



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Spécificités gériatriques du cancer de la prostate



Geriatric specificities of prostate cancer

P. Mongiat-Artus^{a,*}, E. Paillaud^b, P. Caillet^c,
G. Albrand^d, Y. Neuzillet^e

^a Service d'urologie et unité de chirurgie et d'anesthésie ambulatoires, université Paris Diderot - université de Paris, Inserm UMR.S1165, hôpital Saint-Louis, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

^b Service de gériatrie, unité d'onco-gériatrie et UCOG - Paris-Ouest, université René-Descartes - université de Paris, EA 7376 épidémiologie clinique et vieillissement, hôpital européen Georges-Pompidou, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

^c Service de gériatrie, hôpital Henri-Mondor, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Créteil, France

^d Service de gériatrie et UCOG - IR, AuRA Ouest-Guyane, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, Pierre-Bénite, France

^e Service d'urologie, université de Versailles-Saint-Quentin en Yvelines, hôpital Foch, Suresnes, France

Reçu le 26 août 2019 ; accepté le 10 septembre 2019

MOTS CLÉS

Personne âgée ;
Gériatrie ;
Cancer de la prostate ;
Diagnostic ;
Traitement

Résumé

But. – Décrire l'épidémiologie du cancer de la prostate (CaP) et son histoire naturelle chez le patient âgé. Proposer des adaptations de l'évaluation gériatrique spécifiques du CaP. Rappeler les options thérapeutiques et la conduite des traitements propres aux patients âgés.

Méthode. – Recherche bibliographique à partir de la base de données bibliographiques Medline (NLM outil Pubmed) et Embase, ainsi que sur les sites internet des sociétés savantes de gériatrie, de l'Institut National du Cancer à partir des mots clés suivants : personne âgée, gériatrie, cancer de la prostate, diagnostic, traitement.

Résultats. – L'âge médian au diagnostic du CaP est 69 ans, faisant du CaP le type même du cancer du sujet âgé. La mortalité spécifique du CaP augmente avec l'âge. Cela traduit deux caractéristiques. Premièrement, un diagnostic des formes de stade et de grade élevés plus fréquent chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. Deuxièmement, un recours aux options thérapeutiques curatives moins fréquent chez les patients âgés que chez les patients

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.mongiat-artus@aphp.fr (P. Mongiat-Artus).

plus jeunes. La SIOG propose une évaluation gériatrique spécifique pour les patients présentant un CaP ; elle peut être une aide, mais la recommandation d'une évaluation initiale des troubles cognitifs est critiquable. Nous ne disposons pas d'études thérapeutiques, ne serait ce que prospective, dédiées aux patients âgés. Cependant, un double objectif doit présider aux choix des soins chez le patient âgé : premièrement le respect des attentes propres à chaque patient et deuxièmement la recherche du bénéfice clinique global ; objectifs qui n'ont aucune raison d'être réservés aux patients âgés.

Conclusion. – Le CaP chez le patient âgé répond aux recommandations diagnostiques et thérapeutiques générales en cours. Le respect de ces recommandations devrait permettre de corriger à la fois le diagnostic tardif et le sous-traitement observés.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Elderly;
Geriatrics;
Prostate cancer;
Diagnosis;
Treatment

Summary

Purpose. – To describe the epidemiology of prostate cancer (PCa) and its natural history in the elderly patient. To propose adaptations of geriatric evaluation specific to PCa. Recall therapeutic options and the treatment options specific to elderly patients.

Method. – Bibliographic research from the Medline bibliographic database (NLM Pubmed tool) and Embase, as well as on the websites of scientific societies of geriatrics, from the National Cancer Institute using the following keywords: elderly, geriatrics, prostate cancer, diagnosis, treatment.

Results. – The median age at diagnosis for PCa is 69 years old, making PCa the very type of cancer of the elderly. The specific mortality of the disease increases with age. This translates two of its characteristics. First, a diagnosis at higher grade and stage is more common in older patients than in younger patients. Secondly, use of curative therapeutic options is less common in elderly patients than in younger patients. SIOG recommends a specific geriatric assessment for patients with PCa, which may be useful, but the need for an initial detection of cognitive disorders is open to criticism. There is no therapeutic trial, if only prospective, dedicated to elderly patients with PCa. However, decision-making in the elderly patient with PCa must pursue two goals: first, the respect of the expectations specific to each patient and secondly, the search for the global clinical benefit; goals that should not be restricted to elderly patients.

Conclusion. – PCa in the elderly patient follow the current guidelines for diagnostic and for treatment. Compliance with these guidelines should eliminate both the late diagnosis and the under-treatment actually observed.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme dans les pays développés et à haut niveau de revenus [1]. L'âge médian au diagnostic en France est de 69 ans et la mortalité augmente régulièrement avec l'âge [2] (Fig. 1).

L'histoire naturelle du CaP a été étudiée sur deux cohortes aux USA, l'une de 767 malades (de 55 à 74 ans) et l'autre de 2333 malades (de moins de 76 ans). Les deux analyses concluent que le facteur pronostique majeur est le score de Gleason. Pour un score de Gleason élevé (8 à 10), le risque de décès spécifique est très élevé dans les 10 ans suivant le diagnostic, quel que soit l'âge du patient [3,4]. Ces données ont été confirmées plus récemment [5].

Méthode

Les données sur l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement du CaP chez la personne âgée ont été recherchées

dans Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) et Embase (<http://www.embase.com/>), ainsi que sur les sites internet des sociétés savantes de gériatrie, de l'Institut national du cancer, en utilisant les mots clés MeSH suivants ou une combinaison de ces mots clés : personne âgée, gériatrie, cancer de la prostate, diagnostic, traitement. Les articles obtenus rédigés en français et en anglais ont ensuite été sélectionnés en fonction de leur qualité méthodologique et de leur pertinence par rapport au sujet traité.

