres agents cytotoxiques n'est pas recommandé en raison du risque accru d'effets toxiques d'importance clinique. Aucune donnée n'appuie l'usage de cette association pour améliorer la survie ou apporter des bienfaits palliatifs (niveau 2, grade C).

Une différenciation neuroendocrine peut expliquer les cas d'absence de réponse à un traitement antiandrogénique ou de maladie progressant sur les plans clinique ou radiologique sans hausse significative de l'APS. Il faut envisager de procéder à une biopsie des lésions accessibles afin de repérer ces patients;

ceux-ci devraient ensuite être traités par chimiothérapie d'association, telle que cisplatine + étoposide ou carboplatine + étoposide (niveau 3, grade C).

Chimiothérapie par voie orale de seconde intention

Le cabazitaxel est recommandé chez les patients atteints de CPRC métastatique dont la maladie progresse pendant ou après un traitement par docetaxel (niveau 1, grade A).

Une étude de phase 3 comparant le cabazitaxel à la mitoxantrone chez des patients traités antérieurement par le docetaxel a montré un avantage statistiquement significatif sur le plan de la survie¹³. Cet essai randomisé et contrôlé par placebo a recruté 755 patients atteints de CPRC ayant déjà été traités par docetaxel. La survie globale était le principal critère d'évaluation de l'étude. Les patients ont été randomisés pour recevoir de la prednisone à 10 mg/jour et de la mitoxantrone à 12 mg/m² ou du cabazitaxel à 25 mg/m² aux 3 semaines. Un avantage lié à la survie est ressorti en faveur du groupe sous cabazitaxel, avec une survie médiane de 15,1 mois contre 12,7 mois dans le groupe sous mitoxantrone (RRI de 0,70; IC à 95 % : 0,59 à 0,83; p < 0,0001).

Autres options

Chez les patients qui présentent une réponse positive à un traitement de première intention par le docetaxel, un second traitement par cet agent peut être envisagé (opinion d'experts)¹⁴⁻¹⁶.

La mitoxantrone peut être considérée comme une option thérapeutique chez les patients atteints de CPRCm symptomatique en première ou en deuxième intention. La mitoxantrone n'a pas montré de bienfait sur le plan de la survie mais peut procurer un soulagement des symptômes. À noter qu'il a une

activité limitée et une toxicité accrue lorsqu'il est utilisé en deuxième intention (grade C).

III. Traitement ciblant les os

Traitement prolongé

Radium 223

Le radium 223 toutes les 4 semaines pendant 6 cycles est recommandé chez les patients présentant des douleurs liées à des métastases osseuses et qui ne présentent pas de métastases viscérales (niveau 1, grade A).

Le radium 223 (anciennement appelé alfaradin) est un agent émetteur de particules alpha administré par voie intraveineuse doté de propriétés calcimimétiques qui cible surtout les métastases osseuses. Dans une étude de phase III randomisée, le radium 223 a été administré toutes les 4 semaines pendant 6 cycles comparativement au placebo¹⁷. Le radium 223 a démontré une amélioration significative de la survie globale et une atténuation significative des complications squelettiques symptomatiques. La survie globale a été prolongée de 3,6 mois (RRI de 0,7; $p < 0,0001$) et les complications squelettiques ont été retardées de 5,8 mois ($p < 0,0001$). L'étude incluait des patients ayant des métastases osseuses symptomatiques qui avaient déjà pris du docetaxel ou à qui le docetaxel ne convenait pas. Les patients atteints de métastases viscérales étaient exclus de l'étude. **Le taux d'APS ne permet pas de distinguer les patients qui bénéficient du traitement, mais étant donné le mode d'action de l'agent, la phosphatase alcaline semble être un meilleur marqueur de son activité.**

Agents de soutien

Dénosumab et acide zolédronique

Chez les hommes atteints de CPRC et de métastases osseuses, le dénosumab (120 mg par voie sous-cutanée [s.c.]) ou l'acide zolédronique (4 mg par voie i.v.) toutes les 4 semaines sont recommandés pour la prévention des complications squelettiques, y compris les fractures pathologiques, la compression de la moelle épinière, une intervention chirurgicale ou la radiothérapie ciblant les os (niveau 1, grade A).

Il a été montré que la perte osseuse associée au traitement antiandrogénique augmentait le risque de fractures¹⁸⁻²². De plus, environ 90 % des patients atteints de CPRC métastatique présenteront des métastases osseuses s'accompagnant d'une perte d'intégrité osseuse. Les patients courent un risque significatif de complications squelettiques, notamment des fractures pathologiques, une douleur osseuse incapacitante nécessitant une radiothérapie palliative et une compression de la moelle épinière, complications qui réduisent la qualité de vie.

