Progrès en urologie (2019) 29, S10-S14

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

Cancer de la prostate résistant à la castration

G. Ploussard[a,b,*], J.-N. Cornu[c]

[a]*Clinique La Croix du Sud, 52 chemin de Ribaute, 31130 Quint Fonsegrives, France*
[b]*Institut universitaire du cancer Toulouse – Oncopole, avenue Hubert-Curien, 31100 Toulouse, France*
[c]*Chirurgie urologique, CHU de Rouen, université de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen Cedex, France*

CPRC : éclairage sur une prise en charge en pleine mutation

D'après les communications orales du Pr Descotes, du Pr Houédé, du Dr Mathieu et du Pr Hennequin

La prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) s'est profondément modifiée au cours des dernières années, avec une amélioration constante du pronostic des patients, et ce depuis 2012 ; à ce moment seules deux molécules avaient montré un bénéfice clinique pour les patients au stade de la résistance à la castration : le docétaxel, avec un bénéfice en survie globale, et l'acide zolédronique, avec un bénéfice sur la morbidité liée aux métastases osseuses. Actuellement, la survie globale d'un patient atteint de cancer de la prostate métastatique entrant en résistance à la castration est évaluée à 36 mois, soit une survie au moins doublée, comparativement à la situation au début des années 2000.

La définition même de la résistance à la castration a évolué [1]. Elle se définit par la combinaison d'une testostéronémie effondrée avec soit une progression biologique (3 élévations consécutives du PSA à 1 semaine d'intervalle et 1 PSA > 2), soit une progression radiologique sur des critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) pour les tissus mous ou sur l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions osseuses.

En fonction des traitements reçus avant le stade de résistance à la castration (traitement local puis récidive, docétaxel ou abiratérone au stade hormonosensible), plusieurs groupes de patients peuvent être différenciés. Les patients évoluant après traitement local peuvent être dichotomisés entre ceux ayant une récidive biologique isolée et traitée par hormonothérapie seule, et ceux récidivant sous forme métastatique. En cas de récidive biologique isolée, ils pourront alors avoir un CPRC non métastatique après exposition à la suppression androgénique. Les patients *de novo* métastatiques seront traités au stade hormonosensible, soit par une suppression androgénique (SA) seule, soit avec une combinaison SA et docétaxel, soit par une combinaison SA et abiratérone en cas de critères défavorables (critères LATITUDE). Quand ils progresseront dans la phase de résistance à la castration, ils auront donc, dans les deux derniers cas, déjà reçu une molécule prolongeant la survie à ce stade.

Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)

Quel suivi est recommandé pour ces patients CPRC non métastatiques (CPRCnm) ?

Aucune recommandation ferme n'existe, des consensus d'expert ont néanmoins été publiés [2]. Concernant la surveillance radiologique de ces patients, le consensus *Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence* (RADAR) donne des conseils de rythme de suivi. En cas de PSA > 2 ng/mL, un scanner et une scintigraphie osseuse sont demandés. En

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : g.ploussard@gmail.com (G. Ploussard).

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

cas de normalité et si le patient reste asymptomatique, ils seront répétés quand le PSA atteindra 5 ng/mL et à chaque doublement du PSA. À l'avenir, ces examens standards seront probablement remplacés par l'imagerie fonctionnelle (TEP à la choline et au PSMA) qui offre des performances diagnostiques supérieures. Du point de vue biologique, le suivi PSA reste primordial, même si non suffisant. Son temps de doublement garde une valeur pronostique majeure au stade de résistance à la castration. Le seuil de 10 mois est souvent retenu comme seuil pronostique fiable, notamment en cas de CPRCnm. Il est alors associé à une augmentation significative du risque de développer des métastases et du risque de mortalité par cancer. En cas de temps de doublement inférieur, la survie sans métastases est raccourcie de moitié environ (15 mois *vs* 30 mois), ainsi que la survie globale, qui baisse de 5 à 3 ans environ.

Quelle attitude adopter face à un patient CPRCnm ?

