

Livret de l'interne

Cancer de la Prostate

Auteurs : Michael Baboudjian¹, Morgan Rouprêt²

1. Service d'Urologie et de transplantation Rénale, CHU La Conception et CHU Nord, AP-HM, Marseille, France.
2. Sorbonne Université, GRC 5 Predictive Onco-Uro, AP-HP, Urologie, Pitié-Salpêtrière Hospital, F-75013 PARIS, France.

Sous la direction du Collège Français des Enseignants d'Urologie :

Président : Eric Lechevallier

Bureau : Julien Branchereau, Benjamin Pradere, Mathieu Roumiguié

Plan

Section	Tableau	Page
Épidémiologie	1	3
Facteurs de risque environnementaux	2	4
Facteurs de risque génétiques	3, 4	5
Stratégie de détection précoce	5	6
Diagnostic précoce : Les outils	6, 7	7, 8
Biopsies de la prostate	8	9
Classification du CaP localisé	9, 10, 11	10, 11
Bilan d'extension	12	12
Traitement du CaP localisé à faible risque	13	13
Focus sur la surveillance active	14	14
Traitement du CaP localisé à risque intermédiaire	15	15
Traitement du CaP localisé à haut risque	16	16
Traitements adjuvants après prostatectomie totale	17	17
Récidive biochimique	18, 19, 20	18
CaP non-métastatique résistant à la castration	21	19
Suppression androgénique	22	20
Stratification des CaP hormono-sensible	23	21
Principaux traitements du CaP métastatique hormono-sensible	24	22
Première ligne du CaP métastatique	25	23
Résistance à la castration	26, 27	24
Deuxième ligne du CaP métastatique	28, 29, 30	25, 26
Bien préparer sa RCP	-	27, 28

Épidémiologie

Fréquence	<ul style="list-style-type: none">• 1^{ère} tumeur solide chez l'homme• Incidence nationale : 50 400 nouveaux cas en 2018• Incidence très fortement corrélée à l'utilisation du PSA• Age médian au diagnostic : 68 ans
Pronostique	<ul style="list-style-type: none">• 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme• 8100 décès par cancer de la prostate en 2018• Survie à 5 ans : 93%, à 10 ans : 80%• Age médian au décès : 83 ans

Tableau 1 - Épidémiologie du cancer de la prostate

Focus « Incidence et dosage du PSA »

L'incidence du CaP a connu une forte augmentation depuis les années 1980, en raison de l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration des moyens diagnostiques grâce au dosage sanguin du PSA ainsi que de sa très large diffusion. La généralisation du dépistage par le dosage du PSA a cependant été associée à un risque de surdiagnostic et de surtraitement du CaP indolent. Le pic d'incidence a été atteint en 2005 avec 63 243 nouveaux cas en France. Face à l'augmentation des formes indolentes, aux Etats-Unis, l'*US Preventive Services Task Force (USPSTF)* avait recommandé en 2012 de ne plus informer les patients de la possibilité du dosage du PSA. Ainsi, une baisse de l'incidence a été observée les années suivantes. Cette décroissance s'est cependant accompagnée d'une recrudescence des formes avancées au moment du diagnostic. Aujourd'hui, bien que le dépistage de masse ne soit pas recommandé, les recommandations ont évolué et la stratégie de détection précoce, recommandée par l'AFU, a permis de stabiliser son incidence.

Facteurs de risque environnementaux

Ethnie	Origine afro-antillaise associée à un risque augmenté de CaP, à un risque de sous-stadification initiale de la tumeur et un risque de récurrence après traitement curatif plus élevé
Perturbateurs endocriniens	<ul style="list-style-type: none"> • Association forte avec le chlordécone (insecticide utilisé dans les bananeraies aux Antilles) • Faible niveau de preuves pour les autres pesticides, rôle plus marqué lors d'exposition professionnelle qu'en population générale
Obésité Syndrome androgénique	<ul style="list-style-type: none"> • Risque plus faible de CaP (essai REDUCE) • Augmentation des formes à haut risque
Autres	Aucune preuve de causalité rapporté : alcool, faible fréquence éjaculatoire, la gonorrhée ou l'infection à l'HPV-16.