Résultats

Évaluation

Des recommandations communes à la Société internationale d'onco-gériatrie (SIOG) et à l'European Association of

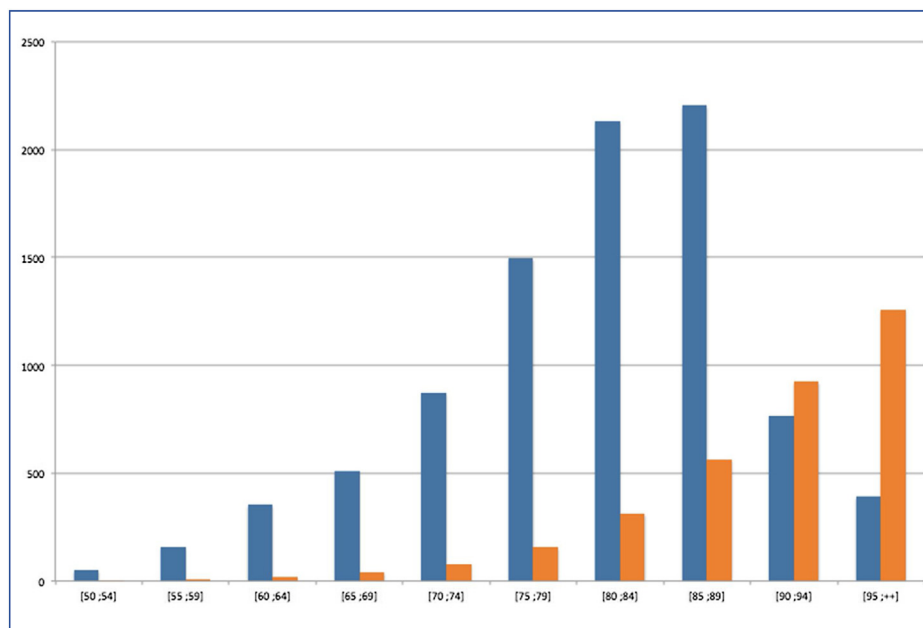


Figure 1. Données projetées en 2017 selon la classe d'âge : incidence annuelle (bleu) et mortalité annuelle (orange) [2].

Urology (EAU) sur le CaP du sujet âgé ont été publiées et sont régulièrement mises à jour [1,6].

Elles spécifient que la détection de fragilité doit être réalisée au moyen du score G8 et qu'un dépistage concomitant d'un trouble cognitif doit être réalisé à l'aide du mini-Cog [7,8]. Si l'utilisation du G8 est peu discutable, on ne peut être que réservé quant au recours systématique au mini-Cog, d'une part, du fait de la surcharge de temps que cela représenterait et, d'autre part, du fait des précautions nécessaires au dépistage d'un trouble cognitif qui nécessiteraient un investissement de temps encore plus conséquent. Enfin, l'intérêt pronostique serait très discutable également. Les troubles cognitifs évoluent en général suffisamment lentement pour qu'ils n'aient pas d'impact sur la prise en charge des CaP de mauvais pronostic. Dans les CaP à évolution lente, l'intérêt est sans doute plus significatif au regard de l'impact potentiel sur l'observance des traitements (traitement oraux notamment), mais c'est en fait un faux problème si le traitement est supervisé par une IDE. Seule l'aggravation « potentielle », et finalement mal étudiée, d'un déficit cognitif sous-jacent par l'hormonothérapie pourrait légitimer le dépistage d'une fragilité cognitive. Et même alors, le mini-Cog n'est qu'un test de dépistage sans intérêt en termes de diagnostic étiologique. Or seule les pathologies démentielles à évolution rapide pourraient faire discuter certains traitements dans le CaP, ce qui supposerait donc un bilan neuro-psychométrique complet à visée étiologique. Cela n'est probablement pas envisageable actuellement du fait du manque de gériatres formés à l'onco-gériatrie et de neuropsychologues. En résumé, l'utilité du mini-Cog systématique paraît très discutable.

Durant l'évaluation gériatrique (EG), l'évaluation quantitative des comorbidités peut être réalisée avec certains

scores comme le Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). L'estimation de la probabilité de survie peut être calculée avec certains scores, tels que le score de Lee (ou de Schonberg), qui intègre notamment des variables relatives aux comorbidités.

À l'issue de l'EG les patients peuvent être distribués en 4 catégories :

- la première catégorie est celle des patients robustes, en bon état de santé, qui relèveraient d'un traitement standard ;
- la deuxième catégorie est celle des patients vulnérables, dont les altérations de l'état de santé peuvent être considérées réversibles (1 ou 2 altérations des ADL, comorbidité CIRS grade 2, perte de poids de 5 à 10 %), qui relèveraient d'un traitement standard après corrections des anomalies identifiées ;
- la troisième catégorie est celle des patients fragiles, dont les altérations de l'état de santé qui peuvent être considérées comme non réversibles justifient un traitement symptomatique ou d'un traitement oncologique « adapté » ;
- la quatrième catégorie est celle des patients grabataires et en phase terminale (du fait du cancer ou des autres altérations concomitantes de l'état de santé), qui justifient exclusivement de soins palliatifs.

Une telle catégorisation est séduisante, et elle ne semble pas spécifique du CaP. Cependant, elle ne doit pas masquer toute la subtilité d'une procédure de classification et elle ne doit pas se substituer au processus non moins subtil de la prise de décision de soin, particulièrement chez des patients âgés polypathologiques ou présentant des altérations fonctionnelles. Il faut retenir que l'intérêt majeur de cette classification est d'introduire de façon précoce une intervention gériatrique en vue d'optimiser l'état de santé

du patient. L'intérêt pratique de cette classification reste à établir et la définition de la fragilité dans ce contexte n'est encore pas consensuelle [9].

Diagnostic

Les modalités diagnostiques n'ont pas de spécificité chez le sujet âgé.

Le dépistage du CaP ou son diagnostic précoce reste un sujet délicat. En France, les prescriptions de PSA en contexte de dépistage sont aussi fréquentes avant et après 75 ans. On a observé une diminution, discrète, de la prescription de PSA avec le temps, mais les proportions d'usage avant et après 75 ans sont restées identiques [10]. L'âge de 75 ans est l'âge consensuel au-delà duquel le bénéfice d'un diagnostic précoce n'est plus reconnu. Cependant, cet âge chronologique a été retenu uniquement parce qu'au-delà de 75 ans un homme aurait moins de 10 ans de survie. On se rend bien compte du caractère très relatif, voir arbitraire, de cet âge. En effet, nous savons depuis le début du XXI^e siècle que la probabilité de survie est très variable d'une catégorie d'âge chronologique à l'autre en fonction de l'état de santé [11]. Un patient de 80 ans, en excellent état de santé et sans comorbidité peut avoir 10,8 ans de vie restante, alors qu'un patient de 70 ans, polymorbide et en mauvais état de santé, n'a en moyenne que 6,9 ans de vie devant lui [11]. De plus, l'histoire naturelle du CaP est déterminée bien plus par son agressivité que par l'âge chronologique auquel il survient [3]. Ainsi, d'une part, il est illusoire de pouvoir déterminer de façon simple la probabilité de survie d'un patient, d'autre part, il n'est pas pertinent de limiter à 10 ans la survie à partir de laquelle il y aurait un bénéfice à porter le diagnostic de CaP agressif.