Jusqu'à cette année, aucune molécule n'avait l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en l'absence de métastase prouvée. Les attitudes de surveillance avec nouveau bilan d'imagerie à l'augmentation du PSA ou de modifications hormonales n'ayant pas montré de bénéfice en survie étaient le plus souvent choisies. En 2018, deux études, SPARTAN et *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER), ont montré le bénéfice d'associer un traitement par inhibiteur des récepteurs aux androgènes au blocage androgénique simple en termes de survie sans métastase pour les patients en situation de résistance à la castration non métastatique. Ces patients étaient considérés à haut risque de développer rapidement des métastases, en raison d'un un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois [3,4]. L'étude SPARTAN, étude de phase III randomisée, avec 1 207 patients inclus, a montré un bénéfice pour l'association d'un traitement par suppression androgénique avec l'apalutamide (bénéfice en survie sans métastase de 24 mois) [3]. L'étude PROSPER, étude de phase III randomisée, avec 1 401 patients inclus, a montré a montré un bénéfice pour la double hormonothérapie avec enzalutamide cette fois, par rapport au blocage androgénique simple [4]. Le gain de survie sans métastase a été de 21,9 mois dans le bras enzalutamide. Devant les résultats de ces deux études, les recommandations ont donc évolué pour la prise en charge des patients en récidive biologique après traitement local et sans métastases apparentes. Il est recommandé de compléter la suppression androgénique par l'enzalutamide ou l'apalutamide, au stade de résistance à la castration, en cas d'évolutivité rapide du PSA.

À noter que de nombreuses études de combinaison sont en cours d'évaluation, impliquant les molécules sus-décrites ou d'autres en développement, comme l'objectif de développement pour le millénaire (ODM) 201 (darolutamide).

Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm)

Les hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG : enzalutamide, abiratérone) ont tout d'abord montré leur bénéfice clinique au stade postchimiothérapie, puis leur place dans la séquence thérapeutique a évolué, plus en amont de la maladie, du stade post-chimiothérapie par docétaxel à la possibilité de prescrire ces nouvelles molécules dès le diagnostic de la résistance à la castration [1,5]. L'évolution des recommandations s'est donc faite vers une prescription plus précoce de ces molécules dès le diagnostic de résistance à la castration, même chez des patients non symptomatiques. En effet, les données des bras placébo des essais d'enregistrement de différentes molécules illustrent parfaitement la progression rapide de la maladie en l'absence de traitement antitumoral efficace. Les manipulations hormonales dites « traditionnelles » de deuxième ligne sont d'efficacité limitée, uniquement biologique (sans effet sur la survie spécifique), chez un tiers des patients environ, et de façon très transitoire. Depuis les dernières recommandations françaises du CC-AFU et européennes de l'EAU, le retrait des androgènes et les manipulations hormonales n'entrent plus dans la définition du CPRCm [1,5]. Les recommandations insistent également sur l'absence d'indications à ces manipulations hormonales avec des antiandrogènes de première génération (niveau 1b, grade A). L'antiandrogène s'il était prescrit doit être arrêté, mais sans recherche du syndrome de retrait. Les études TERRAIN et STRIVE ont permis de positionner l'enzalutamide un peu plus en amont, lors de la résistance à la castration, en prouvant sa supériorité sur un blocage complet [6,7]. Ces études de phase II ont inclus des patients atteints de CPRC métastatiques, peu ou pas symptomatiques, chimio-naïfs qui ont été randomisés dans un bras avec traitement par enzalutamide 160 mg *vs* un bras avec traitement par blocage complet (bicalutamide 50 mg). Les résultats sur un critère de jugement principal de survie sans progression ont montré une réduction significative des risques de progression, avec un bénéfice homogène dans tous les sous-groupes de patients. La réduction était de 56 % (médiane allongée de 5,8 à 15,7 mois ; $p < 0,0001$). La réduction du risque de progression du PSA est de 72 %, avec 82 % de réponses > 50 % dans le bras enzalutamide, *vs* 21 % dans le bras bicalutamide.

L'analyse des différents essais pivotaux suggère ainsi que la réponse des patients est d'autant plus importante que la mise en place d'une HTNG est précoce. La médiane de progression du PSA varie ainsi dans les essais randomisés de 6 mois, lorsque l'enzalutamide est introduit en situation de deuxième ligne après traitement par abiratérone, à 19 mois dans l'étude TERRAIN, c'est-à-dire en traitement précoce dès le diagnostic de résistance à la castration.