Tableau 2 - Facteurs de risque environnementaux

Focus « Chimio-prévention du CaP »

Devant l'évolutivité lente du CaP, de nombreuses études ont évalué le bénéfice d'une chimio-prévention. Plusieurs essais randomisés ont donc été publiés, évaluant notamment le sélénium, la vitamine E, la Metformine ou les Statines. Aucune de ces molécules n'a démontré d'effet protecteur significatif sur le risque à long terme de développer un CaP.

Les inhibiteurs de la 5- α -réductase ont été associées à une diminution des formes indolentes du CaP. Leur association avec une mortalité accrue par CaP est débattu. Leurs effets secondaires au long cours sont une autre limite majeure.

A l'heure actuelle, la chimio-prévention du CaP n'est pas recommandée.

Facteurs de risque génétiques

Deux types de prédisposition génétique	<ul style="list-style-type: none"> • Hérité monogénique (5%) • Hérité polygénique (95%)
Gènes en cause dans l'hérité monogénique	<ul style="list-style-type: none"> • Gènes de réparation de l'ADN (notamment BRCA 1, BRCA 2, ATM) • Gène HOXB13
Dépistage des formes monogénique	<ul style="list-style-type: none"> • Recommandé en France pour les porteurs de mutation BRCA 2 ou HOXB13 • Début à 40 ans • TR + PSA annuel • Pas d'IRM systématique

Tableau 3 - Facteurs de risque génétiques

Critères évoquant une forme héréditaire de cancer de la prostate	3 cas de cancer de la prostate chez des apparentés de la même branche familiale du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)
	2 cas de cancer de la prostate, diagnostiqués avant l'âge de 55 ans, chez des apparentés de la même branche familiale du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)
Critères évoquant une forme héréditaire BRCA1/BRCA2	Un cas de cancer du sein < 40 ans
	Un cas de cancer du sein bilatéral
	Un cas de cancer de l'ovaire
	Un cas de cancer du sein chez un homme
Autre critère	Une forme précoce de cancer de la prostate avant 50 ans

Tableau 4 – Indication de consultation d'oncogénétique

Stratégie de détection précoce

Détection Précoce	Modalité
Qui ?	Hommes ayant une survie estimée > 10 ans
Quand ?	De 50 (40 à 45 ans en cas de facteurs de risque) à 70 ans
	Tous les 2 à 4 ans
Comment ?	Toucher rectal
	PSA total

Tableau 5 – Stratégie de Détection Précoce

Focus « Dépistage ou Détection précoce ? »

La polémique du dépistage du CaP a été renforcée par les résultats contradictoires des deux plus importantes études randomisées : l'étude américaine PLCO et l'étude européenne ERSPC. L'étude PLCO a été largement critiquée en raison de la contamination du bras témoin. En effet, plus de 80% des patients qui n'auraient pas dû avoir de test PSA de dépistage y avaient été soumis. Ainsi, seules restent valides les données de l'ERSCP qui objectivent une diminution de la mortalité spécifique (et non globale) du dépistage par le PSA. Le dépistage comme défini par l'OMS n'est donc actuellement pas recommandé en France. Cependant, du fait d'une mortalité élevée, de modalités diagnostiques disponibles et de thérapeutiques curatives validées, l'AFU recommande une détection précoce des CaP à haut risque. La détection précoce s'envisage à l'échelon individuel.

Diagnostic Précoce : Les outils

Outil	Description
Toucher rectal	<ul style="list-style-type: none"> • Systématique • 18% des CaP détectés par le TR seul avec un PSA < 4 ng/mL
PSA	<ul style="list-style-type: none"> • Systématique • Dosage de contrôle conseillé (20 à 30% de variabilité intra-individuelle)
Dérivés du PSA	<ul style="list-style-type: none"> • PSA libre / PSA total : obsolète • Densité du PSA (PSA/volume prostatique) : aide utile au diagnostic du cancer et aide à indiquer la réalisation de biopsies prostatiques.
Marqueurs moléculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Peu d'utilisation en pratique courante
IRM pelvienne multiparamétrique	<ul style="list-style-type: none"> • Systématique en cas d'anomalie TR et/ou PSA et à réaliser avant biopsies de prostate • Guide la réalisation des biopsies ciblées si cible identifiée • Système de classification standardisé (PI-RADS, Tableau 7) • Biopsies indiquées si lésion PI-RADS ≥ 3 et PI-RADS 1-2 avec densité PSA > 0,15 • Biopsies peuvent être omises si PI-RADS 1-2 et densité PSA < 0,15

