

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Biopsie prostatique echoguidée transrectale.....	14
Figure 2 :	IRM corps entier et métastases osseuses.....	16
Figure 3 :	Mécanisme d'action du docétaxel.....	25
Figure 4 :	Mécanisme d'action de l'acétate d'abiratérone	27
Figure 5 :	Mécanisme d'action de l'enzalutamide (MDV3100)	28
Figure 6 :	Principe du traitement par sipuleucel-T	30
Figure 7 :	Mécanisme d'action du cabazitaxel (Jevtana)	35
Figure 8 :	ESMO algorithme du traitement du CPRCm	40
Figure 9 :	EAU-ESTRO-SIOG algorithme décisionnel du CPRCm.....	42
Figure 10 :	AUA algorithme décisionnel CPRCm	43
Figure 11 :	Age au diagnostic initial	48
Figure 12 :	Le taux de PSA au diagnostic initial.....	49
Figure 13 :	L'âge au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration	50
Figure 14 :	Taux de PSA au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression	51
Figure 15 :	Taux de PSA au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression	52
Figure 16 :	Délai entre traitement local et la seconde progression	53
Figure 17 :	Suivi médian	54
Figure 18 :	Délai entre hormonothérapie palliative et diagnostic cancer de la prostate résistant à la castration	55
Figure 19 :	Survie sans progression de la maladie initiale	55
Figure 20 :	Survie globale	56
Figure 21 :	Survie sans progression nécessitant une hormonothérapie de deuxième génération.....	57
Figure 22 :	Survie sans progression après RTE sur l'oligoprogression	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Essais de phases III pour les médicaments en première ligne du CPRCm	32
Tableau II : Options thérapeutiques en deuxième ligne du CPRCm	37
Tableau III : Recommandations de l'EAU-ESTRO-SIOG pour les soins de support au stade CPRCm	38

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	2
BIOLOGIE DE LA METASTASE ET DE LA RESISTANCE A LA CASTRATION DANS LE CANCER DE LA PROSTATE	3
1. Evolution naturelle du cancer de la prostate métastatique.....	4
2. La résistance à la castration	8
2.1. Définition	8
2.2. Les mécanismes physiopathologiques	9
DIAGNOSTIC DES METASTASES DU CANCER DE LA PROSTATE	10
1. Diagnostic positif.....	11
1.1. L'examen clinique.....	11
1.2. Les examens paracliniques.....	12
1.2.1. Biologie	12
1.2.2 La biopsie de la métastase	13
2. Bilan radiologique	15
2.1. IRM pelvienne : siège étendue du cancer (capsule, vésicules séminales et ganglionnaires)	15
2.2. IRM du squelette axial	15
2.3. La scintigraphie osseuse.....	16
2.4. Le PET Scan.....	17
LES MODALITES THERAPEUTIQUES	19
1. Le choix de la stratégie de soins	20
2. La prostatectomie totale de rattrapage.....	21
3. Le curage lymphonodal ou curage ganglionnaire.....	21
4. La radiothérapie externe	21
5. La curiethérapie	22
LES TRAITEMENTS DES FORMES METASTATIQUES RESISTANTES A LA CASTRATION.....	23
1. Les options en première ligne chez les patients métastatiques résistants à la castration.....	24
1.1. Le docétaxel (Taxotere®)	24

1.2. L'acétate d'abiratérone (ZYTIGA®)	26
1.3. L'enzalutamide (Xtandi®)	28
1.4. Le sipuleucel-T (PROVENGE®)	29
1.5. Le dichlorure de Radium 223 (Xofigo®)	31
1.6. La synthèse des options thérapeutiques ayant démontré un gain de survie globale en première ligne.....	32
2. La progression de la maladie et changement du traitement.....	32
3. Les options en deuxième ligne de traitement chez les patients atteints d'un CPRCm .	33
3.1. Le docétaxel	33
3.2. Le cabazitaxel	34
3.3. L'acétate d'abiratérone	35
3.4. L'enzalutamide.....	36
3.5. Le dichlorure de Radium-223	37
3.6. La synthèse des options thérapeutiques ayant démontré un gain de survie globale en deuxième ligne	37
4. Les soins de support.....	38
5. Les stratégies thérapeutiques globales et algorithmes d'aide à la décision	39
5.1. L'Association Française d'Urologie	39
5.2. L'European Society for Medical Oncology	40
5.3. L'EAU-ESTRO-SIOG	41
5.4. L'American Urological Association	42
DEUXIEME PARTIE	44
1. Matériel et méthodes.....	45
1.1. Type d'étude	45
1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	46
1.2.1. Critères d'inclusion	46
1.2.2. Critères d'exclusion	46
1.2.3. Population retenue.....	46
1.3. Recueil des données	46
1.4. Analyse statistiques.....	46
2. Résultats.....	48
2.1. Au diagnostic initial	48
2.1.1. Age au diagnostic du cancer de la prostate	48
2.1.2. Antécédents/terrain	48

2.1.3. Caractéristiques de la maladie.....	48
2.1.4. Traitement initial reçu	50
2.2. Au moment de l'oligoprogression.....	50
2.2.1. Age au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration.....	50
2.2.2. PSA médian et testostérone.....	50
2.2.3. Imagerie.....	51
2.2.4. Nombre de lésions progressives et types	51
2.2.5. Traitement reçu	52
2.2.6. Statut de la maladie après traitement local.....	52
2.2.7. Traitement des progressions post radiothérapie local	53
2.3. Suivi	54
2.3.1. Suivi médian	54
2.3.2. Durée du traitement systémique	54
2.3.3. Survie sans progression de la maladie initiale	55
2.3.4. Survie globale.....	56
2.3.5. Survie sans progression nécessitant une hormonothérapie de deuxième génération	56
TROISIEME PARTIE.....	58
DISCUSSION.....	59
1. Au diagnostic initial.....	60
1.1. Age médian	60
1.2. PSA médian.....	60
1.3. Risque de D'AMICO	60
1.4. Stade initial	60
1.5. Traitement initial reçu	60
2. Au moment de l'oligoprogression	61
2.1. Age médian	61
2.2. PSA médian.....	61
2.3. Durée du traitement systémique.....	61
2.4. Imagerie	62
2.5. Nombre de lésions progressives.....	63
2.6. Type de lésions progressives.....	64
2.7. Traitement reçu	64
3. Suivi.....	64

3.1. Suivi médian	64
3.2. Survie sans progression nécessitant une hormonothérapie de deuxième génération.....	65
CONCLUSION	66
RECOMMANDATIONS	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	71

INTRODUCTION

A l'échelle mondiale, le cancer de la prostate (CP) est le second cancer le plus fréquent chez l'homme et la cinquième cause de décès par cancer chez les hommes. Bien que les thérapies locales, comme la prostatectomie totale ou la radiothérapie externe, permettent d'éradiquer la maladie, un développement de métastases à distance survient chez environ 35 % des patients. Malgré la mise en place d'une suppression androgénique chez ces derniers, la plupart voire tous, développeront une résistance à la castration [5, 43].

Le cancer de la prostate en oligoprogression est défini comme un total de trois ou moins de lésions progressives soit à des sites métastatiques connus et/ou l'apparition de nouvelles métastases et/ou récidive locale [11].

Chez les patients présentant un cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration, un traitement chirurgical ou une radiothérapie à forte dose destinés uniquement au nombre de points métastatiques progressifs, alors que toutes les autres métastases sont restées contrôler par la thérapie systémique en cours, a conduit à un report substantiel de traitement systémique de prochaine ligne [11].

Dans ce travail, nous aborderons d'abord les bases biologiques des métastases et de la résistance à la castration dans le cancer de la prostate, ensuite les moyens diagnostiques et thérapeutiques indiqués, et enfin nous évoquerons la place actuelle de l'effet de la radiothérapie stéréotaxique sur les métastases en oligoprogression dans le report de la mise en place d'une hormonothérapie de seconde génération.

PREMIERE PARTIE

**BIOLOGIE DE LA METASTASE ET DE LA
RESISTANCE A LA CASTRATION DANS LE
CANCER DE LA PROSTATE**

1. Evolution naturelle du cancer de la prostate métastatique [65]

Si on reprend la théorie de « la graine et du sol » de Paget, en l’ adaptant aux données modernes sur la genèse métastatique , on peut schématiquement dire qu’il existe plusieurs conditions pour que la métastase du CaP se développe .Tout d’abord , le tissu adénomato carcinomateux contient des sous populations de cellules très hétérogènes avec des propriétés angiogéniques , invasives et métastatiques très différentes .Le développement d’une métastase nécessite que les cellules qui migrent aient un tropisme à développer une néo- angiogenèse à partir d’ une sous population de cellules qui ont pu survivre au long trajet pour arriver jusqu’ à l’organe cible .Enfin , le succès de la croissance d’une métastase dépend de ses facultés à interagir en utilisant « le sol » qui lui est offert dans son nouvel environnement . Ces sous populations de cellules ont bien été mises en évidence lorsque des cellules d’une lignée cellulaire de cancer de prostate PC-3 ont été injectées dans le fémur de la souris. Au bout de 3 jours il est apparu des phénotypes différents au sein des cellules tumorales de l’os. En fonction de leur différenciation, certaines populations ont pu se développer en métastases, d’autres se sont apoptosées par manque d’adaptation au sol.

Le PSA : témoin privilégié [20, 33, 55]

Le plus souvent, la diffusion métastatique de la maladie est en premier lieu annoncée par l’élévation du taux de PSA. D’une manière générale, soit après un traitement local, soit au cours de la surveillance active, les dosages réguliers de PSA permettent en fait de suivre l’évolution de la maladie. Les traitements sont en général alors adaptés en fonction de cette évolution mais la transformation vers l’androgène-indépendance et l’apparition de métastases, une fois le stade local dépassé, est inéluctable. Lorsque le taux de PSA dépasse 50 ng/ml, dans la majorité des cas, il existe déjà des métastases même si elles ne se sont pas encore révélées cliniquement. En effet, le PSA se révèle un indicateur très sensible du stade d’extension de la maladie, à l’exception près des formes très indifférenciées

ayant une sécrétion faible de cet antigène. Le PSA est également un excellent indicateur de la réponse au traitement, et à côté de l'imagerie classique il est d'une grande aide pour connaître l'état de diffusion métastatique. Il définit également l'androgène-indépendance et l'hormonorésistance, ces étapes de l'évolution de la maladie prostatique sont en effet révélées par l'augmentation successive de plusieurs taux de PSA au cours du traitement hormonal d'un patient. Un temps de doublement court est associé à une augmentation du risque de survenue de métastase.

-*Les micro-métastases [49, 71]*

Il a été montré par Luzzi que seuls 2 % des cellules cancéreuses formaient des micro métastases et seul 1 % de ces micro métastases allait donner naissance à des lésions macroscopiques.

Après traitement local, bien avant l'élévation du taux de PSA signant la récidive biologique, il existe une phase de maladie micro métastatique où il n'est actuellement pas possible d'affirmer le diagnostic (cellules circulantes ?), et donc d'anticiper le traitement. À ce stade, il est probable mais non certain que l'hormonothérapie serait la plus efficace car la maladie métastatique reste de faible volume.

-*Biologie moléculaire et marqueurs pronostiques*

La biologie moléculaire peut parfois apporter des éléments pronostiques et prédictifs de la maladie métastatique. En effet des marqueurs neuroendocrines (Chromogranine A, NSE= Neurone Specific Enolase), des antigènes de prolifération (PCNA, MIB-1), des marqueurs d'adhésion cellulaire (ECadhérine) ou d'angiogenèse (VEGF, densité des micro vaisseaux) sont souvent le témoin d'activité tumorale intense, facteurs de mauvais pronostic et de risque de dissémination métastatique. Sur le plan génomique, certains gènes peuvent être déletés et être impliqués dans la dissémination métastatique ou dans la régulation de l'hormonodépendance. De même, des pertes d'expression génique ou des

amplifications géniques sont observées dans la progression des cancers de prostate et sont souvent synonymes de mauvais pronostic. Il peut s'agir de récepteurs membranaires (EGFR), de récepteurs nucléaires (récepteurs aux androgènes), des facteurs nucléaires (Myc) ou d'autres gènes de résistance à l'apoptose (Bcl-2).

-La densité des micro-vaisseaux [88, 89]

Pour le cancer de prostate, la densité des micro vaisseaux intra-tumoraux témoigne de l'importance de l'angiogenèse, nettement plus importante que dans un tissu prostatique sain.

Il a été montré que dans les tumeurs ayant des extensions extra prostatiques cette densité était encore plus élevée. Néanmoins, il n'a pas été démontré de manière formelle que cette densité était en rapport direct avec le pouvoir métastatique même si elle est corrélée au stade de la maladie. La lymphangiogenèse semble également jouer un rôle très important dans la diffusion de la maladie. Pour beaucoup de cancers d'autres organes, il a été montré que celle-ci est sous l'influence du VEGF, en particulier VEGF-C et VEGF-D. Dans une étude histologique portant sur 37 pièces de prostatectomie, la présence de VEGFR-R3 au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux lymphatiques était toujours associée à une atteinte ganglionnaire métastatique. Dans ces ganglions lymphatiques, les cellules tumorales étaient toutes VEGF-C et VEGF-D positives. Ces résultats suggèrent que l'activation paracrine des récepteurs-3 du VEGF des cellules endothéliales lymphatiques par VEGF-C et VEGF-D est un élément déterminant dans la diffusion lymphatique métastatique.