Faut-il traiter de manière séquentielle ou bien combiner les molécules pour obtenir le maximum d'efficacité ? Ces questions restent ouvertes et les essais cliniques en cours permettront probablement d'y répondre. L'étude PLATO qui a été publiée cette année n'a pas montré d'intérêt de poursuivre une HTNG, en cas d'apparition d'une résistance à ce traitement [8]. Au total, 251 patients ont été randomisés entre abiratérone/placébo et abiratérone/enzalutamide. La survie médiane sans progression était équivalente dans les deux bras (5,6 mois), avec une augmentation d'effets secondaires de grade élevé dans le bras abiratérone/enzalutamide. Cette association n'est donc pas indiquée, dans une situation de deuxième ligne thérapeutique après traitement préalable par enzalutamide.

Concernant la séquence idéale en cas de prescription d'une HTNG, les données de l'étude multicentrique canadienne coordonnée par le Dr Chi ont été présentées lors du dernier congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), avec cette fois les données de survie sans progression après deuxième ligne. Cette étude de phase II compare avec randomisation la séquence abiratérone puis enzalutamide à la séquence enzalutamide puis abiratérone. Au total, 200 patients avec CPRCm naïfs de tout traitement ont été inclus. Le critère de jugement principal retenu est la réponse et le temps jusqu'à progression du PSA après la deuxième ligne de traitement. Les résultats de progression après première ligne ont été présentés en 2017, sans net bénéfice pour une séquence plutôt qu'une autre. Globalement, la réponse PSA était significativement plus fréquente et plus profonde dans le bras enzalutamide en première ligne et en deuxième ligne, avec une diminution du PSA de plus de 50 % chez 77 % des patients dans le bras enzalutamide, comparativement à 55 % dans le bras abiratérone, et de 31 % *vs* 4 %, respectivement en deuxième ligne ($p < 0,005$). La survie sans progression avec de l'enzalutamide en deuxième ligne était significativement améliorée comparativement à l'abiratérone, avec une médiane de survie de 2,7 mois *vs* 1,3 mois ($p < 0,001$). Néanmoins, cette différence de réponse biologique ne se traduisait pas par un quelconque avantage de survie sans progression ($p = 0,378$). Le temps médian de progression du PSA en deuxième ligne était très court, quel que soit le traitement.

Cette intensité de la réponse pourrait cependant être un facteur prédictif important de la durée de réponse aux traitements. Plusieurs études récentes ont ainsi corrélé de manière significative l'importance de la réponse PSA initiale à la survie sans progression sous enzalutamide et abiratérone [9,10]. Les résultats de ces études étaient concordants suggérant qu'une modification précoce du PSA à 4 semaines pourrait être un facteur prédictif de réponse au traitement par nouvelles hormonothérapies.

Quelles modalités d'introduction, de suivi et d'arrêt de traitement en cas de CPRCm ?

Le suivi du patient ayant un CPRC métastatique repose à la fois sur le suivi de la réponse thérapeutique et sur la tolérance au traitement. Avant initiation d'une HTNG, l'interrogatoire avec recueil des antécédents, l'examen clinique, l'électrocardiogramme (ECG) à la recherche d'un QT long sont recommandés quelle que soit la molécule prescrite. Pour l'acétate d'abiratérone, un bilan hépatique, un ionogramme sanguin et la prise de tension artérielle seront ajoutés, ainsi qu'une consultation en cardiologie en cas de terrain à risque.

Le patient aura également été exposé à une période de suppression androgénique qui peut être responsable des effets secondaires (morbidité cardiovasculaire, ostéoporose, sarcopénie, troubles cognitifs et de l'humeur), qui doivent être dépistés à l'instauration et prévenus par des mesures bien décrites dans les recommandations actuelles. Les règles hygiénodiététiques et l'activité physique doivent systématiquement accompagner la prescription. L'activité physique améliore la fatigue et permet de lutter contre les altérations de l'apparence, induites par la castration prolongée. Une moyenne quotidienne de 30 minutes d'activité physique adaptée, d'intensité moyenne, 5 jours par semaine est souhaitée. Le suivi nutritionnel (réduction des lipides saturés, des apports sodés, augmentation des acides gras poly-insaturés, des céréales, des fruits et légumes) doit avoir pour objectif un contrôle du poids et du périmètre abdominal (< 102 cm). La constitution d'un réseau de soins doit permettre d'adresser le patient à un confrère spécialiste (cardiologue, rhumatologue), à un psychologue, à une diététicienne, à une infirmière de coordination si nécessaire. Lors du suivi, à chaque consultation, l'indice de masse corporelle (IMC), le périmètre abdominal, la tension artérielle sont notés. Le bilan biologique est prescrit tous les 3 à 6 mois : PSA, créatininémie, numération formule sanguine (NFS), glycémie, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, lactate déshydrogénase (LDH). Une ostéodensitométrie est également recommandée de manière régulière lors du suivi. Au stade de la résistance à la castration, un suivi radiologique par scintigraphie osseuse et scanner thoraco-abdomino-pelvien est également souhaité, même en l'absence de progression biologique du PSA, pour ne pas méconnaître une progression radiologique isolée. Celle-ci est en effet rapportée dans 30 à 40 % des cas environ, quelle que soit la charge tumorale. L'imagerie fonctionnelle par TEP (choline, PSMA, autre radiotraceur) devrait prendre une place de plus en plus importante à l'avenir, du fait de sa plus grande sensibilité et spécificité, elle n'est néanmoins pas encore recommandée en pratique clinique courante.