Tableau 6 –Détection précoce : les outils

Echelle	Interprétation
PI-RADS 1	Risque de cancer très faible
PI-RADS 2	Risque de cancer faible
PI-RADS 3	Equivoque
PI-RADS 4	Risque de cancer élevé
PI-RADS 5	Risque de cancer très élevé

Tableau 7 – Interprétation du Score Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS)

Focus « IRM et détection de CaP cliniquement significatif (\geq ISUP 2) »

Des études de corrélation avec les pièces de prostatectomie totale ont montrés que l'IRM a une excellente sensibilité pour la détection des cancers significatifs (ISUP \geq 2). Dans une revue Cochrane, la sensibilité et la spécificité de l'IRM pour la détection d'un cancer ISUP \geq 2 étaient respectivement de 0,91 (IC 95% : 0,83 – 0,95) et de 0,37 (IC 95% : 0,29 – 0,46) [22]. Pour la détection d'un cancer ISUP \geq 3, la sensibilité et spécificité étaient respectivement de 0,95 (IC 95% : 0,87 – 0,99) et de 0,35 (IC 95 % : 0,26-0,46). Pris ensemble, la valeur prédictive négative (VPN) de l'IRM pour la détection d'une lésion significative (ISUP \geq 2) est de 90%. Ainsi, le risque d'omettre une lésion significative en IRM varie de 5 à 15% selon les séries.

Biopsies de la prostate

Procédure	Bonnes pratiques
Avant	<p>Recherche de facteurs de risques hémorragiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procédure possible sous Aspirine faible dose au long cours (75 mg) • Arrêt du traitement par Clopidogrel/Prasugrel sans relai • Arrêt des anticoagulants oraux 3 jours avant sans relai • Relai du traitement par Antivitamine K -> HNF/HBPM <p>Recherche de facteurs de risques infectieux (ECBU systématique pré-biopsie plus recommandée)</p> <p>Antibioprophylaxie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolones plus recommandées • Transrectal : <ul style="list-style-type: none"> ○ Prophylaxie adapté écouvillonnage rectal ou culture de selles ○ Ou : dose unique Fosfomycine-Trométamole, Céphalosporine, ou Aminosides • Transpérinéal : dose unique Cafazoline ou Céfuroxime <p>Relecture de l'IRM et préciser avec l'équipe le nombre de biopsies ciblées et systématiques</p>
Pendant	<p>Analgésie par bloc prostatique recommandée (lidocaïne 1%) Alternatives : anesthésie générale, locorégionale, MEOPA, instillation rectale de gel anesthésiant</p> <p>IRM :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intégrer les images IRM dans l'appareil de fusion • IRM disponible en salle si biopsies cognitives <p>Désinfection :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transpérinéal : désinfection cutanée • Transrectal : badigeonnage rectal à la povidone iodé <p>Biopsies systématiques et ciblées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10-12 carottes systématiques (2 par sextant) • 1-3 carottes par cible IRM (PI-RADS ≥3) <p>Les carottes de chaque sextant doivent être envoyés en anatomopathologie dans des cassettes différentes</p>
Après	<p>Post-opératoire : s'assurer de la reprise mictionnelle et l'absence de fièvre</p> <p>Information des risques : hémospérmié (37%), hématurie (23%), rectorragie (3%), prostatite (3%), RAU (0,2%)</p>

Tableau 8 – Biopsies prostatiques

Classification du CaP localisé

Définition			
Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque	
<ul style="list-style-type: none"> • PSA < 10 ng/mL • ISUP 1 • cT1-2a 	<ul style="list-style-type: none"> • PSA 10-20 ng/mL • Ou ISUP 2/3 • Ou cT2b 	<ul style="list-style-type: none"> • PSA > 20 ng/mL • Ou ISUP 4/5 • Ou cT2c 	<ul style="list-style-type: none"> • cT3-4 • Ou cN+
Localisé			Localement avancé

Tableau 9 – Groupes à risque de l'Association Européenne d'Urologie

Groupe 1	Anciennement score de Gleason 6 (3 + 3)
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaires)
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaires)
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10