-L'adhésion cellulaire [15]

Comme dans beaucoup d'autres cancers, le pouvoir métastasant du cancer de prostate est lié en partie à la perte de l'adhésion cellulaire. L'E-cadhérine est la molécule d'adhésion cellulaire la plus connue et au niveau prostatique elle semble jouer un rôle important.

-*Les mécanismes de défense de la cellule tumorale circulante* [13, 76]

Lorsque les cellules ont pénétré dans des vaisseaux lymphatiques ou sanguins elles subissent les attaques du système immunitaire qui associe la réponse humorale et cellulaire pour se défendre, elles peuvent réduire leur immunogénicité en sous exprimant par exemple les molécules HLA de classe 1. Cela entraîne alors une inefficacité des lymphocytes T cytotoxiques et ainsi la cellule cancéreuse peut échapper à l'attaque immunitaire en évitant la reconnaissance immune et sa destruction qui en découle. Cette défense peut être effective par une perte génomique de $\beta 2$ -globuline ou par une perte partielle d'allèles HLA. Sur deux lignées cellulaires de cancer de prostate (VCaP et PC3) provenant de cellules de métastases osseuses il a été retrouvé des récepteurs (PAR1) qui permettent de renforcer l'adhérence des plaquettes à la cellule tumorale et ainsi lui permettre de se défendre des turbulences et du stress de la circulation sanguine afin de s'arrêter ensuite dans les micros vaisseaux et développer des métastases.

-*Le tropisme osseux* [7]

La localisation métastatique du cancer de prostate est principalement osseuse mais peut également atteindre le foie, les poumons, la surrénale et les organes pelviens. Le tropisme osseux est partiellement compris depuis peu. Loin des théories de Batson, qui émettait l'hypothèse d'un système veineux pelvolombaire ressemblant au système portal entre la prostate et les vertèbres lombaires, la circulation sanguine est néanmoins probablement responsable, en partie, du tropisme osseux des métastases du cancer de prostate. En fait, il semble que l'os secrète des facteurs chimiotactiques qui attirent les cellules cancéreuses prostatiques. Certains ont été simplement identifiés (ostéonectine ou SPARC), d'autres ont été mieux étudiés comme les cytokines TGF β 1, sécrétées par les ostéoblastes, qui stimulent le chimiotactisme favorable à la fixation des cellules tumorales prostatiques.

-Transformation épithéliomésenchymateuse [1, 46]

Pour que les cellules tumorales se développent en métastases elles doivent s'arrêter dans les lits capillaires des organes cibles. Pour cela, seules les cellules cancéreuses « s'attachant » à l'endothélium peuvent donner naissance à une métastase. Pour se développer ensuite au niveau de l'os, la cellule tumorale doit se lier à l'endothélium de la moelle avant d'espérer un accroissement au niveau du tissu osseux. Les cellules du cancer de prostate doivent alors avoir des propriétés « ostéomimétiques ».

Pour les cellules cancéreuses, cette transition épithélio-mésenchymeuse, est illustrée par les cellules LNCaP qui comme les ostéoblastes, synthétisent des protéines de la matrice osseuse (l'ostéopontine, l'ostéocalcine, l'ostéonectine et la sialoprotéine osseuse).

2. La résistance à la castration

2.1. Définition

La résistance à la castration (RAC) est actuellement définie par une testostéronémie totale inférieure à 0,5 ng/ml (1,7 nmol/L) et soit :

- Une progression biochimique : trois augmentations de PSA à une semaine d'intervalle, résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir, et un PSA >2ng/ml.
- Une progression radiographique définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou une lésion des tissus mous mesurable selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).

Une progression symptomatique seule n'est pas suffisante pour diagnostiquer un CPRC [18].

2.2. Les mécanismes physiopathologiques

La phase de RAC s'explique par la mise en place, au sein de la cellule prostatique tumorale, de mécanismes biologiques adaptatifs, en réponse à la suppression androgénique. Ces mécanismes confèrent plus d'autonomie à la cellule cancéreuse et sont [66] :

- la surexpression du RA. C'est le résultat, au moins en partie, de phénomènes d'amplification du gène RA.
- la mise en place d'une synthèse intracrine d'androgènes. En effet, les cellules cancéreuses peuvent synthétiser des androgènes à partir du cholestérol et des enzymes impliquées dans les voies classiques de la stéroïdogenèse, dont les concentrations intracellulaires sont augmentées ; de plus, la présence de la 5 α - réductase, dont le type 1 devient prédominant, permet la synthèse de DHT à partir d'une voie alterne.
- le changement de programme transcriptionnel du RA : lors de la RAC, les gènes transcrits par le RA sont des gènes codant pour des protéines impliquées dans la prolifération cellulaire et en particulier la phase M du cycle cellulaire.

**DIAGNOSTIC DES METASTASES DU
CANCER DE LA PROSTATE**

1. Diagnostic positif

1.1. L'examen clinique

Signes fonctionnels :

Le diagnostic de métastases est souvent évoqué au décours de signes fonctionnels lors du suivi. Ces signes ne sont pas spécifiques surtout que le cancer survient chez une personne d'âge avancé avec des comorbidités associées.

Parmi ces signes on peut noter :

Urinaire : pollakiurie, nycturie, dysurie

Osseuse : douleurs du squelette

Signes fonctionnels de compression nerveuse par tassemement vertébral ou étroitesse du canal médullaire

Signes généraux :

Les signes généraux ne sont pas spécifiques. Il peut s'agir d'une altération de l'état général à type d'asthénie, d'anorexie ou un amaigrissement.

Très rarement une fébricule suite à une compression des voies urinaires évoluée.

Le Toucher rectal :

Il s'agit d'un examen réalisé au cours du suivi post thérapeutique et plus souvent devant une élévation du PSA ou, plus rarement, à l'occasion de signes locaux urinaires (pollakiurie, dysurie), devant une hémospermie ou une hématurie, ou lors d'un bilan de métastases osseuses. La fiabilité en post radiothérapie est personne dépendante. Dans tous les cas, des biopsies prostatiques sont nécessaires car la spécificité du toucher rectal seul est moyenne.

En pratique, le dosage du PSA est systématique avant les biopsies en cas de toucher rectal suspect. Néanmoins, le PSA peut être normal, ce qui n'élimine pas le diagnostic.

Un toucher rectal suspect conduit par conséquent à des biopsies prostatiques systématiquement quelle que soit la valeur du PSA.

1.2. Les examens paracliniques

1.2.1. Biologie

Le PSA est un élément **fondamental de la surveillance de la maladie**. Il permet de **suivre la réponse au traitement**. Ainsi, après prostatectomie radicale, il doit se normaliser et devenir à un taux indétectable. S'il reste élevé ou s'il ré-augmente après avoir été négatif, il faut suspecter une **maladie résiduelle ou une dissémination métastatique**.

Au cours de la surveillance un taux de PSA au-delà du nadir sur deux prélèvements successifs doit alerter :

- 2 ng/ml dans le cadre d'un cancer prétraité par radiothérapie
- 0,2 ng/ml si le cancer est traité par chirurgie (il existe même des équipes qui font un bilan dès que la valeur s'élève à 0,1 ng/ml).

Il faut néanmoins penser à toutes les circonstances pouvant élévées ce taux de PSA. En effet le cancer de la prostate ne stimule pas la production de PSA mais il en facilite le passage de la lumière spermatique vers le compartiment sanguin par désorganisation de la membrane basale des glandes prostatiques [20].

Une augmentation de la concentration du PSA n'est pas forcément synonyme de cancer de la prostate et peut se voir aussi dans de nombreuses situations. Certaines maladies bénignes comme une infection urinaire, une prostatite, une hypertrophie bénigne, ou une rétention aiguë d'urine ou la réalisation de biopsies prostatiques ou d'un geste endo-urétral peuvent entraîner une élévation significative du PSA.

On ne peut pas parler de résistance à la castration sans doser le taux de testostérone. Il doit être inférieur à 0,5 ng/ml chez un patient en castration biochimique ou chirurgicale pour définir une résistance.

1.2.2 La biopsie de la métastase

Prostatique [75]

La technique recommandée est la biopsie par voie endorectal sous contrôle échographique après préparation par lavement et prescription d'une antibioprophylaxie. Les complications sont rares. Les plus graves sont de type infectieux : bactériémie accompagnée ou non de septicémie avec risque de choc septique en l'absence d'une antibiothérapie précoce [41].

Modalité de réalisation :

Pendant l'examen, le patient peut être placé indifféremment en décubitus latéral ou en position de la taille.

L'examen commence par un toucher rectal puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection lubrifiée est introduite par voie transrectale. L'échographie prostatique endorectale permet une analyse complète de la glande (dimensions, écho structure et anomalies des contours).

Cette analyse préalable aux biopsies conditionne en partie le protocole de prélèvement. Les biopsies peuvent être réalisées sous contrôle échographique en coupes axiales ou sagittales.

Les carottes biopsiques doivent être conditionnées de façon à pouvoir être clairement identifiées et envoyées au pathologiste avec des renseignements cliniques (données du toucher rectal, valeur du PSA, traitement par inhibiteurs de la 5-alpha réductase).

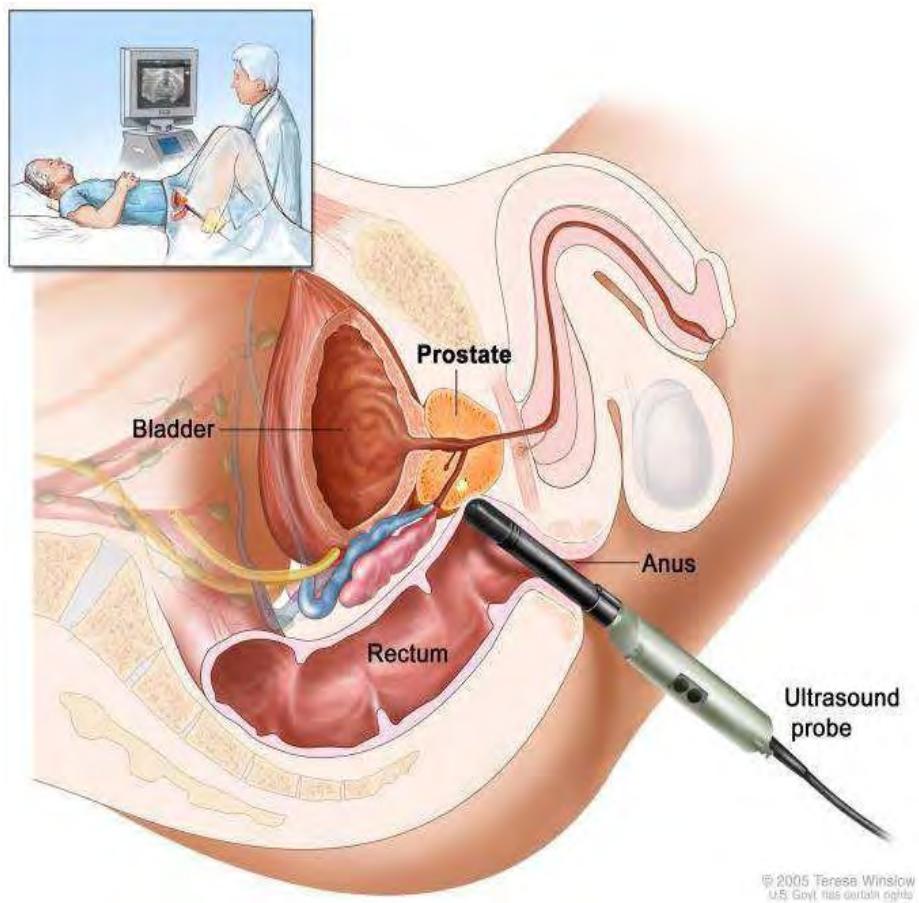


Figure 1 : Biopsie prostatique echoguidée transrectale

Après la séance de biopsie, on prévient le patient des risques possibles de saignement par l'anus ou la verge pendant les quelques heures suivant l'examen. On lui recommande également de signaler tout accès fébrile ou saignement persistant.

Biopsie des métastases osseuses ou ganglionnaires

De façon classique les informations fournies par l'examen anatomopathologique sont :

- Le type histologique de cancer (adénocarcinome le plus souvent)
- Le nombre de biopsies envahies et leur siège
- La longueur du cancer
- Le score histopronostique de Gleason

L’extension du cancer en dehors de la prostate (si tissu péri prostatique observé) : oui/non

- L’infiltation péri nerveuse : oui/non

Un adénocarcinome plus ou moins différencié est constaté dans 95 % des cas. Il se développe à partir de la zone périphérique (75%) ou de la zone de transition (25%). Les adénocarcinomes font preuve d’un grand polymorphisme architectural et cytologique. La différenciation, définie selon le score de Gleason, a une valeur pronostique importante [41].