La probabilité que le diagnostic d'un CaP se fasse sous une forme agressive augmente avec l'âge chronologique. Cela a été clairement montré à partir de la base CaPSURE aux USA [12]. L'analyse a porté sur 13 805 malades d'âge médian 66 ans (14 % ayant plus de 75 ans) et l'agressivité du cancer était estimée par le score CAPRA. L'âge chronologique était retrouvé corrélé significativement à l'agressivité du CaP au diagnostic (un score CAPRA de 6 à 10 était retrouvé dans 5,8 à 8,5 % des patients de moins de 55 ans à 59 ans et dans 21,4 et 33,4 % des patients de 75 à plus de 80 ans).

Traitement

Le cancer de la prostate ne fait pas exception : sa mortalité spécifique augmente avec l'âge au diagnostic [13]. Cette donnée est confirmée par le registre de l'Isère où, sur 15 462 patients de plus de 60 ans atteints de CaP, la survie spécifique des patients ayant un cancer à haut risque est plus basse après 75 ans qu'entre 60 et 75 ans [14]. Sur une cohorte de malades de plus de 70 ans, le risque de mortalité a été évalué selon l'agressivité du CaP (groupe à risque de D'Amico) et selon la comorbidité du patient (Index de Charlson) [15]. Plus les patients avançaient en âge, plus leur risque de décès non-spécifique augmentait ; et ce risque augmentait avec la comorbidité. Cependant, pour les cancers à haut risque, le risque de décès restait porté essentiellement par les décès spécifiques et ce, pendant environ 10 ans en cas de faible comorbidité, pendant plus de 5 ans en cas de comorbidité intermédiaire et encore

pendant 3 à 5 ans en cas de comorbidité élevée. Cette « surmortalité » spécifique chez les patients âgés trouve son explication par la combinaison d'un diagnostic sous forme de moins bon pronostic et par un « sous-traitement ». Celui-ci est illustré, entre autre, par l'analyse de la base CaPSURE qui confirme l'association de l'âge chronologique et du choix de la modalité thérapeutique ; l'âge chronologique étant un déterminant plus puissant dans ce choix que l'agressivité du cancer [12]. Après ajustement sur le score CAPRA et en prenant pour référence les patients de moins de 55 ans, la probabilité de recevoir un traitement local était de 0,59 (IC 95 % 0,43–0,81) entre 55 et 60 ans et de 0,04 (IC 95 % 0,03–0,006) après 75 ans. Dans cette cohorte encore, comme en France, la survie spécifique diminuait avec l'âge chronologique. Les données sont concordantes à travers le monde. Sur un registre d'Australie du Sud, 1888 CaP localisés ont été analysés [16]. Les patients de plus de 80 ans ont été comparés à ceux de 70 à 80 ans. Non seulement le risque de cancer agressif au diagnostic était le plus élevé dans le groupe des plus de 80 ans, mais encore la chance de recevoir un traitement local curatif était de loin la plus faible dans ce même groupe avec un OR de 0,12 (IC 95 % 0,09–0,16). Si, en prenant comme référence le groupe de 70 à 80 ans, le risque de décès non-spécifique était plus élevé chez les patients de plus de 80 ans avec un HR de 3,4 (IC 95 % 2,8–4,2), le risque de décès spécifique y était aussi plus élevé avec un HR de 2,5 (IC 95 % 2,8–4,2). Enfin, l'étude du registre national Suédois confirme ces données avec une analyse portant sur 19 190 CaP à haut risque (selon D'Amico) et 95 948 témoins, tous classés selon l'index de Charlson et leur âge de plus ou moins 70 ans [17]. L'âge chronologique est le premier déterminant dans le choix d'un traitement curatif local, quelle que soit la comorbidité du patient. Il en résulte un sur-traitement des patients de moins de 70 ans très morbides, et un sous-traitement des patients de plus de 70 ans peu morbides.

Formes localisées

Nous ne disposons encore que d'études rétrospectives et observationnelles concernant le CaP localisé du patient âgé, et aucune étude prospective randomisée n'a été publiée.

Surveillance

La surveillance active est un traitement curatif. Ses indications sont donc assez rares chez les patients âgés. Cependant, et en accord avec l'augmentation du risque de formes agressives avec l'âge au diagnostic, l'analyse de la base de surveillance active PRIAS a montré que le risque de reclassification est plus élevé chez les patients de plus de 65 ans que chez ceux plus jeunes [18].

La surveillance simple est l'option thérapeutique pour les patients grabataires et en fin de vie, ou pour les patients âgés présentant une forme de bas risque, voire de risque intermédiaire.

Il n'y a pas d'indication au traitement hormonal seul. L'analyse de la base SEER aux USA a été restreinte aux patients de plus de 65 ans avec un CaP localisé ou localement avancé sans traitement local [19]. Les patients traités par hormonothérapie présentaient une survie moindre que les patients surveillés avec un OR de 1,37 (IC 95 % 1,2–1,56).

Prostatectomie élargie

L'étude PIVOT a porté un jugement négatif sur l'intérêt de la prostatectomie qui pourrait être mal interprété en l'éliminant de l'arsenal thérapeutique pour les patients âgés [20]. Il faut rappeler que les patients inclus dans PIVOT devaient avoir une survie supérieure à 10 ans alors que la moitié de la population était décédée à 10 ans, cela représente un défaut méthodologique très significatif. Cela est aussi une très bonne illustration de l'incapacité d'estimer de façon simple la survie d'un patient.

Toutes les études rapportant une expérience de prostatectomie chez des patients âgés souffrent d'un biais de sélection majeur, toutes étant observationnelles et rétrospectives [21]. Aucune conclusion ne peut être tirée de la littérature, sauf celle qu'une prostatectomie est « faisable » à tout âge, ce qui n'apporte pas d'information utile. Les résultats fonctionnels de la prostatectomie sont directement liés à l'état fonctionnel du patient et indirectement à son âge chronologique. On peut retenir que l'âge chronologique est un facteur de risque d'incontinence postopératoire, mais aucun appariement sur l'état fonctionnel n'a été effectué à ce jour pour déterminer le caractère indépendant de ce facteur de risque [22]. De même, les troubles de l'érection ont une incidence, une prévalence et une sévérité qui augmentent avec l'âge chronologique [23]. La récupération postopératoire est donc moindre avec l'âge opératoire; et il faut se garder de négliger les conséquences d'une perte d'érection pour le patient et son couple, et de négliger les mesures de réhabilitation sur le seul critère de l'âge chronologique (ce qui serait une illustration de l'âgisme).

Rappelons que tout geste opératoire doit être précédé d'une évaluation du risque de syndrome confusionnel chez la personne âgée et que l'identification d'un tel risque doit conduire à des mesures préventives.

Radiothérapie externe

La radiothérapie externe est l'option de traitement local la plus souvent utilisée chez la personne âgée. Elle ne comporte que deux contre-indications spécifiques dans cette population : les altérations cognitives responsables d'un trouble du comportement ou de l'observance pendant les séances de radiothérapie, et les positions vicieuses qui ne permettraient pas un positionnement optimal sous la machine.