Tableau 10 – Groupes ISUP 2016

T Tumeur primitive	T0 : tumeur primitive non retrouvée
	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie <ul style="list-style-type: none"> • T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5. • T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score ISUP ≥ 2 ou présence de grade 4 ou 5 • T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA
	T2 : tumeur limitée à la prostate <ul style="list-style-type: none"> • T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins • T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes
	T3 : extension au-delà de la prostate <ul style="list-style-type: none"> • T3a : extension extraprostatique uni-ou bilatérale • T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
	T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)
N ganglions régionaux	Nx : ganglions régionaux non évalués
	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1 : atteinte ganglionnaire régionale
M Métastases à distance	Mx : métastases à distance non évaluées
	M0 : absence de métastase à distance
	M1 : métastases à distance <ul style="list-style-type: none"> • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse • M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Tableau 11 – Classification TNM 2016

Bilan d'extension

Faible risque	Pas d'examens complémentaires
Risque intermédiaire	Tomoscintigraphie osseuse (si ISUP \geq 3)
Haut risque : bilan standard	Tomoscintigraphie osseuse + TDM-TAP
Haut risque : bilan optionnel (Faible niveau de preuve)	TEP-PSMA pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance
	En l'absence de TEP-PSMA, la TEP-choline peut s'envisager dans le bilan d'extension des cancers à haut risque

Tableau 12 – Bilan d'extension

Focus « Imagerie moléculaire dans le CaP à haut risque »

Dans l'essai randomisé proPSMA mené dans dix centres australiens incluant 302 patients, les auteurs ont comparé deux stratégies diagnostiques chez les patients avec un CaP à haut risque : imagerie conventionnelle (tomodensitométrie [TDM] et tomoscintigraphie osseuse) vs TEP/TDM au ligand du PSMA radiomarqué au Ga 68. Cette étude a montré que la sensibilité et la spécificité de l'imagerie conventionnelle étaient largement inférieures à celles de la TEP tant pour la stadification ganglionnaire que l'évaluation des métastases à distance. La TEP/PSMA conduisait également à modifier plus fréquemment le traitement envisagé. Le bénéfice oncologique de ces modifications reste à prouver, et des études avec comme critère de jugement principal la survie spécifique au cancer sont nécessaires.

Traitement du CaP localisé à faible risque

STANDARD	Surveillance active
OPTIONNEL	Prostatectomie totale sans curage
	Radiothérapie exclusive seule sans hormonothérapie <ul style="list-style-type: none"> • Schéma standard : 74-76 GY • Hypofractionné : 60 GY en 20 séances or 70 gy en 28 séances
	Curiethérapie (VP < 60 mL et peu/pas de symptômes du bas appareil urinaire)
	HIFU, indications retenues dans l'étude française HIFI : <ul style="list-style-type: none"> • > 70 ans • Espérance de vie > 7 ans • PSA < 15 ng/mL • T1-T2 N0 M0 • ISUP ≤ 2 • Volume prostatique < 50 mL • Volume tumoral limité (≤ 4/6 sextants positifs)
	Thérapies focales (en cours d'évaluation)

Tableau 13 – Traitement du Cancer de la Prostate localisé à faible risque

Focus sur la surveillance active

BILAN AVANT INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • TR • PSA • IRM • Biopsies systématiques +/- ciblées
SELECTION DES PATIENTS	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les faible risques (Traitement de référence) • Risques intermédiaires sélectionnés <ul style="list-style-type: none"> ○ ISUP 2 avec >10% grade 4 ○ Ou 1 caractéristique intermédiaire seule
SUIVI LA PREMIERE ANNEE	<ul style="list-style-type: none"> • PSA tous les 6 mois • TR une fois par an • Biopsies de confirmation : <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 mois si discordance IRM et 1^{ères} biopsies ○ 12 mois avec nouvelle IRM
SUIVI AU LONG COURS	<ul style="list-style-type: none"> • PSA tous les 6 mois • TR une fois par an • IRM 1/an si lésion visible, 18-24 mois si IRM normale • Biopsies de contrôle : <ul style="list-style-type: none"> ○ Systématique : 1/ 3 ans (critères PRIAS) ○ Si progression clinique (modification tr), progression IRM, +/- progression biologique <p>Suivi plus intensifié si risque intermédiaire (protocole de surveillance non encore défini)</p>