Il est à noter que le score de Gleason sur une prostate irradiée est peu fiable.

Seul l’examen anatomopathologique permet d’établir le diagnostic d’adénocarcinome prostatique après analyse des prélèvements de biopsie.

2. Bilan radiologique

2.1. IRM pelvienne : siège étendue du cancer (capsule, vésicules séminales et ganglionnaires)

Les signes de franchissement capsulaire sont l’oblitération de l’angle prostato-rectal, l’asymétrie des pédicules vasculaires et nerveux latéraux, l’irrégularité de la capsule en regard de la tumeur. La spécificité de cet examen est de l’ordre de 85% comparable à celle de l’échographie endorectale mais sa sensibilité supérieure à 90% dans des mains expérimentées la place largement devant l’échographie [48].

L’extension aux vésicules séminales est identifiée par une diminution de l’hyper signal normal en T2.

2.2. IRM du squelette axial [47, 67, 82]

Le développement récent du couplage d’antennes multiples à un mouvement automatique de la table d’IRM autorise une étude corps entier couvrant la moelle osseuse de la voûte crânienne aux orteils par une séquence pondérée en T1 sans

injection de gadolinium. La séquence pondérée en T2 est optionnelle. La sensibilité et la spécificité sont supérieures à celles de la scintigraphie osseuse dans tous les territoires, sauf pour les côtes et la voûte crânienne. Il a été proposé de limiter le champ d'exploration au squelette axial avec une sensibilité de détection des métastases de 100 %.

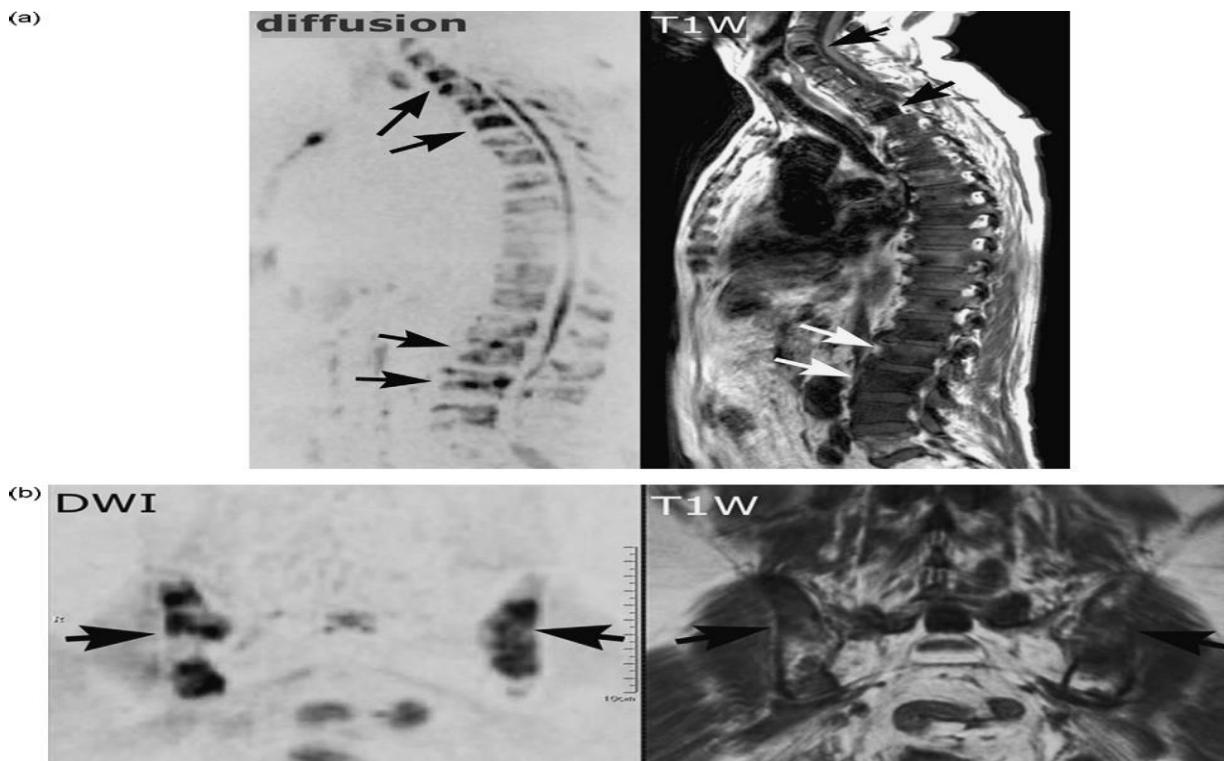


Figure 2 : IRM corps entier et métastases osseuses.

2.3. La scintigraphie osseuse [16, 68, 75]

La scintigraphie osseuse (SO) est utilisée depuis des dizaines d'années comme modalité de dépistage de première ligne des métastases osseuses d'un cancer de la prostate. Sa sensibilité varie entre 46 et 70 %, valeurs discutables en cas de décision thérapeutique lourde. Le principal problème de la SO est sa faible spécificité. En effet, des zones de captation scintigraphique ne peuvent pas être définies avec certitude comme étant malignes ou bénignes. Elles doivent être caractérisées par des examens complémentaires, typiquement des radiographies centrées afin de distinguer une origine bénigne (fracture, maladie de Paget, arthrose...) d'une origine maligne (métastatique).

2.4. Le PET Scan [34, 62, 80]

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie aujourd'hui incontournable dans l'exploration oncologique. Le traceur le plus utilisé et le plus connu est le 18-fluorodesoxyglucose (18F-FDG ou FDG). Cependant, ce dernier ne permet pas d'explorer tous les types histologiques de tumeurs et présente notamment des limites dans l'exploration des néoplasies prostatiques. En effet, le FDG n'est pas métabolisé par les cellules prostatiques. La choline, un alcool aminé impliqué dans la synthèse des membranes cellulaires, possède une affinité pour les cellules prostatiques ; la 18- fluorocholine (18-FCH) présente des propriétés qui en font actuellement le traceur de choix dans cette pathologie. La TEP/TDM à la 18-FCH a l'avantage d'être une exploration large champ non limitée au pelvis. Il s'agit d'un examen d'imagerie non invasif capable d'évaluer la maladie dans les différents organes explorés avec une plus grande sensibilité que l'imagerie conventionnelle.

Différentes molécules utilisées dans la PET-Scan :

a- 8F-fluorodéoxyglucose (18F-FDG) : le FDG est un analogue du glucose et reflète le métabolisme glucidique des cellules. Il s'agit du traceur TEP le plus utilisé. Son efficacité a été prouvée pour l'imagerie de nombreux cancers. Le FDG présente toutefois un intérêt pronostique, diagnostique et pour le suivi thérapeutique dans les cancers prostatiques métastatiques peu différenciés ou à fort contingent neuroendocrine. De plus, il a été montré utile pour la différenciation de métastases osseuses actives ou cicatricielles en cas de cancer hormonorésistant.

b- 8F-fluorure de sodium (18F-FNa) [8, 9] : le FNa est un traceur du métabolisme osseux qui reflète la vascularisation et le remodelage osseux comme la scintigraphie osseuse. La TEP-TDM18F-FNa présente toutefois les mêmes inconvénients que la scintigraphie osseuse à savoir une faible spécificité, un manque de performance pour la détection de lésions osseuses lytiques ou

intramédullaires pures et une absence d'utilité dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique car une lésion ayant répondu peut continuer à capter le FNa, parfois même davantage, du fait de la réaction ostéoblastique des lésions osseuses cicatricielles. La TEP-TDM¹¹C-acétate est utile pour la recherche de récidive biologique.

c- *1C-acétate* : le ¹¹C-acétate est la première génération de traceur TEP reflétant le métabolisme des lipides membranaires. La TEP-TDM¹¹C-acétate ne semble pas performante pour la recherche de lésion primitive prostatique. Les performances de la TEP-TDM¹¹C- acétate pour la recherche de métastases osseuses sont similaires à celles de la ¹¹C-choline. La TEP-TDM¹¹C-acétate est utile pour la recherche de récidive, Son taux de détection dépend de la valeur du PSA et de sa vitesse.

d- *1C/18F-choline* [9] : la choline est un précurseur de la synthèse des phospholipides membranaires. La supériorité de la TEP-TDM choline par rapport à la TEP-TDM¹⁸F-FDG en pathologie prostatique a été prouvée. La choline n'est toutefois pas spécifique des cancers prostatiques, en effet d'autres cancers ou lésions bénignes peuvent capter la choline.

e- *1C-méthionine* : la méthionine est un acide aminé essentiel. La TEP-TDM¹¹C-méthionine peut détecter les lésions tumorales prostatiques de haut et de bas grades.

f- *TEP-PSMA* : L'¹¹¹indium capromab pendetide (ProstaScint®) est une immunoglobuline G marquée qui se fixe sur la partie intracellulaire d'une glycoprotéine membranaire « spécifique » des cellules carcinomateuses prostatiques (PMSA). L'expression de cette protéine à la différence du PSA n'est pas diminuée dans les cellules carcinomateuses indifférencierées ou traitées par hormonothérapie.

LES MODALITES THERAPEUTIQUES

1. Le choix de la stratégie de soins

Il se fait lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire qui rassemble au moins trois médecins de spécialités médicales différentes : urologue, oncologue médical, oncologue thérapeute, anatomopathologiste, etc.

Au cours de cette réunion, le choix des modalités de traitement est fait en se référant au stade du cancer, à son cas personnel et en s'aidant des recommandations de bonnes pratiques. Lorsqu'il existe plusieurs options possibles, le choix définitif du traitement appartient au patient [42].

En dehors de la stadification, un certain nombre d'informations sur les patients sont nécessaires afin de choisir le traitement optimal :

- les antécédents médicaux personnels
- les antécédents de cancer dans la famille, en particulier de CP
- les résultats de l'examen clinique pratiqué par le médecin
- l'état de santé général du patient
- les résultats des analyses de sang effectuées pour évaluer le taux de globules blancs, de globules rouges, de plaquettes et pour déceler tout problème hépatique ou rénal, ainsi que des problèmes osseux
- l'âge du patient et son espérance de vie
- les autres maladies du patient, telles que les problèmes cardiaques, pulmonaires ou un diabète
- les préférences personnelles du patient sur les options de traitement en ce qui concerne les risques, les EIS possibles et les chances de succès (risques et bénéfices) [42].

2. La prostatectomie totale de rattrapage

C'est l'un des traitements de référence du CP localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les polypathologies associées, est supérieure ou égale à 10 ans. Elle reste une option chez des patients initialement traités par radiothérapie en rechute locale. Différentes voies d'abord sont possibles : voie ouverte rétro-pubienne ou périnéale, laparoscopique trans-péritonéale ou extra-péritonéale, robot-assistée ou non. Aucune de ces voies d'abord n'a montré de supériorité par rapport aux autres, que ce soit sur le plan carcinologique ou fonctionnel (niveau de preuve 2).

3. Le curage lymphonodal ou curage ganglionnaire

Le curage lymphonodal d'une métastase isolée de cancer de la prostate est une option qui pourrait être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

4. La radiothérapie externe

Elle consiste à utiliser les rayonnements produits par un accélérateur linéaire de particules pour détruire les cellules cancéreuses. Ces rayons X, de très haute énergie, agissent en altérant le patrimoine génétique des cellules. La dose administrée doit être optimale pour provoquer des lésions de l'ADN suffisamment importantes et nombreuses pour que ces cellules se trouvent dans l'incapacité de les réparer. Dès lors, ces cellules meurent au moment où elles tentent de se multiplier.

Il existe deux types de radiothérapie externe (RTE) : la radiothérapie conventionnelle (la plus ancienne) et la radiothérapie conformationnelle (la plus utilisée actuellement). On parle de radiothérapie conformationnelle lorsque le traitement s'appuie sur la reconstitution préalable de la prostate et des organes voisins en trois dimensions grâce à des images réalisées par un scanner et un logiciel informatique spécifique. A partir de l'observation de la configuration de l'organe et de la localisation de la tumeur, la dose de rayons et la topographie de

l'irradiation sont calculées par l'ordinateur de manière à viser précisément une zone cible en évitant d'exposer les tissus adjacents. Il s'agit de se conformer au mieux à la morphologie et aux besoins du patient [4].

La radiothérapie conformationnelle peut se réaliser en modulation d'intensité (RCMI ou IMRT en anglais).

5. La curiethérapie

Il s'agit d'implanter dans une masse tumorale des éléments solides radioactifs (grains, fils) et de laisser la radioactivité détruire la tumeur au cours du temps. Ces implants métalliques selon leur taille resteront définitivement en place ou seront retirés.

Cette méthode utilise l'Iridium, le Césium, le Strontium ou l'Iode [35].