La toxicité de la radiothérapie externe chez le sujet âgé n'a aucune particularité. Cela a été montré récemment en France sur 100 patients (48 % à haut risque) d'âge médian 78,4 ans (75 à 89 ans) [24]. Cette population était assez représentative de la population générale gériatrique, avec une altération des ADL dans 16 % des cas et des IADL dans 51 % des cas. Une évaluation précoce de la qualité de vie (QLQ-C30) a identifié une diminution marquée de celle-ci dans 13 % des cas et une diminution modérée dans 17 % des cas. Les items prépondérants étaient les troubles digestifs (30 %) et la fatigue (20 %), sans qu'aucun facteur prédictif d'altération de la qualité de vie n'ait été identifié. Il faut cependant être très attentif à la fatigue induite chez la personne âgée par les déplacements itératifs vers le centre de radiothérapie, les deux facteurs la conditionnant étant la distance parcourue et le nombre de séances. Trois essais d'hypofractionnement modéré (2,5 à 3 Gray par séance)

ont été publiés ces dernières années avec, pour chacun, une non-infériorité en survie de l'hypofractionnement par rapport au protocole classique [25–27]. Les âges médians à l'inclusion permettaient de couvrir la population gériatrique pour deux des trois études avec 69 ans (48 à 85 ans) et 71 ans (50 à 88 ans), la dernière étude n'ayant pas inclus de patient après 70 ans. Aucune différence de résultat n'a été rapportée selon l'âge chronologique. L'analyse en sous-groupe des 491 patients âgés de plus de 75 ans (15 % de la population) inclus dans la première étude d'hypofractionnement a été publiée [28]. Ses résultats sont tout à fait comparables à ceux de toute la population, tant pour ce qui est de l'efficacité que de la tolérance. Ces résultats ont donné lieu à une modification des recommandations de l'agence de santé Britannique qui fixe les modalités d'irradiation des patients âgés à 57 Gray délivrés par séances de 3 Gray [29]. On peut déplorer, pour cette option thérapeutique aussi, l'absence d'étude spécifiquement dédiée aux patients âgés.

Autres modalités

L'hormonothérapie seule n'a pas de place dans le traitement du CaP localisé ou localement avancé, puisque trois études ont montré que les résultats de l'association hormonothérapie–radiothérapie fait toujours mieux que l'hormonothérapie utilisée seule (et nous avons vu que l'hormonothérapie seule fait moins bien que la surveillance) [30–34].

Aucune donnée n'est disponible concernant la curiethérapie chez le sujet âgé, tant par implants permanents que par haut débit de dose.

Le traitement focal du CaP peut sembler une option séduisante chez le sujet âgé. On se doit de rappeler que les données scientifiques sur ce sujet sont très rares et d'une qualité très discutable. Quel que soit l'âge, il s'agit là d'un traitement expérimental auquel on ne peut recourir que dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Formes métastatiques

Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration

Nous ne disposons encore que d'études rétrospectives et observationnelles concernant le CaP métastatique sensible à la castration chez le patient âgé, aucune étude prospective randomisée n'ayant été publiée.

Hormonothérapie de première ligne

Le traitement de référence du CaP métastatique reste la suppression de la sécrétion des androgènes testiculaires, chirurgicalement (orchidectomie ou pulpectomie) ou médicalement (agonistes de la LHRH ou antagoniste de la LHRH). Les effets secondaires de ces traitements sont divers et n'ont pas de spécificité chez le patient âgé [35]. En revanche, la complication probablement la plus fréquente et menaçante chez ces patients est l'induction d'une sarcopénie. En effet, les patients sous hormonothérapie de première ligne ont une perte significative de la masse osseuse qui touche tout le squelette (moins 2,3 à 4,8 % par an) et une perte significative de masse musculaire (moins 2 à 3,6 % par an) responsable d'une diminution des performances physiques dans les activités de la vie quotidienne (moins 24 %) [36,37]. Ces modifications participent à la forte incidence de chutes observées sous hormonothérapie (22 %) [38]. Et

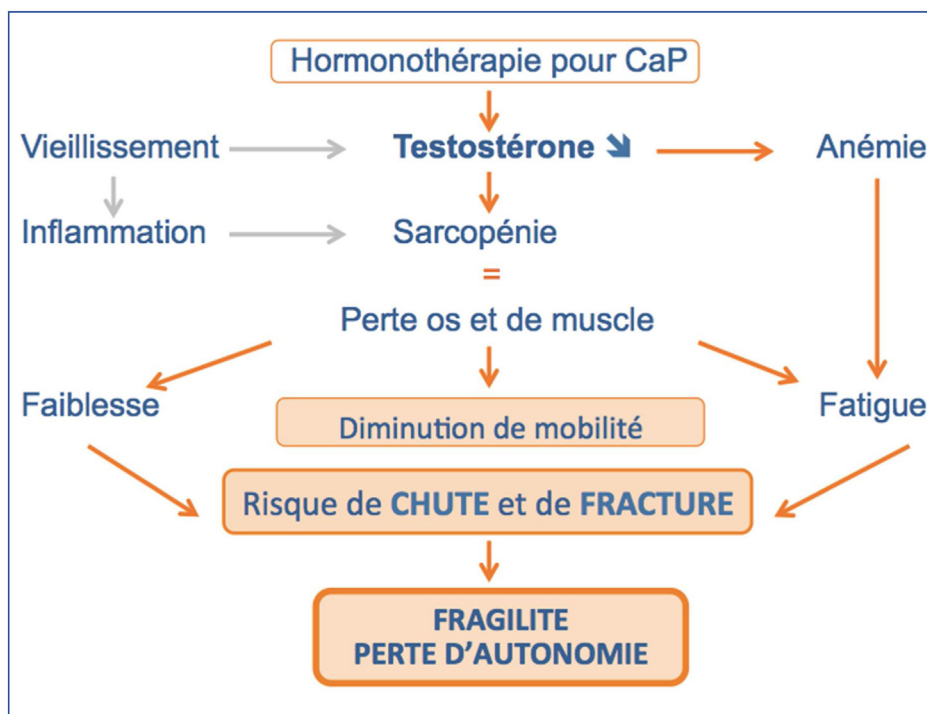


Figure 2. Relations entre le traitement hormonal et la sarcopénie et ses conséquences.

un sur-risque de fracture est observé chez les patients sous hormonothérapie (+40 % en Suède) [39]. Or, une fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez l'homme de plus de 70 ans est suivie de son décès dans l'année dans 30 % des cas en France [40]. Ce risque majeur de perte d'autonomie et de décès non-spécifique a conduit l'AFU et la Société Française de Rhumatologie à publier des recommandations spécifiques dont le suivi revêt une importance toute particulière chez le sujet âgé. Ces recommandations sont reprises dans les recommandations du CC-AFU [41,42] (Fig. 2).