Tableau 14 – Protocole de surveillance active

Traitement du CaP localisé à risque intermédiaire

STANDARD	Prostatectomie totale +/- curage ganglionnaire étendu selon risque préopératoire (nomogramme)
	Curiethérapie si risque intermédiaire favorable
	Radiothérapie + hormonothérapie courte (4 à 6 mois) <ul style="list-style-type: none"> • Schéma standard : 76-78 Gy • Schéma hypofractionné : 60 Gy en 20 séances ou 70 Gy en 28 séances • +/- boost curiethérapie
OPTIONNEL	Surveillance active : <ul style="list-style-type: none"> • ISUP 2 < 10%, faible volume biopsie et faible volume à l'imagerie • Ou une autre caractéristique intermédiaire seule
	HIFU, indications retenues dans l'étude française HIFI : <ul style="list-style-type: none"> • > 70 ans • Espérance de vie > 7 ans • PSA < 15 ng/mL • T1-T2 N0 M0 • ISUP ≤ 2 • Volume prostatique < 50 mL • Volume tumoral limité (≤ 4/6 sextants positifs)
	Thérapies focales (en cours d'évaluation)

Tableau 15 – Traitement du Cancer de la Prostate localisé à risque intermédiaire

Traitement du CaP localisé à haut risque

Haut Risque	Prostatectomie totale + curage ganglionnaire étendu (information sur le risque de traitement multi-modal)
	Radiothérapie + hormonothérapie longue (18 à 36 mois) <ul style="list-style-type: none"> • Schéma standard : 76-78 Gy • +/- boost curiethérapie
Très haut risque / Localement avancé	Prostatectomie totale + curage ganglionnaire étendu (dans le cadre d'un traitement multi-modal)
	Radiothérapie + hormonothérapie longue (≥ 24 mois) <ul style="list-style-type: none"> • Schéma standard : 76-78 Gy • +/- irradiation ganglionnaire pelvienne • +/- boost curiethérapie • +/- Acétate d'Abiratérone si : <ul style="list-style-type: none"> ○ N+ ○ Ou 2 des 3 critères suivants (critères STAMPEDE) : cT3-4, ISUP 4-5 ou PSA > 40 ng/mL

Tableau 16 – Traitement du Cancer de la Prostate localisé à haut risque

Traitements adjuvants après prostatectomie totale

Contexte	Traitement la récurrence biochimique
pT3 et/ou R1	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance et radiothérapie de rattrapage précoce à la récurrence biochimique • Radiothérapie adjuvante optionnelle si de critères anatomopathologiques très péjoratifs (ISUP 4-5, pT3 ± R1) chez des patients jeunes
pN+	Radiothérapie pelvienne + hormonothérapie adjuvante
PSA détectable	Radiothérapie pelvienne +/- hormonothérapie adjuvante (optionnelle)

Tableau 17 – Traitements adjuvants après prostatectomie totale

Focus « Radiothérapie adjuvante ou de rattrapage ? »

La place de la RT adjuvante en comparaison à la RT différée précoce à la récurrence biochimique en cas de caractéristiques anatomopathologiques défavorables après PT a été largement étudiée dans trois essais cliniques majeurs (RADICALS-RT, RAVES et GETUG-AFU 17). Depuis la publication de ces essais et de leur méta-analyse ARTISTIC concluant en l'absence de bénéfice sur la survie sans progression, la RT adjuvante n'est plus recommandée et doit être différée dès les premiers signes de récurrence biochimique. La RT adjuvante chez les patients pN0 resterait néanmoins une option chez les patients jeunes avec au moins deux des trois caractéristiques suivantes : ISUP 4-5, pT3 et marges chirurgicales positives (R1).