Pour les patients à risque intermédiaire (Gleason 7 ou PSA > 10-15 ou T2b-T2c), il apparaît particulièrement intéressant d'associer la curiethérapie à la RTE (essai ASCENDE - RT) [54].

La curiethérapie reste une option pour la récidive locale d'un cancer de la prostate surtout lors d'une ré-irradiation.

**LES TRAITEMENTS DES FORMES
METASTATIQUES RESISTANTES A LA
CASTRATION**

Le CPRC est une maladie très hétérogène ; les médianes de survie des patients sont très différentes. Cependant, au stade métastatique, la médiane de survie ne dépasse pas 18 mois et elle est de 9 à 12 mois en cas de métastases étendues [37].

1. Les options en première ligne chez les patients métastatiques résistants à la castration

L'avènement des hormonothérapies de seconde génération (acétate d'abiratérone, enzalutamide) a révolutionné la prise en charge du CPRCm. Il existe aujourd'hui plusieurs options stratégiques et le choix de la séquence thérapeutique optimale est défini en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), car il n'y a pas de facteurs prédictifs d'efficacité validés permettant de choisir une hormonothérapie de 2^e génération ou une chimiothérapie en première ligne. Parmi les critères qui vont orienter les choix, il faut considérer un certain nombre de facteurs, comme le status de performance (PS) et l'âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas des métastases, le caractère très indifférencié neuroendocrine de la tumeur, la durée de la réponse à l'HT initiale (l'hormono-sensibilité), l'utilisation du docétaxel à la phase hormono-naïve [63].

1.1. Le docétaxel (Taxotere®)

Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation, conduisant ainsi à une diminution marquée de la tubuline libre.

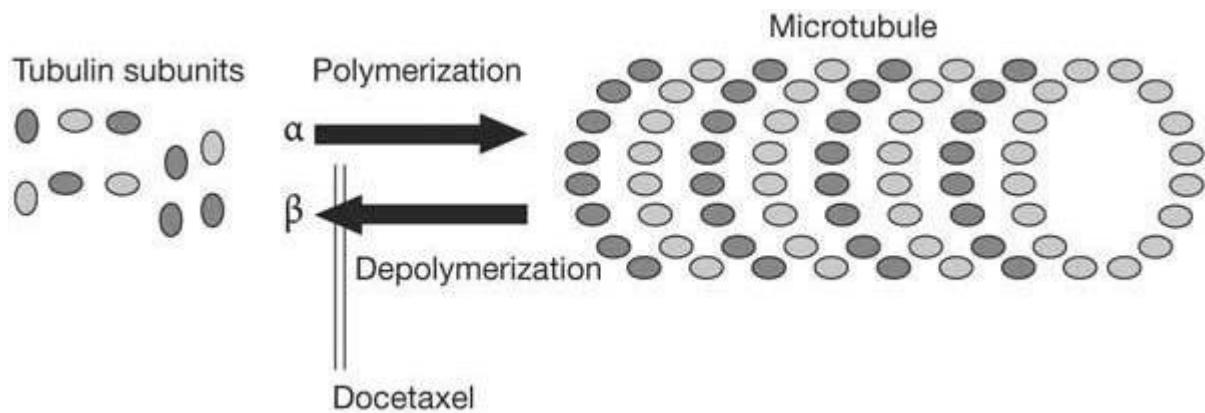


Figure 3 : Mécanisme d'action du docétaxel [50]

C'est la première molécule à avoir démontré un gain en terme de survie globale, en comparaison avec le mitoxantrone dans l'essai TAX 327 et dans l'essai SWOG-9916 en association avec l'estramustine.

Dans l'essai TAX 327, le docetaxel est administré avec la prednisone toutes les semaines ou toutes les trois semaines, en première ligne chez des patients atteint d'un CPRCm, la majorité étant des patients symptomatiques. Il conduit à une meilleure amélioration de la survie globale dans le groupe des patients recevant le docetaxel toutes les 3 semaines par rapport au groupe sous mitoxantrone (médiane de survie de 18,9 mois vs 16,4 mois et HR de 0,76). L'essai conclue aussi à une amélioration sur la douleur, le taux de PSA et la qualité de vie.

Concernant les Eis, il n'y a pas de preuve d'une baisse des Eis dans une administration toutes les semaines plutôt que toutes les trois semaines. La plupart des Eis étaient de faible grade, cependant des Eis sérieux sont survenus chez 26% des patients recevant le docétaxel toutes les 3 semaines contre 20 % chez les patients sous mitoxantrone. Les Eis hématologiques étaient rares dans les trois groupes [12, 83].

Avec un schéma posologique adaptable, le docétaxel peut être administré toutes les 3 semaines à la posologie de 75 mg/m² ou à la posologie de 30 à 40 mg/m² par semaine, cinq semaines sur six [29].

Dans l'essai randomisé de phase III, SWOG-9916, l'association docétaxel et

estramustine est comparée à l'association mitoxantrone et prednisone. L'étude démontre un meilleur bénéfice en terme de survie globale du docétaxel associé à l'estramustine (17,5 mois vs 15,6 mois) et un Hazard Ratio associé de 0,80 [61].

Dans tous les cas, une prémédication par dexaméthasone est indiquée pour réduire l'incidence et les risques de rétention hydrique et d'hypersensibilité lié à l'utilisation du docétaxel [29].

1.2. L'acétate d'abiratérone (ZYTIGA®)

Il est transformé *in vivo* en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, l'abiratérone inhibe de manière sélective l'enzyme 17alpha-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée et nécessaire lors de la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Le blocage de la chaîne de la synthèse des androgènes conduit à une hyperaldostéronémie induite [87].

De ce fait, il est administré de manière concomitante, par voie orale, avec une corticothérapie : 1000 mg d'acétate d'abiratérone et 10 mg de prednisone ou de prednisolone. Cette association permet d'éviter les EIS liés à l'hyperminéralocorticisme à savoir : la rétention hydrique, les œdèmes, l'hypokaliémie et les troubles cardiaques [27].

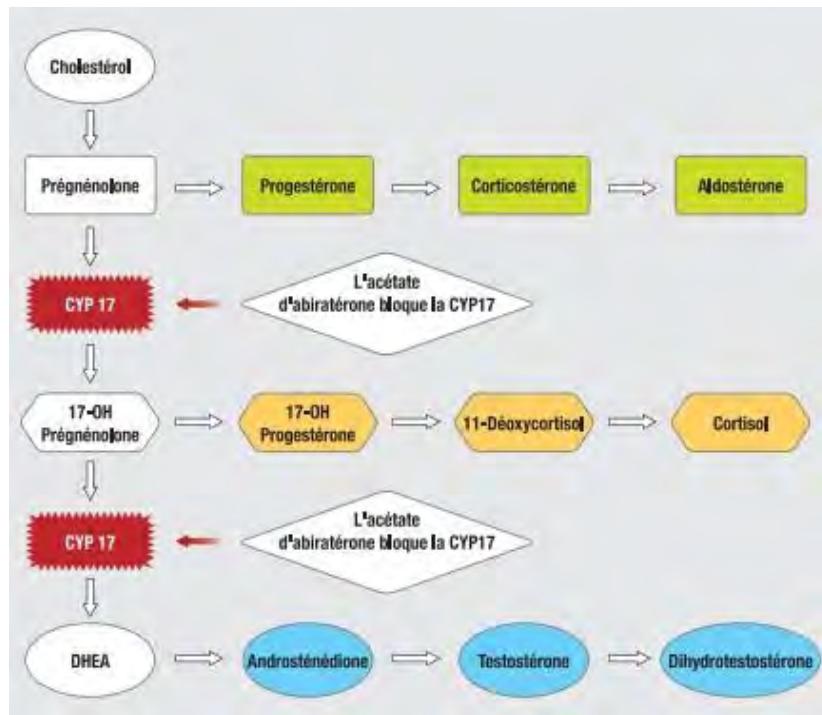


Figure 4 : Mécanisme d'action de l'acétate d'abiratérone [6]

L'étude randomisée en double insu COU-AA-302, conduite chez 1088 patients chimio-naïfs asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un score ECOG de 0 ou 1, comparait l'acétate d'abiratérone à un placebo, en première ligne de traitement.

Les co-critères primaires d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiographique.

Les résultats de l'analyse intermédiaire après 22,2 mois de suivi, ont démontré de manière significative, une amélioration de la survie sans progression radiographique de 8,3 mois dans le groupe sous acétate d'abiratérone (16,5 mois vs 8,2 mois). Les résultats de l'analyse finale ont mis en évidence un gain en terme de survie globale de 4,4 mois (34,7 mois vs 30,3 mois et HR de 0,53) en faveur de l'acétate d'abiratérone. De plus, cette étude démontre un bénéfice sur les douleurs et une amélioration de la qualité de vie.

Les Eis sont survenus chez 100 % des patients sous acétate d'abiratérone contre 97% sous placebo. Les plus fréquents étaient de grade 1 et 2, comme la rétention

hydrique (30 % vs 23 %), l'hypertension (19 % vs 11 %), l'hypokaliémie (16 % vs 11%). Les Eis de grade 3 et 4 les plus fréquents, comparativement au groupe placebo étaient : des troubles cardiaques (8 % vs 4 %), une élévation de lalanine aminotransférase (6 % vs 1 %) et l'hypertension (5 % vs 3 %) [73].

1.3. L'enzalutamide (Xtandi®)

C'est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, qui en bloque plusieurs étapes :

1. inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs
2. inhibe la translocation nucléaire des récepteurs activés
3. inhibe leur fixation à l'ADN et ce, même en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes, ou dans les cellules cancéreuses résistantes aux anti-androgènes [10].

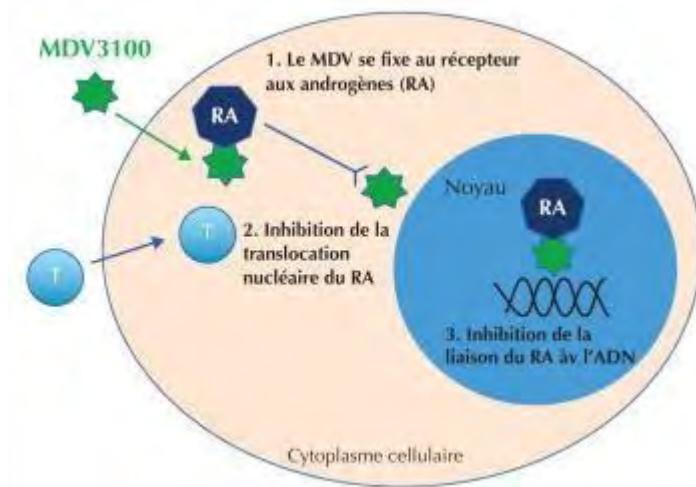


Figure 5 : Mécanisme d'action de l'enzalutamide (MDV3100) [10]

La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre capsules de 40 mg), en une seule prise quotidienne, par voie orale, sans nécessité de corticothérapie. La castration médicale par un analogue de la LH-RH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale [28].

L'évaluation de l'efficacité de l'enzoalutamide dans l'étude PREVAIL (étude comparative versus placebo en double insu, incluant des patients chimio-naïfs, asymptomatiques ou pauci-symptomatiques) a démontré une augmentation significative de la survie globale de 2,2 mois (32,4 mois Vs 30,2 mois), ainsi qu'une réduction significative du risque de décès de 29 % ($p <0,0001$) et une augmentation de la survie sans progression radiographique à 12 mois (65 % vs 14%, avec un HR = 0,19). Enfin, elle a mis en évidence une augmentation du temps médian avant recours à la chimiothérapie.

Les Eis sont survenus chez 97 % des patients sous Enzoalutamide contre 93 % des patients sous placebo. Les plus fréquents (survenant chez plus de 20 % des patients) dans le groupe enzoalutamide étaient : la fatigue, la constipation, les douleurs de dos et l'arthralgie. Des Eis graves sont survenus chez 32 % des patients sous enzoalutamide contre 27 % dans le groupe placebo. Ceux de grade 3 et plus, sont survenus chez 43 % des patients sous enzoalutamide vs 37 % dans le groupe placebo, parmi lesquels, l'hypertension (13 % vs 4 %) et la fibrillation auriculaire (2 % vs 1 %). L'étude conclue à un profil de sécurité favorable.