La seule progression du PSA ne doit pas être un critère isolé d'arrêt du traitement. La combinaison d'au moins deux critères est recommandée (progression du PSA, progression radiologique, progression clinique/dégradation de l'état général). L'exception est représentée par une progression viscérale isolée, mais uniquement si elle est non équivoque. Le traitement sera bien sûr poursuivi en cas d'amélioration ou d'absence de douleurs, de réponse ou stabilité du PSA, et de réponse ou stabilité radiologique. Une élévation isolée du PSA sans altération radiologique ou clinique justifie d'une réévaluation au plus tard à 3 mois pour discuter la poursuite ou le changement du traitement.

Quel choix de la première ligne de traitement ?

Actuellement, la prescription d'une HTNG (enzalutamide, abiratérone) en première ligne représente le choix principal pour les patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration peu ou pas symptomatiques, en accord avec d'une part les recommandations françaises et européennes, et d'autre part les avis des conférences d'expert [2]. Quand on interroge les experts, environ 85 % débuteront par une HTNG. Les études pivotales d'enregistrement de l'enzalutamide et l'abiratérone limitaient l'inclusion à ces patients peu ou pas symptomatiques. À la lecture des recommandations, les patients symptomatiques, ayant eu une très courte période d'hormonosensibilité inférieure à 1 an, un fort volume tumoral, ou une atteinte métastatique viscérale, seraient plutôt candidats à une chimiothérapie par docétaxel en première ligne, en supposant que dans ces cas particulièrement agressifs, le récepteur aux androgènes n'est pas l'oncogène moteur de la progression de la maladie. Cette situation représenterait actuellement environ 10 %

des patients CPRCm. Cependant, aucun marqueur solide de réponse aux traitements n'est actuellement identifié, que ce soit la présence de métastases viscérales, la durée d'hormonosensibilité, le score de Gleason. Les données de l'étude PREVAIL (enzalutamide au stade préchimiothérapie) ont montré un bénéfice clinique important de l'enzalutamide également dans le sous-groupe de patients avec métastases viscérales et avec fort volume tumoral [11]. Les critères stricts de choix d'une chimiothérapie par docétaxel plutôt qu'une HTNG n'existent pas. Les HTNG peuvent donc être données en première intention dans ces indications, avec une bonne réponse oncologique. Les marqueurs prédictifs de réponse (type AR-V7) font également défaut en pratique clinique courante, et ne permettent pas d'identifier les patients non répondeurs (taux de résistance primaire de 10-15 % environ).

Et si le patient a reçu une chimiothérapie au stade hormonosensible ?

Depuis les trois études évaluant le docétaxel au stade hormonosensible (STAMPEDE, AFU-GETUG-15, *Chemohormonal Therapy vs Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease* [CHAARTED]), les recommandations ont changé avec une chimiothérapie par docétaxel associée à la castration androgénique proposée aux patients métastatiques dès le stade hormonosensible (niveau de preuve 1, grade A). Les données actualisées de l'étude CHAARTED ont permis de mieux identifier le sous-groupe de patients pouvant tirer le bénéfice maximum de cette chimiothérapie précoce, à savoir les patients ayant un fort volume tumoral. De plus en plus de patients vont donc entrer dans le stade CPRCm avec une antériorité de traitement par docétaxel. Cela modifiera-t-il les lignes thérapeutiques ultérieures, telles qu'actuellement établies ? Il est encore trop tôt pour y répondre, néanmoins les données de suivi des patients inclus dans l'étude AFU-GETUG-15 semblent montrer une plus grande sensibilité du CPRCm aux HTNG lors de la phase de résistance à la castration (en termes de réponse PSA), ce qui ne plaide pas pour un rechallenge par docétaxel mais plutôt pour la prescription en première de CPRCm d'une HTNG [12]. Et quand on interroge les experts (consensus 2017 de Saint-Gallen), 90 % d'entre eux plébiscitent cette option en cas de docétaxel reçu au stade hormono-naïf [2]. D'autres études ont été présentées ou publiées, confirmant une bonne réponse biologique aux HTNG après docétaxel au stade hormononaïf [13].