Docétaxel

Le traitement du CaP métastatique sensible à la castration a été profondément modifié ces dernières années avec la validation comme standard de soin de la combinaison de l'hormonothérapie avec le docétaxel (Tableau 1). Deux essais ont prouvé le bénéfice en survie globale de cette association [43,44]. Ce bénéfice a été retrouvé dans toutes les classes d'âge (inférieures ou supérieures à 70 ans) dans l'étude CHARTED. La tolérance ne différait pas selon l'âge, mais l'utilisation de facteur de croissance doit être notée. La décision de recourir au docétaxel doit en effet être prise de façon prudente, comme la conduite du traitement doit être prudente elle aussi chez des malades âgés.

Abiratérone

L'abiratérone combinée à l'hormonothérapie de première ligne a aussi montré un bénéfice en survie globale dans ce contexte nosologique dans 2 essais [45,46]. L'essai LATTITUDE n'a pas prévu d'analyse en sous-groupe d'âge, mais 41 % des patients avaient plus de 70 ans et 20 % plus de 75 ans. L'étude STAMPEDE n'a pas non plus rapporté de résultats d'efficacité selon l'âge, mais 37 % des patients avaient

plus de 70 ans et la toxicité a été identique quel que soit l'âge.

Enzalutamide

L'enzalutamide, en combinaison avec l'hormonothérapie de première ligne, a tout récemment prouvé son efficacité en survie globale [47]. Cependant, l'essai ENZAMET n'a pas inclus de patient plus âgé que 74 ans. Si l'extension du bénéfice à la population âgée est fort probable, cela n'est pas étayé par une preuve scientifique.

Apalutamide

L'apalutamide, combiné à l'hormonothérapie de première ligne, apporte aussi un bénéfice en survie globale [48]. Mais ni l'efficacité ni la tolérance n'ont été rapportées selon l'âge.

Radiothérapie externe

Un des bras de l'étude STAMPEDE a permis de montrer un bénéfice en survie globale chez les patients ayant une faible charge métastatique lorsqu'une radiothérapie locale est réalisée [49]. Les patients inclus avaient, dans les deux bras, un âge médian de 68 ans allant de 63 à 73 ans. Il ne s'agit pas à strictement parler d'une population gériatrique, mais le bénéfice semblait cantonné au groupe de patients de plus de 70 ans (population cependant très sélectionnée avec un ECOG-PS de 0 dans 71 % des cas et de 1 ou 2 dans 29 % des cas).

Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique

Nous ne disposons encore que d'études rétrospectives et observationnelles concernant le CaP résistant à la castration non métastatique chez le patient âgé, aucune étude prospective randomisée n'ayant été publiée.

Tableau 1 Âges médians des patients inclus dans les essais de phase 3 du cancer de la prostate sensible à la castration d'emblée métastatique (dont l'âge maximum d'inclusion est supérieur à 75 ans).

Cancer de la prostate sensible à la castration métastatique d'emblée	Étude	Âge médian du bras expérimental, ans (extrêmes)	Âge médian du bras contrôle, ans (extrêmes)	Référence
Docétaxel	CHAARTED	64 (36–88)	63 (39–91)	Sweeney C. 2015 NEJM James N. 2016 Lancet
	STAMPEDE	65 (40–81)	65 (41–82)	
Abiratérone	LATTITUDE	68 (38–79)	67 (33–92)	Fizazi K. 2017 NEJM James N. 2017 NEJM
	STAMPEDE	67 (39–84)	67 (42–85)	
Enzalutamide	ENZAMET	69,2 (63,2–74,5)	69 (63,6–74,5)	Davis I. 2019 NEJM
Apalutamide	TITAN	69 (45–94)	68 (43–90)	Chi K. 2019 NEJM

Tableau 2 Âges médians des patients inclus dans les essais de phase 3 du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (dont l'âge maximum d'inclusion est supérieur à 75 ans).

Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique	Étude	Âge médian du bras expérimental, ans (extrêmes)	Âge médian du bras contrôle, ans (extrêmes)	Référence
Apalutamide	SPARTAN	74 (48–94)	74 (52–97)	Smith M. 2018 NEJM
Enzalutamide	PROSPER	74 (50–94)	73 (53–92)	Hussain M. 2018 NEJM
Darolutamide	ARAMIS	74 (48–95)	74 (50–92)	Fizazi K. 2019 NEJM

Tableau 3 Âges médians des patients inclus dans les essais de phase 3 du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (dont l'âge maximum d'inclusion est supérieur à 75 ans).

Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique	Étude	Âge médian du bras expérimental, ans (extrêmes)	Âge médian du bras contrôle, ans (extrêmes)	Référence
Docétaxel	TAX 327	68 (36–92)	68 (43–86)	Tannock I. 2004 NEJM Petrylak D. 2004 NEJM
	SWOG 9916	70 (47–88)	70 (43–87)	
Abiratérone	COU-AA302	71 (44–95)	70 (44–90)	Fizazi K. 2017 NEJM de Bono J. 2011 NEJM
	COU-AA301	69 (42–95)	69 (39–90)	
Enzalutamide	PREVAIL	72 (43–93)	71 (42–93)	Beer T. 2014 NEJM Scher H. 2012 NEJM
	AFFIRM	69 (41–92)	69 (49–89)	
Cabazitaxel	TROPIC	67 (61–72)	68 (62–73)	De Bono J. 2010 Lancet
Radium 223	ALSYMPCA	71 (49–90)	71 (44–94)	Parker C. 2013 NEJM

Le CaP résistant à la castration non métastatique a vu sa prise en charge modifiée ces toutes dernières années avec des essais cliniques montrant le bénéfice apporté par trois molécules en survie globale et en survie sans progression sans métastase (Tableau 2). On peut noter un âge médian tout à fait homogène entre les trois essais (74 ans).

Apalutamide

L'essai SPARTAN a retrouvé un bénéfice dans toutes les classes d'âge, y compris au-delà de 75 ans [50]. En revanche, le profil des complications fait état d'un risque de chutes et de fractures plus élevé sous apalutamide. Le taux de chutes était de 15,6 % (contre 9 %) avec 1,7 % de chutes Grades 3–4 (contre 0,8 % pour le placebo). Le taux de fracture était de 11,7 % (contre 6,5 %) avec 2,7 % de fractures Grades 3–4 (contre 0,8 % pour le placebo). En revanche, l'apalutamide apportait un bénéfice en qualité de vie.