1.4. Le sipuleucel-T (PROVENGE®)

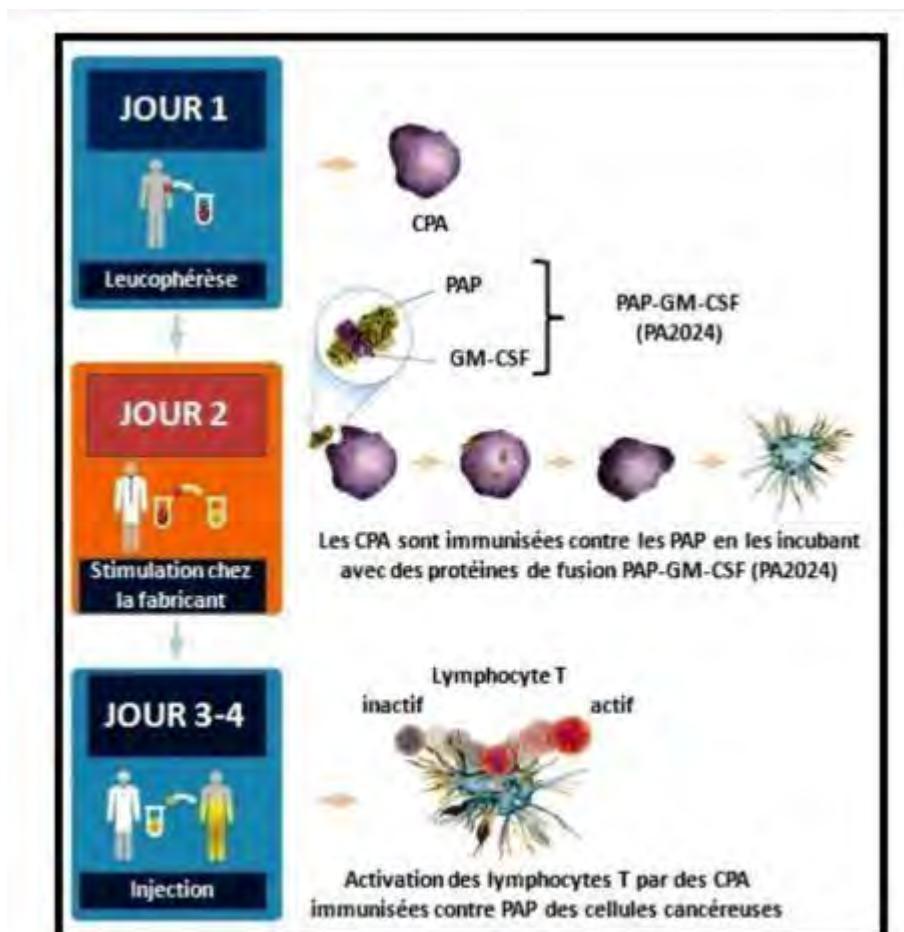
Bien que le mécanisme d'action ne soit pas précisément connu, le sipuleucel-T est une immunothérapie cellulaire, autologue, destinée à induire une réponse immunitaire dirigée contre la phosphatase acide prostatique (PAP), un antigène exprimé dans la plupart des cancers de la prostate [2, 26].

Le principe du traitement se base sur 3 étapes :

- Jour 1 : une leucaphérèse permet d'extraire les cellules dendritiques présentatrices de l'antigène (CPA) du patient qui va bénéficier du traitement;
- Jour 2 : chez le fabricant, les CPA sont activés *ex vivo* par des protéines PA2024, issues de la fusion par génie génétique, des phosphatases acides prostatiques (PAP) et du facteur de croissance de la lignée granulocytaire et

monocytaire (GM-CSF) ;

- Jour 3 et 4 : les CPA actives présentant les PAP-GM-CSF à leur surfaces sont réinjectées au patient prélevé. Ces cellules stimulent les lymphocytes T qui vont attaquer les cellules tumorales exprimant pour 95 % d'entre elles les PAPs.



CPA : Cellule présentatrice d'antigène; **PAP** : Phosphatases acides prostatiques; **GM-CSF** : Granulocyte-monocyte colony stimulating factor

Figure 6 : Principe du traitement par sipuleucel-T

Le sipuleucel-T a été mis sur le marché sur la base de l'étude IMPACT. Cette étude randomisée, multicentrique, en double-aveugle, contre placebo incluait des patients présentant un CPRCm, asymptomatiques ou peu symptomatiques, avec un score ECOG égal ou inférieur à 1.

Elle conclue à une réduction du risque de décès de 22 % dans le groupe de patient sous sipuleucel-T par rapport au groupe sous placebo. Cette réduction correspondant à une amélioration en survie globale de 4,1 mois (25,8 mois vs 21,7 mois). La probabilité de survie à 36 mois était de 31,7 % vs 23 % dans le groupe sous placebo. Cependant, aucun effet sur le temps avant progression de la maladie n'a été observé.

Les Eis fréquents inclus des frissons, de la fatigue, de la fièvre, des maux de dos, des nausées, des douleurs articulaires et des maux de tête.

La majorité des Eis étaient d'intensité légère ou modérée (grade 1 et 2) et seulement 31,7 % étaient de grade 3 à 5 dans le groupe sous sipuleucel-T contre 35,1 % dans le groupe sous placebo [45].

1.5. Le dichlorure de Radium 223 (Xofigo®)

Le dichlorure de Radium 223 est un mimétique du calcium qui se fixe sur les zones de fort renouvellement osseux. Grâce à son énergie linéique élevé, cet émetteur de particules alphas provoque des cassures double-brin de l'ADN, ce qui les rend difficilement réparables. De plus, la faible portée de son action (<100 micromètre) limite les effets sur les tissus sains environnant [58].

NB : pour plus de détails sur le mécanisme d'action se reporter au chapitre IV

Il a démontré une efficacité et un bon profil de tolérance dans l'essai ALSYMPCA, essai de phase III, en double aveugle, multicentrique, randomisé contre placebo et portant sur des patients symptomatiques, sans métastases viscérales connues. Le traitement était administré après le docetaxel (57 % des patients) ou avant le docetaxel (43 % des patients), lorsque les patients n'étaient pas éligibles ou ne voulaient pas être traité par docetaxel.

L'étude conclue, dans son analyse actualisée, à une amélioration de la survie globale de 3,6 mois (14,9 mois vs 11,3 mois ; Hazard Ratio de 0.70) en faveur du dichlorure de Radium-223. De plus, les résultats sur les principaux critères

d'efficacité secondaires étaient en faveur du Radium-223.

Dans le sous-groupe ayant reçu le Radium-223 avant le docétaxel, l'étude met en avant un bénéfice significatif du Radium-223 en terme de survie globale (14,4 mois vs 11,3 mois, HR de 0,71)

Concernant les Eis, ils sont survenus chez 93 % des patients sous Radium-223 contre 96 % dans le groupe placebo. Ceux relevant du grade 3 et 4 n'ont pas démontré de différence significative entre les deux groupes.

1.6. La synthèse des options thérapeutiques ayant démontré un gain de survie globale en première ligne

Tableau I : Essais de phases III pour les médicaments en première ligne du CPRCm [5, 17]

Essai	Médicament	SG (mois)	Symptômes	Métastases osseuses	Métastases ganglionnaires	Métastases viscérales
TAX 327 (2004)	Docetaxel vs Mitoxantrone	18,9 vs 16,4	OUI	OUI	OUI	OUI
COU-AA-302 (2013)	Abiraterone vs placebo	16,5 vs 8,3	NON	OUI	OUI	NON
PREVAIL (2014)	Enzalutamide vs placebo	32,4 vs 30,2	NON	OUI	OUI	OUI
IMPACT (2010)	Sipuleucel-T vs Placebo	25,8 vs 21,7	NON	OUI	NON	NON
Alsympca (2013)	Radium-223 vs placebo	14,9 vs 11,3	OUI	OUI ^a	NON ^b	NON

a : au moins deux métastases ; b : oui si lymphadénopathie < 3 cm

2. La progression de la maladie et changement du traitement

Le PSA, seul, n'est pas assez fiable pour surveiller l'activité de la maladie chez les patients CPRC avancé, car des métastases viscérales peuvent se développer

sans augmentation du PSA. Aussi, le *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*.

(PCWG2), recommande une combinaison de la scintigraphie osseuse et de la tomodensitométrie au moins tous les 6 mois, même en absence d'indication clinique.

Au moins deux ou trois critères (progression du PSA, progression radiographique et détérioration clinique) devraient être réunis pour arrêter un traitement [18].

3. Les options en deuxième ligne de traitement chez les patients atteints d'un CPRCm

Le choix de la deuxième ligne de traitement dépend du traitement donné en première ligne. Généralement, pour éviter des résistances croisées entre les nouvelles hormonothérapies, lorsqu'une hormonothérapie a été utilisée en première ligne, on donnera le docétaxel en deuxième ligne [72].

3.1. Le docétaxel

Un retraitement (rechallenge) par le docétaxel peut être discuté dans certains cas lorsque la première ligne de docétaxel a été bien tolérée.

Il est justifié par les résultats d'une étude rétrospective publiée en 2015 et portant sur 270 bons répondeurs à une première ligne de chimiothérapie par docétaxel (définis selon le PCWG2, par une réduction d'au moins 50 % du taux de PSA et pas de signes de progression clinique ou radiologique pendant la première ligne de traitement sous docétaxel).

En effet, cette étude compare un rechallenge par docetaxel (chez 223 patients) à une thérapie non basée sur l'usage des taxanes (47 patients). Les thérapies non-taxanes pouvant être : mitoxantrone/prednisone, combinée ou non avec l'estramustine, la Vinorelbine, seule ou combinée à l'estramustine, les thérapies basées sur le platinum, le diethylstilboestrol, la cyclophosphamide ou la

capecitabine.

Bien que les résultats de l'étude ne démontrent pas de manière significative une amélioration dans la survie globale, ils présentent un intérêt puisqu'ils concluent de manière significative, à une fréquence plus importante des réponses au PSA dans le groupe sous docetaxel (40,4 % vs 10,6 %), ainsi qu'à un meilleur soulagement/stabilisation des symptômes. Les patients progressant plus de 6 mois après la précédente chimiothérapie par docétaxel avaient un meilleur taux de réponse au PSA (54,9 %), un meilleur soulagement des symptômes (25,7 %) et une médiane de survie plus importante (20,4 mois) que les patients progressant dans les 6 mois suivant leur premier traitement par docétaxel.

Cependant, l'incidence des Eis de grade 3 et plus, tels que la neuropathie sensitive, les troubles unguéraux et l'asthénie étaient augmentée dans le groupe retraité par docetaxel.

Cette étude ouvre donc la discussion sur un possible rechallenge par docétaxel en deuxième ligne chez les patients bons répondeurs à un premier traitement par docétaxel [57].

3.2. Le cabazitaxel

En association à la prednisone ou la prednisolone, il est indiqué dans le traitement des CPRCm précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.

Le cabazitaxel se lie à la tubuline et favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules, tout en inhibant leur dépolymérisation. Ceci conduit à la stabilisation des microtubules, ce qui entraîne l'inhibition de la mitose et l'interphase des fonctions cellulaires [69].

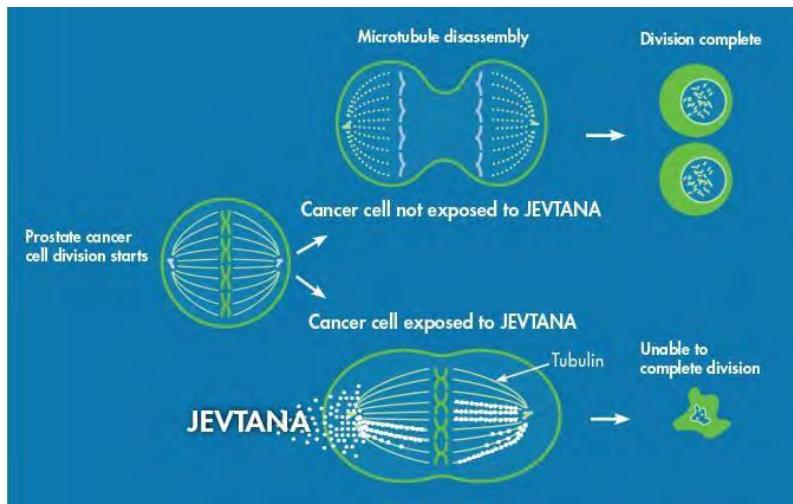


Figure 7 : Mécanisme d'action du cabazitaxel (JEVTANA) [77]

L’indication du cabazitaxel en deuxième ligne, après progression survenant pendant ou après un traitement contenant docétaxel, est soutenu par l’étude TROPIC. En effet, cette étude de phase III, en ouvert, comparait le cabazitaxel au mitoxantrone, dans une association avec la prednisone.

L’analyse finale de l’étude conclue sur un gain significatif en terme de survie globale de 2,4 mois, en faveur du cabazitaxel (médiane de survie globale 15,1 mois vs 12,7 mois), avec un Hazar Ratio significatif de 0,7. De plus, la médiane de survie sans progression était de 2,8 mois dans le groupe sous cabazitaxel contre 1,4 mois dans le groupe sous mitoxantrone.

Sur le plan de la sécurité, les EIS les plus fréquents de grade 3 ou plus étaient majoritaires dans le groupe sous cabazitaxel : neutropénie (82 % vs 58 %), diarrhée (6 % vs 1 %), neutropénie fébrile (8 % vs 1 %) [22].

3.3. L’acétate d’abiratérone

Le positionnement de l’acétate d’abiratérone en deuxième ligne, chez les patients ayant précédemment reçu une ou deux lignes de chimiothérapie est appuyé par les résultats de l’étude COU-AA-1 [21].