Récidive biochimique

Traitement	Définition de la récidive biochimique
Prostatectomie	PSA > 0,2 ng/mL confirmé sur deux dosages successifs
Radiothérapie	PSA nadir + 2 ng/mL
Curiethérapie	PSA nadir + 2 ng/mL
HIFU	PSA nadir + 1,2 ng/mL

Tableau 18 – Définition de la récidive biochimique

Traitement local	Bilan
Prostatectomie	<ul style="list-style-type: none"> • Si PSA < 1 ng/ml, pas d'imagerie ou TEP-PSMA • Si PSA > 1 ng/ml, TEP-choline ou TEP-PSMA
Radiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • TEP-choline ou TEP-PSMA • IRM en cas de suspicion de récidive locale isolée accessible à un traitement de rattrapage • Confirmation systématique d'une récidive locale par biopsies

Tableau 19 – Bilan de la récidive biochimique

Traitement initial	Traitement la récidive biochimique
Prostatectomie	Radiothérapie de rattrapage (66 Gy) Hormonothérapie (6 mois) associée si forme à haut risque : <ul style="list-style-type: none"> • PSA > 0,7 ng/mL • Temps de doublement PSA court • ISUP élevé (4-5)
Radiothérapie	Aucun traitement n'a montré de supériorité par rapport à un autre : <ul style="list-style-type: none"> • Prostatectomie de rattrapage • HIFU • Cryothérapie • Radiothérapie stéréotaxique

Tableau 20 – Traitement de la récidive biochimique

CaP non-métastatique résistant à la castration

Définition	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de la prostate localisé traité par hormonothérapie (le plus souvent après un ou deux échecs de traitement locaux) • Ayant une progression biologique sous hormonothérapie (PSA > 1 ng/mL et testostérone < 50 ng/dL) • Sans signes radiographique de métastases
Histoire naturelle	<ul style="list-style-type: none"> • 60% de métastases à 3 ans • 20% de décès à 3 ans
Critère de gravité	<p>Temps de doublement du PSA < 10 mois (haut risque)</p> <p>Temps de doublement du PSA > 10 mois (faible risque)</p>
Surveillance du risque de métastase	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage PSA / 3 mois • Imagerie : <ul style="list-style-type: none"> ○ Recommandé : scintigraphie osseuse + TDM-TAP ou IRM corps entier ○ Optionnel : TEP-PSMA ○ A réaliser lorsque le PSA atteint 2 ng/mL, si négatif, répéter à 5 ng/mL, puis à chaque temps de doublement du PSA
Traitement	<p>Ajout d'une hormonothérapie de nouvelle génération si forme à haut risque (temps de doublement PSA < 10 mois) : Apalutamide, Enzalutamide ou Darolutamide</p>

Tableau 21 – Cancer de la prostate non-métastatique résistant à la castration

Suppression androgénique

Bilan avant castration	<p>Clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherche facteurs de risque cardio-vasculaire, de chute, d'ostéoporose, de troubles de l'humeur et de la sexualité • Mesure de la pression artérielle, poids, taille, IMC et périmètre abdominal
	<p>Paraclinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glycémie à jeun, bilan lipidique, Vitamine D • Ostéodensitométrie
Modalités (Aucune forme n'ayant montré de supériorité à une autre)	Castration chirurgicale (pulpectomie)
	Agoniste LHRH (1 injection tous les 3 à 6 mois) +/- anti-androgènes périphérique si haut volume tumoral (prévention effet flair-up)
	Antagoniste LHRH (1 injection par mois, traitement <i>per os</i> également disponible)
Indication	Instauration immédiate (vs différée) chez tous les patients au stade métastatique
Objectif	Testostéronémie < 50 ng/dL
Surveillance	<ul style="list-style-type: none"> • Répéter le bilan initial (section bilan avant castration) • PSA total • Testostéronémie

Tableau 22 – Suppression androgénique

Stratification des CaP hormono-sensible

Critères	Statut	Définition
CHAARTED	Haut volume	<ul style="list-style-type: none"> • 1 métastase viscérale • Ou ≥ 4 métastases osseuse
LATITUDE	Haut risque	Deux des trois critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • 1 métastase viscérale • ≥ 3 métastases osseuse • \geq ISUP 4

Tableau 23 – Stratification des Patients avec un CaP Hormono-sensible

Focus « CHAARTED et LATITUDE »

Les études CHAARTED (2018) et LATITUDE (2019) ont été parmi les études les plus importantes dans le CaP hormono-sensible au cours de la dernière décennie. Par rapport à un traitement par suppression androgénique seul, elles ont rapporté un bénéfice en survie globale, respectivement pour une association avec la chimiothérapie (Docetaxel) et l'hormonothérapie de seconde génération (Acétate d'Abiratérone).