Enzalutamide

L'essai PROSPER a, lui aussi, retrouvé un bénéfice dans toutes les classes d'âge [51]. Le risque de chute dans le groupe enzalutamide était de 11 %, mais sans description de sa répartition selon l'âge.

Darolutamide

L'essai ARAMIS a, comme SPARTAN et PROSPER, retrouvé un bénéfice quel que soit l'âge [52]. La qualité de vie des patients était maintenue avec un profil de tolérance très favorable, rendant a priori cette molécule séduisante chez la personne âgée, mais rappelons qu'aucune étude dédiée n'est disponible.

Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique

Nous ne disposons encore que d'études rétrospectives et observationnelles concernant le CaP résistant à la castration métastatique chez le patient âgé, aucune étude prospective randomisée n'ayant été publiée.

Le premier traitement du CaP résistant à la castration métastatique qui a apporté un bénéfice en survie globale a été la chimiothérapie par taxane, d'abord par le docétaxel, suivi plus tard par le cabazitaxel (en seconde ligne) (Tableau 3). Le traitement par docétaxel est resté le seul disponible pendant une dizaine d'années. Le rapport bénéfice–risque de cette chimiothérapie chez le patient âgé a rapidement été discuté, car la toxicité du docétaxel s'est révélée augmentée en sévérité et en fréquence avec l'âge chronologique, amenant à discuter son indication [53,54]. Le premier niveau de discussion a concerné la pertinence de l'administration du traitement aux patients âgés fragiles. S'il est recommandé d'y sursoir en cas d'état général altéré, il est essentiel de bien identifier la cause de la fragilité, car si celle-ci est consécutive au cancer, elle ne représente plus *per se* une contre-indication et le patient peut alors tirer un bénéfice du docétaxel [55]. Le deuxième niveau de discussion a concerné la faisabilité de l'administration de docétaxel aux patients âgés fragiles et vulnérables. Loïc Mourey a le grand mérite d'avoir conduit, en France et sous l'égide du GRECO, une des seules études sur le CaP résistant à la castration dédiée au sujet âgé [56]. Il a montré qu'une administration de docétaxel chez ces patients n'était pas faisable et il a ainsi aidé à imposer la notion d'évaluation et d'intervention pré-chimiothérapie pour le

CaP, au moins dans la forme résistante à la castration. Une étude plus récente, exploratoire sur un nombre réduit de patients de plus de 70 ans ayant un CaP résistant à la castration métastatique, a montré qu'une EG permet de prédire avec fiabilité l'interruption précoce du docétaxel [57]. Comme l'étude du GERICO, elle souffrait de son caractère purement descriptif, excluant une intervention gériatrique qui pourrait optimiser l'état de santé et corriger la fragilité de certains patients, les rendant potentiellement éligibles à une chimiothérapie complète. Nous sommes encore loin de disposer de guides clairs sur l'évaluation et l'intervention gériatrique standardisées à mener avant l'administration éventuelle de docétaxel et de cabazitaxel. Nous avons vu que les scores prédictifs de complication sous chimiothérapie ont peu de valeur prédictive individuelle et ne prennent pas en compte les spécificités des drogues utilisées. En revanche, une EG est indispensable, suivie de mesures interventionnelles correctrices (nutritionnelles avant tout) et, en cas d'administration de docétaxel, d'un recours facile aux facteurs de croissance pour limiter la toxicité hématologique [1].

La deuxième famille de médicaments apparue dans l'arsenal thérapeutique du CaP résistant à la castration métastatique est celle des « nouvelles » hormonothérapies, c'est-à-dire inhibiteur de synthèse des androgènes (abiratéron) et nouvel anti-androgène (enzalutamide). Le profil de toxicité de ces molécules semble plus favorable que celui des taxanes. Cependant, elles ont des toxicités propres et l'abiratéron fait encore chuter la testostéronémie. Les complications de l'hormonothérapie de première génération sont donc exacerbées. De plus, ces toxicités sont toujours plus fréquentes avec l'âge, que ce soit de façon non statistiquement significative dans les essais d'enregistrement sur des populations très sélectionnées ou dans des études « en vie réelle » [58]. En particulier, les complications cognitives sont l'objet de préoccupations et sont le sujet d'une étude française prospective (Cog-Pro) [59].

Docétaxel

L'étude TAX 327 (mais pas l'étude SWOG 9916) a fait l'objet d'une analyse *post hoc* qui a montré le bénéfice du docétaxel quel que soit l'âge du patient [60–62]. Il va de soi qu'un tel résultat traduit bien plus un bais de sélection des patients âgés dans le protocole qu'une bonne tolérance du produit. Le schéma d'administration consensuel du docétaxel chez les patients âgés est de 50 mg/m² toutes les 2 semaines. Ce consensus repose sur une étude Européenne menée sur 316 patients de 68 ans (46 ans à 85 ans avec un ECOG-PS de 0 dans 32 % des cas) randomisés pour recevoir soit 75 mg/m² toutes les 3 semaines, soit 50 mg/m² toutes les 2 semaines [63]. Le groupe de patients ayant reçu 50 mg/m² toutes les 2 semaines a eu moins de neutropénies fébriles (6 % contre 24 %), un temps jusqu'à échec thérapeutique prolongé (HR 1,3 IC 95 % 1,1–1,6) et même une survie globale prolongée (19,5 mois contre 17 mois).

Cabazitaxel

À l'étude TROPIC d'enregistrement a fait suite une étude sur l'administration dite compassionnelle du cabazitaxel [64,65]. Cette étude dite *Compassionate-use programme/expanded-access programs* (CUP/EAP) a inclus 421 patients de moins de 70 ans, 180 patients de 70 à 74 ans

et 145 patients de 75 ans et plus. Il a été montré que le nombre de cycles de cabazitaxel, la nécessité de réduire les doses et la tolérance étaient les mêmes dans les trois classes d'âge. Une analyse multivariée a identifié un âge seuil de 75 ans à partir duquel des neutropénies de Grade 3 étaient plus fréquentes; le seuil de 75 ans pouvant être retenu comme le seuil d'administration systématique d'un G-CSF qui réduit de 30 % ce risque hématologique. Enfin, sur une population de 68 ans d'âge médian, l'essai PROSELICA a montré qu'une dose de 20 mg/m² n'est pas inférieure en survie à la dose de l'essai d'enregistrement (25 mg/m²) ; et c'est cette dose qui est recommandée chez les patients âgés [1,66].

Abiratérone

Le groupe des 331 patients de plus de 75 ans inclus dans l'essai COU-AA301 a été rapporté séparément [67,68]. Ces patients plus âgés ont été exposés pendant la même durée à l'abiratérone que les plus jeunes et ont eu un profil de toxicité identique à celui des plus jeunes. Cependant, le risque d'arythmie complète et de tachycardie était plus marqué dans cette population âgée [69].