En effet, cette étude portait sur 1195 patients, randomisés 2 :1, pour recevoir l’acétate d’abiratérone et une corticothérapie ou le placebo et la corticothérapie.

Les patients inclus étaient atteints d'un CPRCm ayant progressé après une chimiothérapie, la progression étant confirmée radiographiquement ou/et selon les critères du PCWG, par deux augmentations consécutives de la valeur du PSA. De plus, leur score de performance ECOG à l'inclusion était au maximum égal à 2.

Le critère primaire d'évaluation était la survie globale. Les résultats ont montré un bénéfice de 3,9 mois en faveur de l'abiratérone (14,8 mois vs 10,9 mois, dans le bras placebo) avec un Hazard Ratio de 0,65.

Les EIS les plus fréquents étaient : la fatigue, dont la fréquence était similaire dans les deux groupes, les douleurs du dos (30 % vs 33 % dans le groupe placebo), nausée (30 % vs 32 %), constipation (26 % vs 31 %), douleurs osseuses (25 % vs 28 %) et l'arthralgie (27 % vs 23 %). La plupart étaient de grade 1 ou 2.

3.4. L'enzalutamide

L'étude AFFIRM avait pour objectif d'évaluer la survie globale de l'enzalutamide dans une population de 1199 patients précédemment traitée par une chimiothérapie par docétaxel. Les patients inclus présentaient une progression après la chimiothérapie selon les critères définis par le PCWG2, à savoir trois augmentations successives du PSA et/ou une progression radiographique. De plus, leur score de performance ECOG à l'inclusion était au maximum égal à 2.

Cette étude de phase III, en double-aveugle, randomisée 2:1 et contrôlée contre placebo, conclue à un gain de survie globale significatif de 4,8 mois dans le groupe sous enzalutamide (18,4 mois vs 13,6 mois) avec un hazard ratio de 0,63.

La fréquence d'EIS était similaire dans les deux groupes et l'enzalutamide avait un taux inférieur d'événements indésirables de grade 3 et plus (45,3 % vs 53,1 %). Quel que soit le grade considéré, la fréquence des EIS suivant était supérieur dans le groupe sous enzalutamide : fatigue, diarrhée, bouffées de chaleur, douleurs musculo-squelettiques et maux de tête. Enfin, la fréquence des troubles cardiaques

était de 6 % dans le groupe sous enzalutamide contre 8 % dans le groupe sous placebo et de l'hypertension a été observée chez 6,6 % des patients sous enzalutamide contre 3,3% chez les patients sous placebo [78].

3.5. Le dichlorure de Radium-223

Dans l'étude ALSYMPCA, 57 % des patients avaient reçu du docetaxel avant l'inclusion (au moins 4 semaines avant l'inclusion). Dans ce sous-groupe, l'étude met en avant un bénéfice significatif du Radium-223 en terme de survie globale (16,1 mois vs 11,5 mois ; HR de 0,74).

3.6. La synthèse des options thérapeutiques ayant démontré un gain de survie globale en deuxième ligne

Tableau II : Options thérapeutiques en deuxième ligne du CPRCm [5, 17]

Essai	Molécule	Survie Globale (mois)	Symptômes	Métastases osseuses	Métastases ganglionnaires	Métastases viscérales
COU-AA-301 (2011)	Abiraterone vs placebo	14,8 vs 10,9	OUI	OUI	OUI	NON
AFFIRM (2012)	Enzalutamide vs placebo	18,4 vs 13,6	OUI	OUI	OUI	OUI
TROPIC (2010)	Cabazitaxel vs mitoxantrone	15,1 vs 12,7	OUI	OUI	NON	NON
Alsympca (2013)	Radium-223 vs placebo	14,9 vs 11,3	OUI	OUI ^a	NON ^b	NON

a : au moins deux métastases ; b : oui, si lymphadénopathie < 3 cm

4. Les soins de support

En plus des traitements spécifiques du cancer, des soins et soutiens complémentaires peuvent être nécessaires face aux conséquences de la maladie et de ses traitements : douleur, troubles de la sexualité, troubles urinaires, fatigue, troubles alimentaires, besoin de soutien psychologique, problèmes sociaux... Ces soins, appelés soins de support, sont assurés au sein de l'établissement de santé dans lequel le patient est suivi, en ville ou dans le cadre d'un réseau de santé, par différents professionnels : médecin spécialiste de la douleur, kinésithérapeute, diététicien, psychologue, assistante sociale [38].

Dans le stade de CPRCm, les complications communément rencontrées sont des douleurs osseuses, le tassement ou la déformation vertébral, les fractures pathologiques et la compression médullaire.

Les traitements indiqués en soins de support dans ces cas sont par exemple : la radiothérapie externe, les analgésiques, les radionucléides, les bisphosphonates, le denosumab, les corticostéroïdes, le calcium et la vitamine D [53].

Tableau III : Recommandations de l'EAU-ESTRO-SIOG pour les soins de support au stade CPRCm [53].

Recommendation	LE	GR
Offer bone protective agents to patients with skeletal metastases to prevent osseous complications. However, the benefits must be balanced against the toxicity of these agents, and jaw necrosis in particular must be avoided.	1a	B
Offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	1b	A
Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as external beam radiotherapy, radionuclides, and adequate use of analgesics.	1a	B
In patients with spinal cord compression start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate.	1b	A

5. Les stratégies thérapeutiques globales et algorithmes d'aide à la décision

5.1. L'Association Française d'Urologie

Concernant la première ligne de traitement, l'AFU dit qu'aucune recommandation, clairement établie, ne peut être faite entre une HT de 2ème génération et une chimiothérapie en l'absence de facteurs prédictifs validés d'efficacité.

Aussi elle précise que parmi les critères qui vont orienter les choix, il faut considérer un certain nombre de facteurs comme le status de performance et l'âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas des métastases, le caractère très indifférencié neuro-endocrine de la tumeur, la durée de la réponse à l'HT initiale (l'hormono-sensibilité), l'utilisation du docétaxel à la phase hormono-naïve. Elle émet les recommandations suivantes, associées à leur niveau de preuve scientifique [72] :

- chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une hormonothérapie de 2^e génération est préconisée (3 B)
- en cas de tumeur indifférenciée, neuroendocrine, de métastases viscérales ou osseuses très symptomatiques, d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à un an) Une chimiothérapie est préconisée si l'âge et l'état général le permettent. (3 B)

Concernant la 2^{ème} ligne de traitement, l'AFU recommande :

- tenir compte de la 1^{re} ligne et des résistances croisées entre abiraterone et enzalutamide (2 A)
- privilégier une chimiothérapie si la 1^{re} ligne de traitement était une HT de 2^e génération. On prendra en compte l'état général et l'âge du patient. 2 A
- après docétaxel, l'acétate d'abiraterone et l'enzalutamide ont montré un bénéfice en survie globale. (1 A)

- en cas de progression après docétaxel, la chimiothérapie de 2e ligne est le cabazitaxel. (1b A)
- en cas de métastases osseuses exclusives, le Radium -223 est une option avant ou après docétaxel. (1b A)

5.2. L'European Society for Medical Oncology

L'ESMO rappelle que la séquence optimale des agents abiraterone, enzalutamide, Radium-223, docetaxel et sipuleucel-T est inconnue. En pratique, la séquence thérapeutique sera réalisée en tenant compte de la distribution, de l'extension et de la progression de la maladie, des co-morbidités, des préférences du patient et de la disponibilité des médicaments [59]. Toutefois, il propose un algorithme d'aide à la décision.

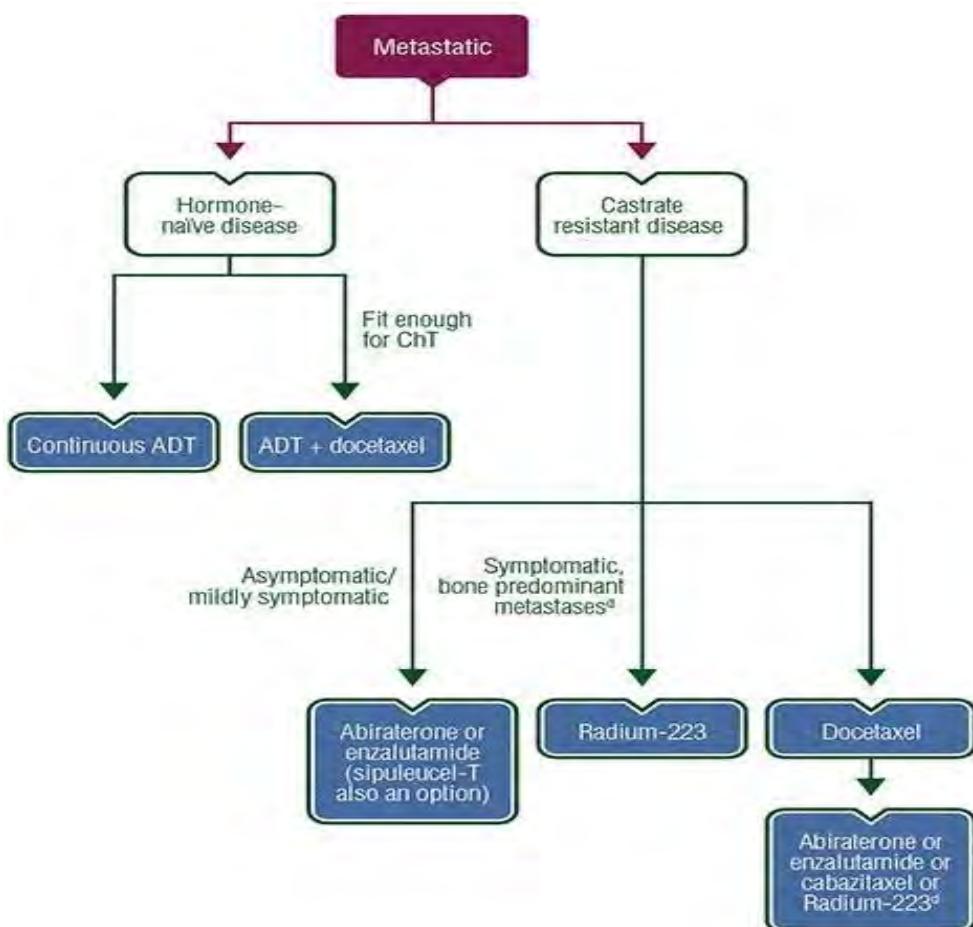


Figure 8 : ESMO algorithme du traitement du CPRCm [60]

^aonly use Radium-223 if no visceral metastases. ADT, androgen-deprivation therapy; ChT, chemotherapy;

5.3. L'EAU-ESTRO-SIOG

Il est recommandé de traiter les patients CPRCm avec des agents prolongeant la durée de vie. Le choix de la première ligne de traitement doit se baser sur le status de performance, les symptômes, les co-morbidités, l'extension de la maladie.

Avec le nombre croissant de thérapeutiques efficaces et en l'absence d'essais comparatifs directs, ou de données évaluant l'efficacité des différentes options de séquence thérapeutique, la façon de définir le choix du médicament prioritaire à mettre en deuxième ligne, n'est pas claire. Cependant, ce choix doit se baser sur le status de performance avant traitement, les comorbidités et l'extension de la maladie [18].

Dans ses recommandations, l'EAU-ESTRO-SIOG utilise le status de performance selon le Eastern Cooperative Oncology pour stratifié les patients. De façon générale, les patients ayant un score PS 0-1 sont susceptibles de mieux tolérer les traitements alors que ceux ayant un PS de 2 et plus sont moins susceptible de bénéficier des traitements. Il est important que les décisions de traitements soient individualisées en particulier lorsque les symptômes associés à la progression de la maladie déterminent le status de performance. Dans ces cas, il est approprié d'essayer de nouveaux traitements pour voir s'ils améliorent le PS.