Dans ces études, les patients étaient stratifiés en bas vs haut volume (CHAARTED), ou bas vs haut risque (LATITUDE). Cela permettait de mesurer l'effet de ces molécules selon le risque/volume tumoral. Ces critères sont toujours très utilisés en pratique clinique.

Principaux traitements du CaP métastatique hormono-sensible

<p>Suppression androgénique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systématique (poupectomie, agonistes et antagonistes LHRH) • Blocage androgénique complet ou antagoniste LHRH si forme haut risque/volume
<p>Hormonothérapie de seconde génération</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apalutamide, Enzalutamide, Acétate d'Abiratérone + prednisone ou Darolutamide • Recommandé en 1^{ère} intention en association à l'hormonothérapie de 1^{ère} génération quel que soit le volume/risque
<p>Chimiothérapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Docétaxel, • Recommandé en 1^{ère} intention en association à l'hormonothérapie de 1^{ère} génération pour les formes à haut volume
<p>Traitement focal</p>	<p>Prostate :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prostatectomie de cytoréduction non recommandée • Radiothérapie locale recommandée si faible volume
	<p>Métastases :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie stéréotaxique sur métastases des patients oligo-métastatiques (< 3-5 métastases) en cours d'évaluation

Tableau 24 – Traitement du Cancer de la Prostate Hormono-sensible

Première ligne du CaP métastatique

Suppression androgénique seule	<ul style="list-style-type: none"> • Non recommandée sauf cas particuliers
Suppression androgénique + hormonothérapie de seconde génération + chimiothérapie (« Triplette »)	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de référence au stade hormono-sensible • Hormonothérapie 2nd génération : Darolutamide ou Acétate d'Abiratérone + prednisone • Chimiothérapie par Docétaxel • Indications : patients jeunes, <i>fit</i> pour ces traitements, plutôt haut risque/volume
Suppression androgénique + hormonothérapie de seconde génération	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement le plus utilisé en 2022 • Traitement de référence de la maladie à faible volume/risque
Suppression androgénique + chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • Association hormonothérapie de 1^{ère} génération au Docetaxel • Indiqués chez patients <i>fit</i> au Docetaxel + haut volume tumoral

Tableau 25 – Premières lignes du Cancer de la Prostate Hormono-sensible

Focus « Triplette dans le CaP hormono-sensible »

Les essais ARASENS (2022) et PEACE-1 (2022) ont introduit les triplettes dans le traitement de 1^{ère} ligne du CaP hormono-sensible, combinant suppression androgénique, chimiothérapie par docetaxel et Darolutamide (ARASSENS) ou Acétate d'Abiratérone (PEACE-1). Un bénéfice en survie globale était rapporté dans chaque étude. La majorité des patients inclus était à haut risque/volume. La triplette est recommandée donc pour les formes à haut risque/volume.

Résistance à la castration

Taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dL
Progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir avec un PSA > 2 ng/mL ou Progression radiologique : au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST

Tableau 26 – Définition de la résistance à la castration

Suppression androgénique	<ul style="list-style-type: none"> • Systématique (pulpectomie, agonistes et antagonistes LHRH) • A maintenir au stade résistant à la castration
Hormonothérapie de seconde génération	<ul style="list-style-type: none"> • Apalutamide, Enzalutamide, Acétate d'Abiratérone + prednisone ou Darolutamide • Recommandé si non utilisé en 1^{ère} intention (switch entre les molécules peu efficace car résistance croisées)
Chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • Docétaxel, et Cabazitaxel • Docétaxel recommandé si non utilisé en en 1^{ère} intention • Cabazitaxel recommandé si progression sous Docétaxel
Inhibiteurs de PARP	<ul style="list-style-type: none"> • Recommandé en cas de mutation identifiée
Lutétium PSMA	<ul style="list-style-type: none"> • Place encore à définir • Recommandé en 3^{ème} ligne • Devrait être de plus en plus utilisé en seconde ligne
Médicament ciblant l'os	<ul style="list-style-type: none"> • Recommandé au stade résistant à la castration avec métastases osseuses • Dénosumab, 24 mois minimum

Tableau 27 – Traitements du Cancer de la Prostate Métastatique Résistant à la Castration