L'acide zolédronique est un bisphosphonate de troisième génération contenant de l'azote. Les bisphosphonates autres que l'acide zolédronique ne sont pas considérés comme étant efficaces dans la

prévention des complications squelettiques liées au cancer. Dans l'étude contrôlée par placebo portant sur l'acide zolédronique, les hommes recevant de l'acide zolédronique ont présenté moins de complications squelettiques (38 % contre 49 % $p = 0,02$).²³ L'acide zolédronique a également prolongé le délai médian avant la première complication squelettique (488 contre 321 jours, $p = 0,01$). On a noté une réduction globale de 36 % dans le taux de complications squelettiques chez les patients traités.

Il ne faut pas prescrire un traitement par acide zolédronique aux hommes dont la clairance de la créatinine au départ est inférieure à 30 mL/min.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé ciblant le ligand RANK. Il s'est révélé efficace dans la prévention de la perte osseuse et de nouvelles fractures vertébrales liées à la thérapie antiandrogénique²². Dans le contexte du CPRC métastatique, le dénosumab (120 mg s.c. toutes les 4 semaines) a entraîné un allongement significatif du délai avant la première complication squelettique comparativement à l'acide zolédronique (20,7 contre 17,1 mois; $p < 0,001$ pour la non-infériorité; $p = 0,008$ pour la supériorité); il n'y avait pas de différence entre les deux agents quant à la SG et la SSP²⁴.

Aucun ajustement posologique n'est requis selon la fonction rénale dans le cas du dénosumab. Par contre, on note une hausse du risque d'hypocalcémie et on recommande la surveillance des taux de calcium et l'usage d'un supplément calcique (contenant de la vitamine D) avec le dénosumab et l'acide zolédronique. Le dénosumab n'a toutefois pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (TFG < 30 mL/min).

Il est recommandé de maintenir une bonne hygiène orale, de procéder à une évaluation dentaire au départ chez les patients à risque élevé et d'éviter toute intervention chirurgicale dentaire invasive pendant le traitement afin de réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients recevant un traitement ciblant les os (niveau 3, grade C)²⁵⁻²⁷. L'acide zolédronique et le dénosumab ont été utilisés en association avec tous les agents actuellement utilisés dans le traitement du CPRCm. Jusqu'à présent, aucun autre problème d'innocuité préoccupant n'a été signalé^{23,24}.

La durée optimale du traitement par l'acide zolédronique et le dénosumab chez les hommes atteints de CPRC avec métastases osseuses reste à établir. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire semble lié à la durée du traitement ciblant les os; par conséquent, il faut faire preuve de prudence dans l'emploi de ces agents sur une période dépassant 2 ans²⁸.

Le dénosumab et l'acide zolédronique ne sont pas approuvés ni indiqués pour la prévention des métastases osseuses au Canada.

IV. Autres traitements de soins palliatifs

Corticothérapie par voie générale

La corticothérapie par prednisone ou dexaméthasone à faibles doses peut également apporter des améliorations dans les taux

d'APS et/ou les résultats des soins palliatifs chez jusqu'à 30 % des patients présentant ou non des symptômes. Les stéroïdes peuvent aussi produire un effet anticancéreux chez les patients atteints de cancer de la prostate (niveau 3, grade C)^{29,30}.

Radiothérapie palliative

Les métastases osseuses qui accompagnent un cancer de la prostate sont souvent radiosensibles, et la plupart des hommes connaîtront un soulagement partiel ou complet de la douleur avec une radiothérapie externe dirigée vers une lésion précise. Des études ont montré qu'une fraction unique de radiothérapie palliative standard est aussi efficace que 5 fractions ou plus en tant que soins palliatifs. Cela dit, la majorité des patients auront besoin d'un nouveau traitement pour les douleurs récidivantes avec une radiothérapie à fraction unique (niveau 2, grade B). La radiothérapie stéréotaxique du corps entier est une forme plus précise et peut-être plus efficace de soins palliatifs administrée en 5 séances ou moins et peut également être envisagée (niveau 3, grade C).

Le traitement par radionucléides, sous forme de traitement par voie générale par strontium 89, peut être utile pour le soulagement des symptômes du CPRC chez des patients soigneusement choisis en présence de nombreux sièges de lésions squelettiques. Les risques associés incluent une myélosuppression grave de longue durée et une dépendance aux transfusions. Le strontium 89 peut être associé à une survie globale réduite en comparaison avec la radiothérapie externe^{31,32}.

La compression maligne de la moelle épinière est une urgence oncologique qui nécessite un diagnostic immédiat par IRM dès qu'on en soupçonne la présence. Les options de traitement sont une intervention chirurgicale de réduction tumorale avec radiothérapie, ou une radiothérapie associée à la prise de stéroïdes (niveau 1, grade A)³³.