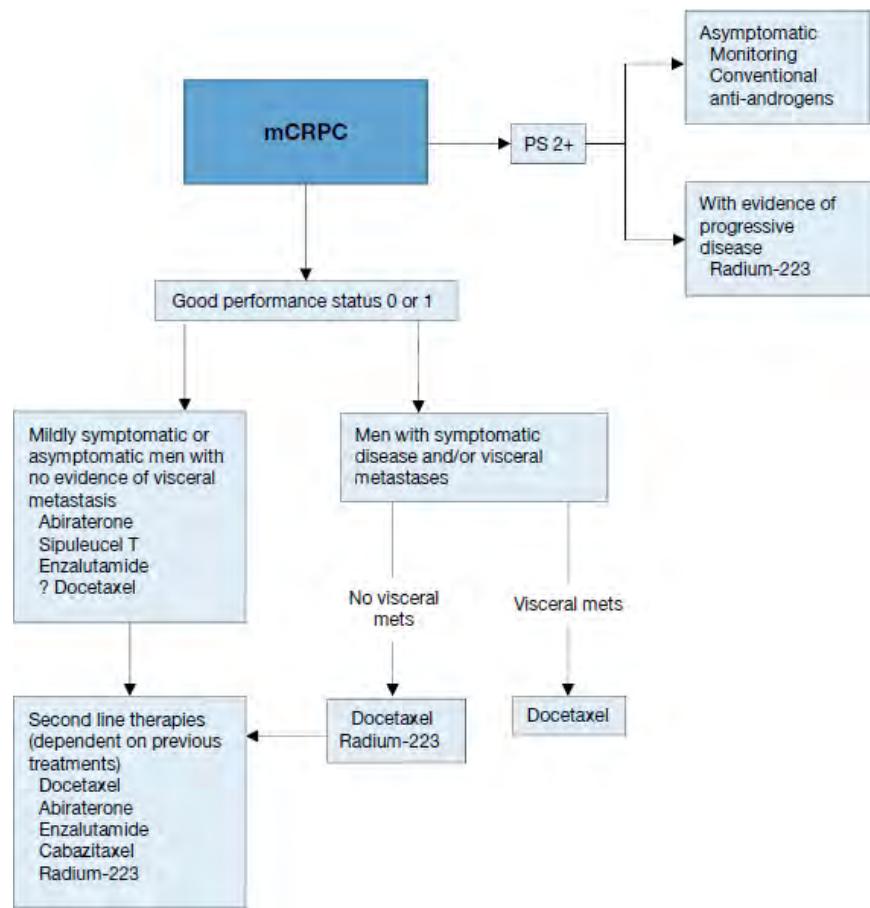


Figure 9 : EAU-ESTRO-SIOG algorithme décisionnel du CPRCm [53]

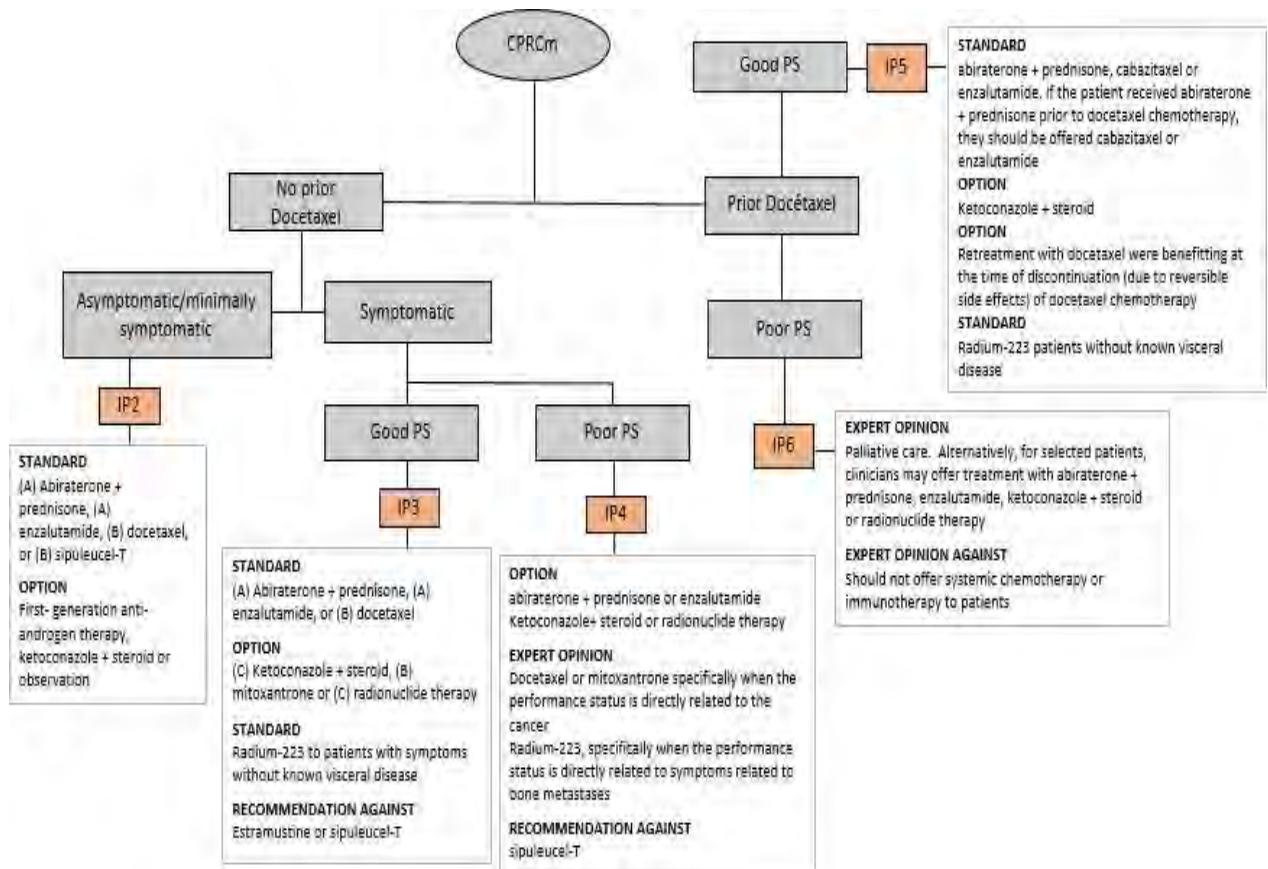
5.4. L’American Urological Association

Les recommandations de l'*American Urological Association* proposent six index de patients représentant les scénarios les plus communs rencontrés dans la pratique clinique. Ces index sont établis en fonction de la présence ou non de métastases, du degré de symptômes, du status de performance défini par le score ECOG et de l’utilisation préalable ou non par docétaxel. Parmi ces index, l’index 2 à 6 correspondent à des stades CPRCm [79].

- index 2 : CPRCm asymptomatique ou peu symptomatique sans traitement préalable par docétaxel
- index 3 : CPRCm symptomatique avec un bon status de performance et sans traitement préalable par docétaxel
- index 4 : CPRCm symptomatique avec un mauvais status de performance et

sans traitement préalable par docetaxel

- index 5 : CPRCm symptomatique avec un bon status de performance et traitement préalable par docetaxel
- index 6 : CPRCm symptomatique avec un mauvais status de performance et traitement préalable par docétaxel



IP : index patient ; PS : performance status

Figure 10 : AUA algorithme décisionnel CPRCm

DEUXIEME PARTIE

1. Matériel et méthodes

1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective incluant 8 patients traités pour cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression par radiothérapie sur la ou les lésions progressives au Département de Radiothérapie de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif (France).

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, et anatomopathologiques, les paramètres de la radiothérapie disponibles sur les différents logiciels du Service (Ambre, Sembad, Mosaique).

Les données suivantes ont été recueillies de façon rétrospective et prospective pour l'analyse : âge, score d'ECOG, PSA, score de Gleason de la biopsie de la prostate, la classification TNM et le type de traitement reçu.

Objectif : Voir l'impact du traitement par radiothérapie sur le report de la mise en place d'une hormonothérapie de 2^{ième} génération en cas de lésion en oligoprogression dans le cancer résistant à la castration. Cette étude permettra de valider les résultats d'une étude similaire belge effectuée sur quatre Services parut dans la Revue européenne d'Urologie. Cette dernière montrait avec 30 patients un impact d'un traitement de la ou des lésions oligométastatiques par radiothérapie ou chirurgie dans la mise en place d'une hormonothérapie de deuxième génération dans le cancer de la prostate résistant à la castration.

Les résultats des données fusionnées seront présentés au Congrès Européen d'Urologie et publiés.

1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

1.2.1. Critères d'inclusion

Tous les malades, suivis pour cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression, qui ont eu un traitement par radiothérapie de la ou les lésions oligoprogressives avant la mise en place d'une hormonothérapie de 2^{ième} génération.

1.2.2. Critères d'exclusion

Tous les malades suivis pour cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression chez qui une hormonothérapie de 2^{ième} génération a précédé la radiothérapie.

1.2.3. Population retenue

D'après les critères sus cités 8 dossiers ont été retenus pour notre étude.

1.3. Recueil des données

Voir fichier Excel en annexe.

1.4. Analyse statistiques

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 22 pour Windows (IBM corporation, ARMONK, NEW YORK, U.S.).

L'analyse des données a fait appel à une analyse descriptive qui a consisté à calculer des pourcentages pour les variables qualitatives et des mesures de tendance centrale (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type, minimale, maximale) pour les variables quantitatives.

Nous avons calculé le temps jusqu'à l'hormonothérapie de 2^{ième} génération à partir du dernier jour de la radiothérapie ou le jour de l'opération jusqu'au début de l'hormonothérapie de 2^{ième} génération. La survie sans progression (PFS) a été calculée à partir de la date de la réunion de concertation pluridisciplinaire au cours

de laquelle la décision de faire une radiothérapie a été prise en attendant une progression biochimique pour une hormonothérapie de 2^{ième} génération.



2. Résultats

2.1. Au diagnostic initial

2.1.1. Age au diagnostic du cancer de la prostate

L'âge médian au diagnostic initial était de 68 ans avec des extrême 56-79 ans.

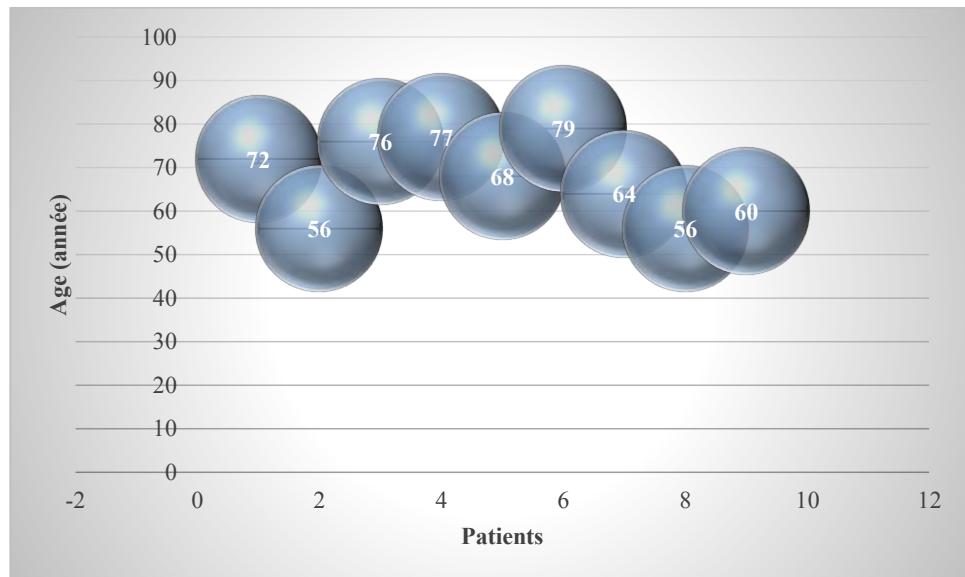


Figure 11 : Age au diagnostic initial

2.1.2. Antécédents/terrain

Les patients ont plusieurs antécédents/terrain dont les plus notables sont cardiaques.

Deux patients présentent respectivement une insuffisance coronaire traitée par huit stents, un angor traité par angioplastie.

Un patient a eu de multiples exérèses d'un carcinome basocellulaire.

2.1.3. Caractéristiques de la maladie

-PSA médian

Le taux de PSA médian au diagnostic était de 19,15 ng/ml avec des extrêmes de 4,9-3609 ng/ml.

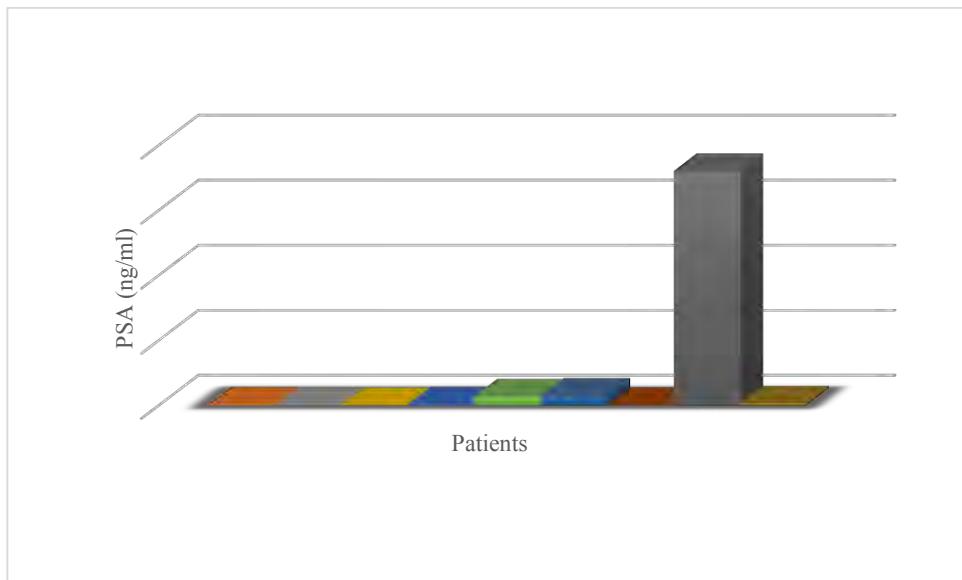


Figure 12 : Le taux de PSA au diagnostic initial

-Gleason score :

- Supérieur à huit chez six patients,
- Égal à sept (4+3) chez un patients,
- Inconnu chez un patient

-Stade clinique et histologique :

- cT3a pour un patient
- cT3b chez cinq patients,
- cT4 pour un patient

-Statut ganglionnaire :

- Quatre patients avaient une atteinte ganglionnaire

-Risque de D'AMICO

Tous les patients étaient des hauts risques de D'AMICO.