Et si le patient a reçu de l'acétate d'abiratérone au stade hormonosensible ?

La prise en charge du cancer de la prostate métastatique a connu une autre avancée marquante en 2017. Les essais LATITUDE et STAMPEDE ont montré le bénéfice en survie de l'association de l'abiratérone et de la prednisone à la castration classique au stade hormonosensible [14,15]. La diminution du risque de décès était de près de 40 % dans ces deux essais avec un bon profil de tolérance.

L'essai LATITUDE a inclus 1 200 patients nouvellement diagnostiqués avec un cancer de la prostate métastatique à haut risque, défini par la présence d'au moins deux critères de haut risque : Gleason élevé, métastases viscérales, fort volume tumoral (au moins trois métastases osseuses). Après un suivi moyen de 30,4 mois, le risque de décès était abaissé de 38 % dans le bras abiratérone et prednisone. Les résultats de l'essai STAMPEDE ont conforté ces résultats dans une population de patients beaucoup moins homogène, incluant également des patients à faible volume et une proportion de patients avec cancer de la prostate localement avancé non métastatique. La survie globale était améliorée de 37 % dans le bras abiratérone. Les recommandations ont donc évolué et l'association de l'abiratérone et de la prednisone, à la suppression androgénique classique, doit donc être considérée comme un autre standard de traitement, à côté du docétaxel, chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique qui vont commencer une hormonothérapie. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'efficacité des traitements de la résistance à la castration chez ces patients ayant reçu 2, 3, voire plusieurs années de traitement par abiratérone au stade plus précoce.

Et si le patient a reçu un traitement local au stade hormonosensible ?

Deux études récentes (HORRAD et STAMPEDE) ont récemment été publiées, évaluant le bénéfice du traitement local (radiothérapie prostatique) chez les patients métastatiques d'emblée [16,17]. L'étude HORRAD s'est avérée négative sur le critère de jugement principal, à savoir la survie globale, avec néanmoins un bénéfice en survie sans progression dans la population globale [16]. La majorité des patients dans cette étude avait une charge tumorale importante, le PSA moyen était à 120 ng/mL. L'étude STAMPEDE qui a randomisé 2 000 patients a prévu une stratification sur la charge tumorale (PSA moyen 98 ng/mL). Si aucun bénéfice n'a été mis en évidence dans la population globale, l'analyse de la sous-population de patients oligo-métastatiques (< 4 métastases) a rapporté un bénéfice significatif en survie globale et sans progression [17]. Cette étude pourrait donc rapidement faire changer les recommandations et à terme modifier le profil évolutif des patients entrant en résistance à la castration.

Quel avenir de la prise en charge du CPRC ?

La prise en charge du patient atteint d'un CPRC continue donc d'évoluer. Les hormonothérapies de nouvelle génération ont pris une place prépondérante, dès la première ligne, et de façon précoce dans l'histoire de la maladie et dans la séquence thérapeutique. Le récepteur aux androgènes joue un rôle majeur dans les phénomènes de résistance aux traitements. Les modifications de la voie androgénique restent les principaux mécanismes d'adaptation de la cellule tumorale à un environnement pauvre en androgènes : amplification, mutation du récepteur, modifications de répresseurs/coactivateurs, variants d'épissage, augmentation de la synthèse locale des androgènes. L'analyse transcriptomique des tissus tumoraux permet également de développer de nouvelles voies de recherche. Ainsi, si les mutations germinales, c'est-à-dire présentes dans toutes les cellules de l'individu, restent peu nombreuses (5-10 %),