Deuxième ligne du CaP métastatique

Première ligne	Deuxième ligne recommandée
Suppression androgénique seule	<ul style="list-style-type: none"> • Maintien de la suppression androgénique • Ajout d'une hormonothérapie de seconde génération • Ou ajout d'une chimiothérapie par docetaxel
Suppression androgénique + hormonothérapie de seconde génération + chimiothérapie (« Triplette »)	<ul style="list-style-type: none"> • Maintien de la suppression androgénique • Switch de chimiothérapie pour le cabazitaxel • Ou Discuter en RCP le Lutétium PSMA ou un inhibiteur de PARP • Pas d'indication à switcher l'hormonothérapie de seconde génération (résistance croisées)
Suppression androgénique + hormonothérapie de seconde génération	<ul style="list-style-type: none"> • Maintien de la suppression androgénique • Ajout d'une chimiothérapie par docetaxel
Suppression androgénique + chimiothérapie par Docetaxel	<ul style="list-style-type: none"> • Maintien de la suppression androgénique • Ajout d'une hormonothérapie de seconde génération • Ou ajout d'une chimiothérapie par cabazitaxel

Tableau 28 – Proposition thérapeutiques dans le Cancer de la Prostate Métastatique

Résistant à la Castration

Examen clinique et dosage du PSA / 3 mois
Examens radiologiques (TDM-TAP et scintigraphie osseuse) au moins 1 fois par an

Tableau 29 – Surveillance au stade métastatique résistant à la castration

Molécule	Principaux effets secondaires
Hormonothérapie de 1^{ère} génération	<ul style="list-style-type: none"> • Bouffées de chaleur • Troubles libido/érection • Syndrome dépressif / anxieux • Risque cardio-vasculaire • Risque osseux, sarcopénie et chutes
Acétate d'abiratérone + prednisone	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles cortico-surréaliens • Hypertension artérielle
Enzalutamide	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Hypertension artérielle
Apalutamide	<ul style="list-style-type: none"> • Rash cutané • Fatigue • Hypertension artérielle
Darolutamide	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Hypertension artérielle
Docetaxel	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie et autres cytopénies • Troubles gastro-intestinaux • Alopécie • Fatigue
Cabazitaxel	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie et autres cytopénies • Dyspnée, toux • Troubles gastro-intestinaux • Fatigue
Inhibiteurs de PARP (olaparib, talazoparib, niraparib, rucaparib)	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie • Troubles gastro-intestinaux • Céphalées
Dénosumab	<ul style="list-style-type: none"> • Hypocalcémie • Ostéonécrose de la mâchoire

Tableau 30 – Principaux effets secondaires des molécules utilisées au stade métastatique

Bien préparer sa RCP

Activité	Score
Activité normale sans restriction	0
Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger	1
Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps	2
Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.	3
Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.	4
Décès	5

Performance status de l'OMS

Comorbidité	Point	
Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, maladie vasculaire périphérique, maladie cérébro-vasculaire, démence, maladie pulmonaire chronique, maladie des tissus conjonctifs, ulcères, faible maladie du foie, diabète non compliqué	1	
Hémiplégie, maladie modérée ou sévère du rein, diabète causant des dommages aux organes, tumeur quelconque, leucémie, lymphome	2	
Maladie du foie modérée ou sévère	4	
Tumeur solide métastatique, SIDA	6	
Age	< 50 ans	0
	50 - 59 ans	1
	60 - 69 ans	2
	70 - 79 ans	3
	80 - 89 ans	4
	> 90 ans	5

Indice de comorbidité de Charlson

Liens utiles pour préparer sa RCP

- **Indice de Karnofsky**

<https://www.mdcalc.com/calc/3168/karnofsky-performance-status-scale>

- **Temps de doublement du PSA**

<https://www.mdcalc.com/calc/10198/psa-doubling-time-psadt-calculator>

- **Score CAPRA**

<https://www.mdcalc.com/calc/2046/ucsf-capra-score-prostate-cancer-risk>

- **Nomogramme Gandaglia 2019 (prédiction du risque d'envahissement ganglionnaire)**

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030228381830753X?via%3Dihub>

- **Tables de Partin**

https://www.hopkinsmedicine.org/brady-urology-institute/conditions_and_treatments/prostate_cancer/risk_assessment_tools/partin-tables.html