L'essai COU-AA302 a lui aussi fait l'objet d'une publication spécifique de sa population de plus de 75 ans. Si les bénéfices étaient retrouvés semblables chez les patients jeunes et chez ces patients âgés, ces derniers présentaient de façon plus fréquente une hypertension et des complications cardiaques.

Ces résultats justifient la recommandation d'une évaluation cardio-vasculaire des patients les plus âgés avant l'administration d'abiratérone [1].

Enzalutamide

L'essai PREVAIL a montré une efficacité en survie de l'enzalutamide dans toutes les classes d'âge [70,71]. Un risque de chute plus marqué a été identifié dans le groupe enzalutamide (19 % contre 8 % pour le placebo), sans distinction d'âge de survenue.

L'essai AFFIRM a identifié une efficacité en survie stable selon l'âge des patients [71,72]. En revanche, la fatigue, les diarrhées et l'anémie étaient plus marquées chez les patients les plus âgés.

Radium 223

L'essai ALSYMPCA a montré que le Radium 223, chez les patients ayant exclusivement des métastases osseuses, a un bénéfice en survie globale plus marqué dans la population âgée [73,74]. En revanche, l'utilisation combinée de Radium 223 à un autre traitement du CaP résistant à la castration métastatique a retrouvé une toxicité essentiellement hématologique qui a justifié une restriction de son usage par l'Agence européenne du médicament (EMA) [75].

Lutetium 177 lié à un anticorps anti-PSMA

Le traitement combiné à l'imagerie nucléaire du CaP est en cours de développement, pour l'instant à l'aide d'émetteurs alpha liés à un anticorps humanisé anti-PSMA (principe dit « teragnostique ») [76]. Cette approche est très séduisante chez le sujet âgé du fait de son profil de tolérance très favorable, bien qu'aucune donnée dans cette population ne soit encore disponible.

Conclusion

Les principes de traitement du CaP chez le patient âgé ne diffèrent pas de ceux qui président à la prise en charge des patients plus jeunes. Il est essentiel de garder à l'esprit deux guides précieux.

Premièrement, il faut soigneusement informer les patients, mais aussi s'informer soi-même de leurs souhaits, valeurs et préférences [77].

Deuxièmement, dans un contexte de complexité de la maladie et de quasi-surabondance d'options thérapeutiques, il faut savoir s'appuyer sur son bon sens clinique, qui reste le guide le plus sûr, et se fixer comme objectif le meilleur bénéfice clinique global pour le patient, au regard de son état de santé [78].

La prise en charge d'un patient âgé atteint d'un CaP ou qui pourrait faire l'objet d'un diagnostic de CaP doit être menée de façon conjointe avec les gériatres, tout au long des soins.

Remerciements

Nous tenons à remercier le Docteur Paul Meria pour sa relecture aussi attentive que bienveillante du manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

P.M.A. : essais cliniques : investigateur GETUG, Ferring, IPSEN ; interventions ponctuelles : invitations en tant qu'intervenant et qu'auditeur Janssen, Ferring, IPSEN, Astellas, Sanofi, Bouchara Recordati, Pierre Fabre, Takeda.

Y.N. : invitations en tant qu'intervenant et qu'auditeur Ferring, IPSEN, Astellas, Sanofi, Bouchara Recordati.

E.P. et G.A. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Droz JP, Albrand G, Gillissen S, Hughes S, Mottet N, Oudard S, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol* 2017;72:521–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.025>.
- [2] <http://www.lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale/Projection-d-incidence-et-de-mortalite-des-cancers-en-2017> [n.d.].
- [3] Albertsen P, Hanley J, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095–101.
- [4] Cuzick J, Fisher G, Kattan MW, Berney D, Oliver T, Foster CS, et al. Long-term outcome among men with conservatively treated localized prostate cancer. *Br J Cancer* 2006;95:1186–94, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603411>.
- [5] Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Lin Y, Dipaola RS, Yao SL. Fifteen-year outcomes following conservative management among men aged 65 years or older with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:805–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.03.021>.
- [6] Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer

- management in older patients. *Eur J Cancer* 2019;116:116–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.031>.
- [7] Soubeyran P, Mertens C, Mathoulin-Pélissier S, Rainfray M, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE prospective multi-center cohort study. *PLoS One* 2015;85:92–100, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115060>.
- [8] Sample P, Borson S, Scanlan AJM, Chen AP. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *2003*;51:1451–4.
- [9] Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Tournigand C, Lagrange JL, et al. Performance of four frailty classifications in older patients with cancer: prospective elderly cancer patients cohort study. *J Clin Oncol* 2017;35:766–77, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3143>.
- [10] Tuppin P, Hamers F. Cancer de la prostate : actualité épidémiologique en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2016;39–40:691–735.
- [11] Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients a framework for individualized decision making. *J Am Med Assoc* 2001;285:2750–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.21.2750>.
- [12] Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011;29:235–41, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2075>.
- [13] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—A population-based study. *Lancet Oncol* 2013;15:23–34, [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70546-1).
- [14] Bellier A, Colonna M, Delafosse P, Seigneurin A. Incidence of prostate cancer and net survival by grade in a geriatric population: a population-based study in a French administrative entity from 1991 to 2013. *Cancer Epidemiol* 2018;56:60–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2018.07.007>.
- [15] Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Prediction of long-term other-cause mortality in men with early-stage prostate cancer: results from the prostate cancer outcomes study. *Urology* 2015;85:92–100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2014.07.003>.
- [16] Vatandoust S, Kichenadasse G, O'Callaghan M, Vincent AD, Kopsaftis T, Walsh S, et al. Localised prostate cancer in elderly men aged 80–89 years, findings from a population-based registry. *BJU Int* 2018;121:48–54, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.14228>.
- [17] Bratt O, Folkvaljon Y, Eriksson MH, Akre O, Carlsson S, Drevin L, et al. Undertreatment of men in their seventies with high-risk nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:53–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.026>.
- [18] Busch J, Magheli A, Leva N, Ferrari M, Kramer J, Klopff C, et al. Higher rates of upgrading and upstaging in older patients undergoing radical prostatectomy and qualifying for active surveillance. *BJU Int* 2014;114:517–21, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12466>.
- [19] Sammon JD, Abdollah F, D'Amico A, Gettman M, Haese A, Suardi N, et al. Predicting life expectancy in men diagnosed with prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:756–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.03.020>.
- [20] Wilt T, Brawer M, Barry M, Aronson W, Fox S, Gingrich J, et al. Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *NEJM* 2012;367:203–13.
- [21] Alibhai SMH, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E, et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1525–32, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji313>.
- [22] Ficarra V, Novara G, Rosen R, Artibani W, Carroll P, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:405–17.
- [23] Albersen M, Orabi H, Lue TF. Evaluation and treatment of erectile dysfunction in the aging male: a mini-review. *Gerontology* 2011;58:3–14, <http://dx.doi.org/10.1159/000329598>.
- [24] Goineau A, Campion L, d'Aillières B, Vié B, Ghesquière A, Béra G, et al. Comprehensive Geriatric Assessment and quality of life after localized prostate cancer radiotherapy in elderly patients. *PLoS One* 2018;13:1–14, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0194173>.
- [25] Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047–60, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30102-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4).
- [26] Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2325–32, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.67.0448>.
- [27] Catton CN, Lukka H, Julian JA, Gu C-S, Martin J, Supiot S, et al. A randomized trial of a shorter radiation fractionation schedule for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;34:5003, http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.5003.
- [28] Wilson JM, Dearnaley DP, Syndikus I, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. The efficacy and safety of conventional and hypofractionated high-dose radiation therapy for prostate cancer in an elderly population: a subgroup analysis of the CHHiP trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:1179–89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.016>.
- [29] <http://www.england.nhs.uk> [n.d.].
- [30] Anisimov VN, Sikora E, Pawelec G. Relationships between cancer and aging: a multilevel approach. *Biogerontology* 2009;10:323–38, <http://dx.doi.org/10.1007/s10522-008-9209-8>.
- [31] Alkharabsheh O, Kannarkatt P, Kannarkatt J, Karapetyan L, Laird-Fick HS, Al-Janadi A. An overview of the toxicities of checkpoint inhibitors in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2018;9:451–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2018.02.002>.
- [32] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61815-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61815-2).
- [33] Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104–11, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61095-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61095-7).
- [34] Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinier V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62:213–9.
- [35] Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* 2015;67:825–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010>.
- [36] Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6410–7, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0183>.