les mutations somatiques sont retrouvées dans plus de 90 % des cas. À côté des altérations du récepteur aux androgènes (70 %), les altérations du système de réparation de l'ADN sont détectées dans plus de 20 % des cas. Les inhibiteurs de poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) (olaparib, niraparib, rucaparib, véliparib notamment) constituent alors une option thérapeutique intéressante, avec des taux de réponses importants, un bénéfice en survie globale en cas de modification de ces systèmes de réparation sur l'analyse génomique des tissus. Autre voie de recherche, la perte de *Phosphatase and Tensin Homolog* (*PTEN*). Cette perte génomique est présente dans 15 à 20 % des cancers localisés, mais dans 40 % environ des CPRC. Elle constitue un facteur de mauvais pronostic car son inactivation libère la voie AKT/mTOR et provoque la prolifération cellulaire. L'ipatasertib est un inhibiteur d'AKT qui a montré dans une étude de phase II randomisée un bénéfice en survie sans progression radiologique, en cas de perte de *PTEN* confirmée dans le tissu tumoral. Aucun bénéfice n'était retrouvé en cas de *PTEN* sauvage. L'analyse génomique du tissu tumoral peut donc influencer le choix du traitement, mais pose le problème de collecte d'échantillon. Les biopsies liquides représentent une voie d'avenir importante, et pourraient permettre d'adapter de manière dynamique le choix du traitement, grâce à une analyse plus aisée du matériel génomique tumoral, à plusieurs temps de la maladie. Les plateformes de détection des cellules tumorales, des ADN et ARN circulants permettent d'obtenir une évaluation quantitative et qualitative par simple prise de sang.

Les facteurs prédictifs de réponse restent encore incertains, mais permettront vraisemblablement dans un avenir proche d'optimiser et d'individualiser la séquence thérapeutique pour un patient donné. Les études en cours et à venir permettront sans nul doute d'élargir encore l'arsenal thérapeutique et d'optimiser l'utilisation de chaque traitement, afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

Les questions de combinaisons de traitement restent également ouvertes, ainsi que celle tout autant pertinente des séquences thérapeutiques. L'individualisation du projet thérapeutique selon des marqueurs moléculaires sera peut-être une des clés de l'optimisation des traitements hormonaux ou non, dans la prise en charge future du CPRC. *Symposium Astellas*

Liens d'intérêts

J.-N. Cornu : L'auteur est consultant pour les compagnies Allergan, Astellas, Boston Scientific, Bouchara-Recordati, Coloplast, Cousin Biotech, Medtronic, Mundipharma, Pfizer, Pierre Fabre Médicaments et investigateur pour Astellas, Cousin Biotech, Coloplast, GT Urological, Ipsen, MedTronic.

G. Ploussard : activités de consultant (Astellas, IPSEN, Janssen, Ferring, Bouchara-Recordati, Takeda) et investigateur d'études cliniques (Janssen, Ferring).

Remerciements

Cet article fait partie du numéro hors série *Compte-rendu du 112e congrès de l'Association française d'urologie 2018* réalisé avec le soutien institutionnel d'Astellas.

Références

[1] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. French ccAFU guidelines – Update 2018-2020: Prostate cancer. Prog Urol 2018 S1166-708730514-1.
[2] Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol 2018;73:178-211.
[3] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al.; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med 2018;378:1408-18.
[4] Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2018;378:2465-74.
[5] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol 2016;S0302-2838:30469-9.
[6] Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. J Clin Oncol 2016;34(18):2098-106.
[7] Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide vs bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17(2):153-63.
[8] Attard G, Borre M, Gurney H, et al. TPLATO collaborators. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. J Clin Oncol 2018;36:2639-46.
[9] Conteduca V, Crabb SJ, Scarpi E, et al. Association Between Early PSA Increase and Clinical Outcome in Patients Treated with Enzalutamide for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Mol Diagn Ther 2016;20:255-63.
[10] Fuerea A, Baciarello G, Patrikidou A, et al. Early PSA response is an independent prognostic factor in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with next-generation androgen pathway inhibitors. Eur J Cancer 2016;61:44-51.
[11] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371(5):424-33.
[12] Lavaud P, Gravis G, Foulon S, et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. Eur Urol 2017 S0302-2838:30791-1.
[13] Francini E, Yip S, Ahmed S, et al. Clinical Outcomes of First-line Abiraterone Acetate or Enzalutamide for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Androgen Deprivation Therapy + Docetaxel or ADT Alone for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer 2018;16:130-4.
[14] James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med 2017;377:338-51.
[15] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017;377:352-60.
[16] Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol 2018 30658-4.
[17] Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018;392:2353-66.