Conclusion

Des percées dans le traitement du CPRC ont amélioré la survie et la qualité de vie, mais la majorité des patients, sinon tous les patients, finissent par décéder des suites de la maladie, et de meilleurs traitements sont donc nécessaires. Plusieurs nouveaux agents font l'objet d'études à tous les stades de CPRC, et on devrait assister à l'arrivée de nouvelles options dans un avenir rapproché^{9,25-27,34-36}. Comme le CPRC demeure une maladie incurable et mortelle au final, il demeure essentiel d'inscrire les patients à des essais cliniques. Aucun appui financier n'a été reçu pour la préparation du présent document.

REMARQUES : Pour l'élaboration de ce guide de pratique, des recherches ont été faites à l'aide de mots clés anglais sur MEDLINE et dans des actes de conférences. En l'absence de données de niveau 1, le

guide de pratique tente de fournir des opinions d'experts afin d'aider à la prise en charge des patients. Les niveaux des données et les grades des recommandations sont fondés sur le système de cotation de l'Oxford Center for Evidence-Based Medicine modifié par la Consultation internationale sur les maladies urologiques (CIMU) et l'OMS.

Cet article a été révisé par des pairs.

Références

- Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, 3rd *et al.* The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:440-8. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-1146-03>.
- Scher HI, Halabi S, Tannock I *et al.* Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4487>.
- Smith MR, Kabbinavar F, Saad F *et al.* Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-25. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529>.
- Small EJ, Halabi S, Dawson NA *et al.* Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583) *J Clin Oncol* 2004;22:1025-33. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.06.037>.
- Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS *et al.* Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014;66:815-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.056>.
- Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G *et al.* Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1263-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70417-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70417-6).
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE *et al.* Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ *et al.* Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324:787. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1168175>.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040720>.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA *et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041318>.
- Nichels J, Montemurro T, Murray N *et al.* First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: does sequence matter? *Cancer* 2006;106:1041-6. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21695>.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X).
- Oh WK, Manola J, Babic V *et al.* Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. *Urology* 2006;67:1235-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2006.01.006>.
- Jankovic B, Beardley E, Chi KN. Rechallenge with docetaxel as second-line chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) after previous docetaxel: a population based analysis [abstract #196]. 2008 ASCO Genitourinary Symposium; 2008.
- Eymard J, Oudard S, Gravis G *et al.* Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int* 2010;106:974-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09296.x>.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D *et al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>.
- Diamond TH, Higano CS, Smith MR *et al.* Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004;100:892. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20056>.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL *et al.* Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-64. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041943>.

20. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL *et al.* Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948–55. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010845>.
21. Smith MR, Eastham J, Gleason DM *et al.* Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008–12. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000063820.94994.95>.
22. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N *et al.* Denosumab in men receiving androgendeprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–55. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>.
23. Saad F, Gleason DM, Murray R *et al.* Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879–82. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djh141>.
24. Fizazi K, Carducci M, Smith M *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, doubleblind study. *Lancet* 2011;377:813. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6).
25. Dreicer R, Agus DB, MacVicar GR *et al.* Safety, pharmacokinetics, and efficacy of TAK-700 in metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase I/II, open-label study. *J Clin Oncol* 2010;28:515.
26. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA *et al.* Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1099. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0597>.
27. Saad F, Hotte SJ, North SA *et al.* A phase II randomized study of custrisen (OGX-011) combination therapy in patients with poor-risk hormone refractory prostate cancer who relapsed on or within six months of 1st-line docetaxel therapy. *Can Urol Assoc J* 2008;2:568.
28. Smith MR, Saad F, Coleman R *et al.* Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebocontrolled trial. *Lancet* 2012;379:39–46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61226-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61226-9).
29. Stortie JA, Buckner JC, Wiseman GA *et al.* Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995;76:96–100. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19950701\)76:1<96::AID-CNCR2820760114>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950701)76:1<96::AID-CNCR2820760114>3.0.CO;2-E).
30. Heng DY, Chi KN. Prednisone monotherapy in asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Can J Urol* 2006;13:3335–9.
31. Porter AT, McEwan AJ. Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial. *Semin Oncol* 1993;20:38–43.
32. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM *et al.* Strontium (89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer : a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44:519–26. [http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838\(03\)00364-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838(03)00364-6).
33. Loblaw DA, Mitera G, Ford M *et al.* A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:312-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.014>.
34. Saad F. Src as a therapeutic target in men with prostate cancer and bone metastases. *BJU Int* 2009;103:434. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08249.x>.
35. Araujo J, Armstrong AJ, Braud EL *et al.* Dasatinib and docetaxel combination treatment for patients with castration-resistant progressive prostate cancer: A phase I/II study (CA180086). *J Clin Oncol* 2009;27:5061. <http://meeting.ascpubs.org/cgi/content/short/27/15S/5061>.
36. Chi KN, Hotte JS, Yu EY *et al.* Randomized Phase II Study of Docetaxel and Prednisone With or Without OGX-011 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4247-54. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8771>.

Correspondance : Dr Fred Saad, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 1560, rue Sherbrooke Est, Montréal (Québec) H2L 4M1; télécopieur : 514-412-7620; fred.saad@umontreal.ca