- [37] Smith MR, Saad F, Egerdie B, Sieber PR, Tammela TLJ, Ke C, et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3271–6, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8850>.
- [38] Bylow K, Dale W, Mustian K, Stadler WM, Rodin M, Hall W, et al. Falls and physical performance deficits in older patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Urology* 2008;72:422–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2008.03.032>.
- [39] Thorstenson A, Bratt O, Akre O, Hellborg H, Holmberg L, Lambe M, et al. Incidence of fractures causing hospitalisation in prostate cancer patients: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Eur J Cancer* 2012;48:1672–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.035>.
- [40] <https://www.dress.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/> [n.d.].
- [41] Briot K, Paccou J, Beuzeboc P, Bonnetterre J, Bouvard B, Confavreux CB, et al. French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation. *Joint Bone Spine* 2019;86:21–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.09.017>.
- [42] Briot K, Paccou J, Beuzeboc P, Bonnetterre J, Bouvard B, Confavreux CB, et al. Recommandations françaises de stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par la castration dans le cancer de la prostate. *Rev Rhum* 2019;86:115–214.
- [43] Sweeney C, Chen Y, Carducci M, Liu G, Jarrard D, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *NEJM* 2015;373:73746.
- [44] James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163–77, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5).
- [45] Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev B, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *NEJM* 2017;377:352–60.
- [46] James N, de Bono J, Spears M, Clarke N, Mason M, Dearnaley D, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *NEJM* 2017;377:338–51.
- [47] Davis I, Martin A, Stockler M, Begbie S, Chi K, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *NEJM* 2019;381:121–31.
- [48] Chi K, Agarwal N, Bjartell A, Chung B, Pereira de Santana Gomes A, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *NEJM* 2019;381:13–24.
- [49] Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3).
- [50] Smith M, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *NEJM* 2018;378:1408–18.
- [51] Taneja SS. Re: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *J Urol* 2019;201:31, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000550155.7176.7.b1>.
- [52] Fizazi K, Shore N, Tammela T, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *NEJM* 2019;380:1235–46.
- [53] Hogan DB, Maxwell CJ, Afilalo J, Arora RC, Bagshaw SM, Basran J, et al. A Scoping review of frailty and acute care in middle-aged and older individuals with recommendations for future research. *Can Geriatr J* 2017;20:22–37, <http://dx.doi.org/10.5770/cgj.20.240>.
- [54] Italiano A, Ortholan C, Oudard S, Pouessel D, Gravis G, Beuzeboc P, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1368–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.078>.
- [55] Droz JP, Efstathiou E, Yildirim A, Cabrera P, Soo Kim C, Horchani A, et al. First-line treatment in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: a prospective international registry. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2016;34:234e21–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.12.005>.
- [56] Mourey L, Lazorteff I, Houede N, Meunier J, Priou F, Gravis G, et al. Final results of GERICO 10 GETUG P03 trial evaluating feasibility of docetaxel in vulnerable or frail elderly (75+) patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Geriatr Oncol* 2016;7/6:81.
- [57] Della Pepa C, Cavaliere C, Rossetti S, Di Napoli M, Cecere SC, Crispo A, et al. Predictive Comprehensive Geriatric Assessment in elderly prostate cancer patients: the prospective observational scoop trial results. *Anticancer Drugs* 2017;28:104–9.
- [58] Liorot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised. *Lancet Oncol* 2015;16:509–21, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70113-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70113-0).
- [59] Lange M, Laviec H, Castel H, Heutte N, Leconte A, Léger I, et al. Impact of new generation hormone-therapy on cognitive function in elderly patients treated for a metastatic prostate cancer: Cog-Pro trial protocol. *BMC Cancer* 2017;17:1–8, <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3534-8>.
- [60] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, 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>.
- [61] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, 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>.
- [62] Berthold DR, Pond GR, Soban F, De Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4008>.
- [63] Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117–24, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70537-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70537-5).
- [64] De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, MacHiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X).
- [65] Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, Ozen H, Sengelov L, Van Oort I, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014;50:1090–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.006>.
- [66] Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant

- prostate cancer – PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198–206, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1076>.
- [67] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>.
- [68] Mulders PFA, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2014;65:875–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.005>.
- [69] Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PF, Carles J, Van Poppel H, Li J, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in elderly (75 years or older) chemotherapy naïve patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol* 2015;194:1277–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.07.004>.
- [70] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–33, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>.
- [71] Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Cerbone L, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol* 2014;25:429–34, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt571>.
- [72] Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, 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>.
- [73] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, 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>.
- [74] Parker C, Zhan L, Cislo P, Reuning-Scherer J, Vogelzang NJ, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: an analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer* 2017;71:1–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.020>.
- [75] <http://www.EMAEuropa.eu> [n.d.].
- [76] Bräuer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schäfers M, Bögemann M, et al. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1663–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-017-3751-z>.
- [77] Droz J, Aapro M, Balducci L, Boyle H, van den Broek T, Cathcart P, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2014;15:e404–14.
- [78] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402–18, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>.