-Stade M :

- Sept patients n'étaient pas métastatiques
- Un patient d'emblée métastatique était classé M1a+M1b

2.1.4. Traitement initial reçu

Une radiothérapie était faite chez quatre patients.

Trois patients ont eu une prostatectomie radicale suivie de radiothérapie de rattrapage. Un patient était traité par hormonothérapie et chimiothérapie par Docetaxel.

Tous les patients ont eu un blocage androgénique complet avec des durées variables : 6 mois chez un patient, 24 mois chez deux, 36 moins et plus pour cinq patients.

2.2. Au moment de l'oligoprogression

2.2.1. Age au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration

L'âge médian au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression était de 72 ans avec des extrêmes de 60-81 ans

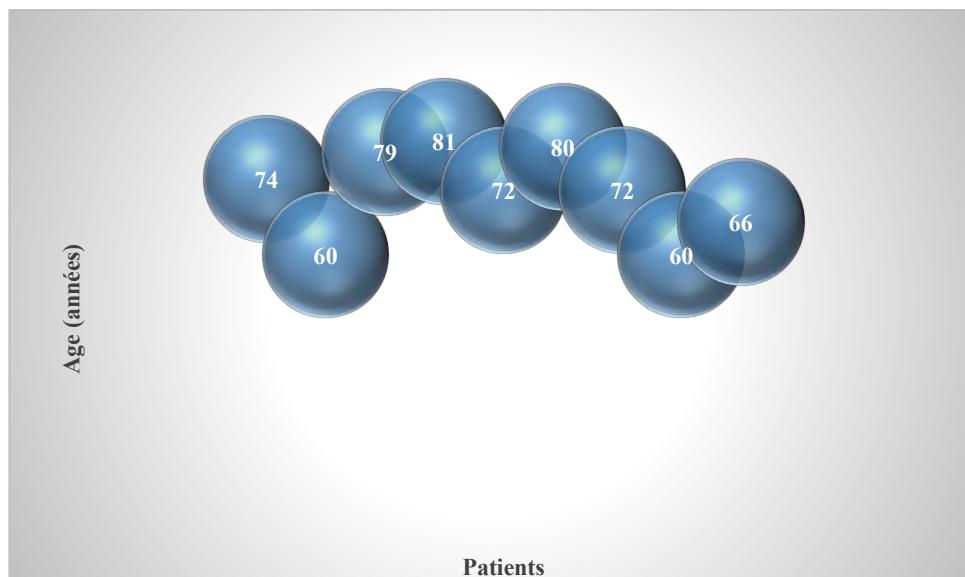


Figure 13 : L'âge au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration

2.2.2. PSA médian et testostérone

Le taux de PSA médian lors du diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression était de 2,81 ng/ml avec des extrêmes de 0,58 à 43,8ng/ml.

Le temps de dédoublement du PSA au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression :

-≤3 chez trois patients,

- >3= chez cinq patients.

Le taux de testostérone était noté pour trois patients avec une médiane à 0,12 et des extrêmes de 0,07 à 3,94 ng/ml. Pour le reste des patients, il était juste mentionné que le taux de testostérone était faible voir indétectable.

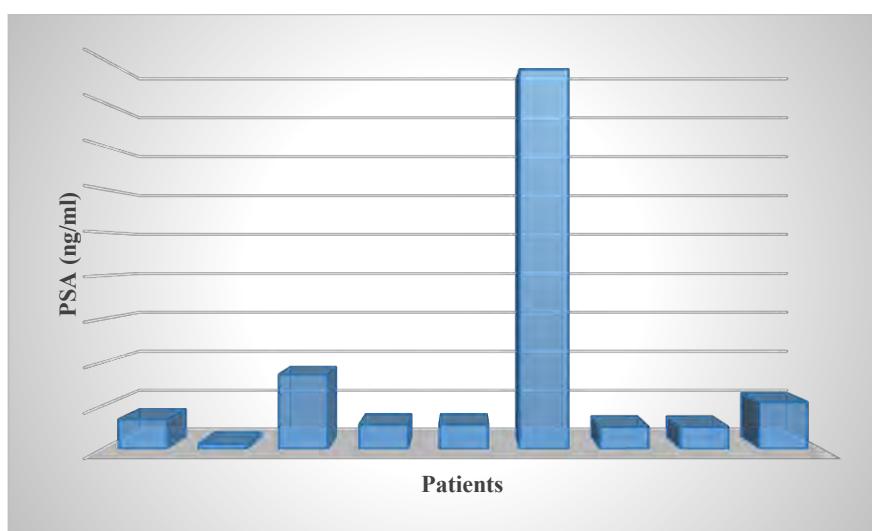


Figure 14 : Taux de PSA au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression

2.2.3. Imagerie

Chez huit patients une tomodensitométrie à émission de positon (TEP) à la choline est utilisée et un scanner puis scintigraphie initialement chez un patient.

2.2.4. Nombre de lésions progressives et types

Sept patients ont eu une seule lésion progressive tandis qu'un des patients a eu deux lésions.

Chez les huit patients, les lésions étaient osseuses et une rechute locorégionale associée chez un des patients.

2.2.5. Traitement reçu

Tous les patients ont été traités par radiothérapie :

- Sept patients par radiothérapie stéréotaxique
- Un patient par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

Les doses étaient variables :

- Six patients avaient reçu une dose de 30 Gy en 3 fractions de 10 Gy
- Un patient, une dose de 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy,
- Un patient avait eu 36 Gy en 3 fractions de 12 Gy et la dose de 46 Gy en 2 fractions de 23 Gy.

2.2.6. Statut de la maladie après traitement local

- **PSA**

Le taux de PSA médian au dernier jour de la radiothérapie de la lésion progressive était de 1,605 ng/ml avec des extrêmes de 0,09 à 37,6 ng.

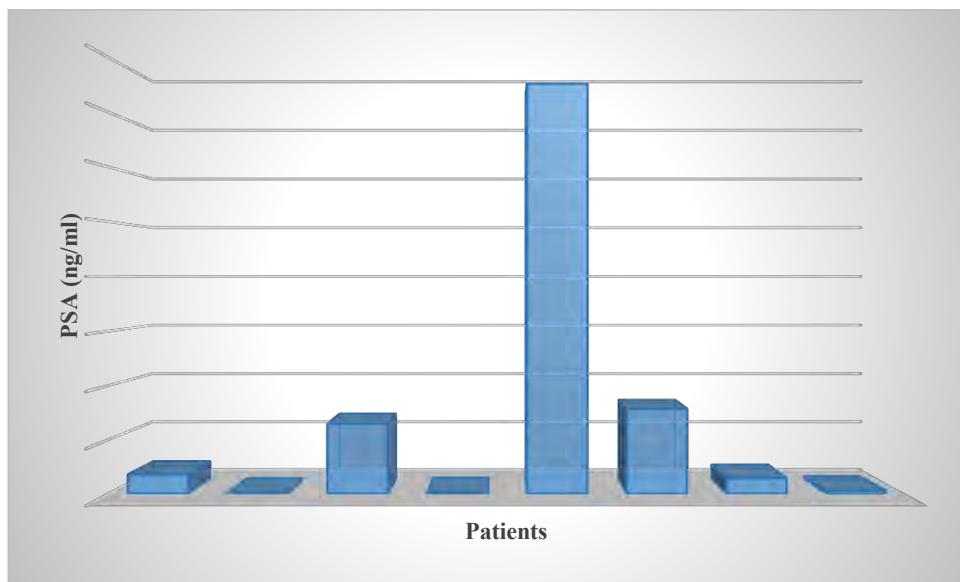


Figure 15 : Taux de PSA au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression

- **Progression**

Six patients ont progressé après traitement local avec l'apparition de nouvelles lésions :

- Des adénopathies Lombo aortiques et pelviennes chez deux patients,
- Une progression osseuse chez trois patients
- Une atteinte pulmonaire chez un patient

La durée médiane entre le traitement local de la lésion oligoprogressive et la seconde progression était de 9,93 mois avec extrêmes de 6,79 à 76,23 mois.

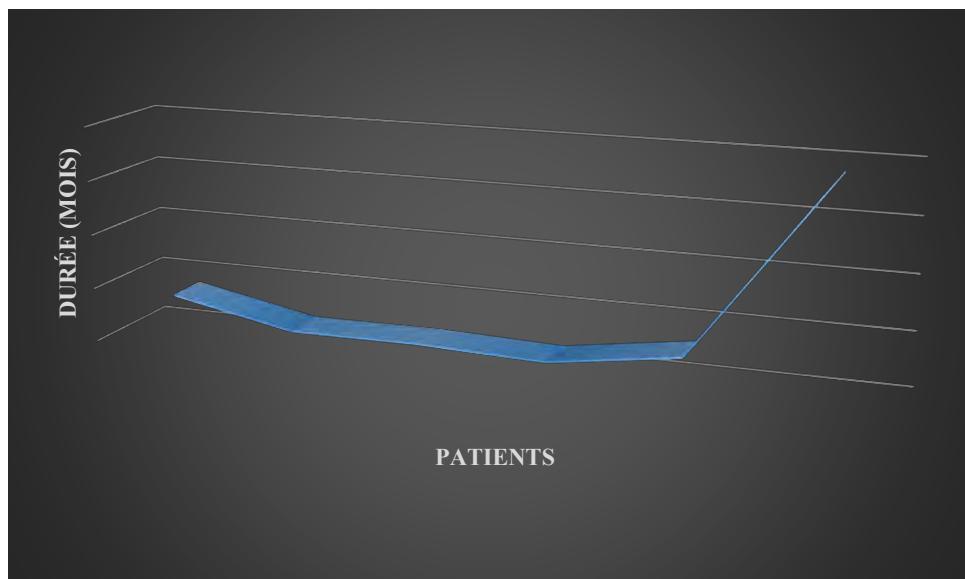


Figure 16 : Délai entre traitement local et la seconde progression

2.2.7. Traitement des progressions post radiothérapie local

Chez les six patients qui ont progressé, une hormonothérapie de deuxième génération était débutée.

Trois de ces patients ont eu en plus une radiothérapie stéréotaxique sur une lésion osseuse.

Les patients ont également reçu une chimiothérapie par Docetaxel, Cabazitaxel...

2.3. Suivi

2.3.1. Suivi médian

Le suivi médian correspond à la durée entre la réunion de concertation pluridisciplinaire au cours de laquelle la décision de traiter la lésion oligoprogressive avait été prise et la dernière consultation du malade.

Le suivi médian était de 18,85 mois avec extrêmes de 5,93 à 93,74 mois.

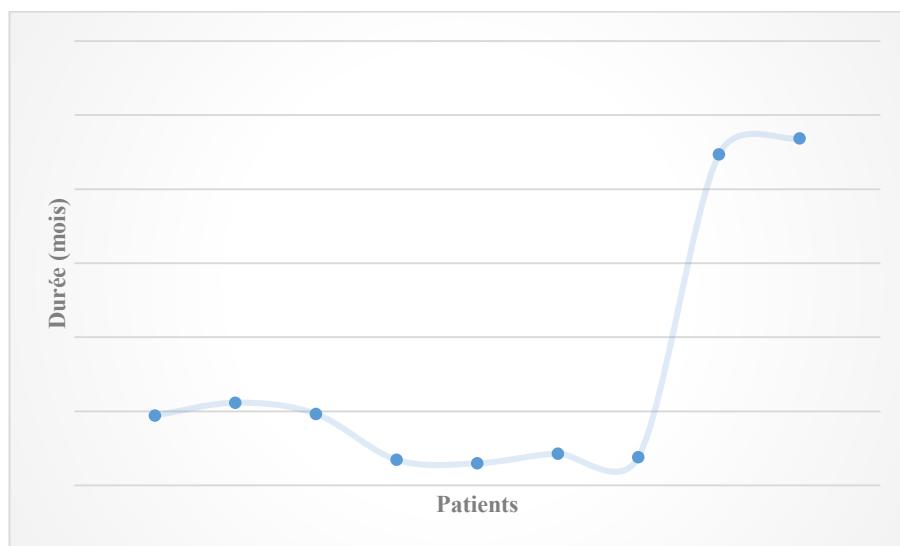


Figure 17 : Suivi médian

2.3.2. Durée du traitement systémique

L'hormonothérapie est dite palliative dans cette étude au moment de la première injection après une hausse du PSA à la suite du premier traitement même de façon intermittente.

La durée médiane entre l'hormonothérapie palliative et le diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration est de 23,97 mois avec des extrêmes de 0 à 64,33 mois.

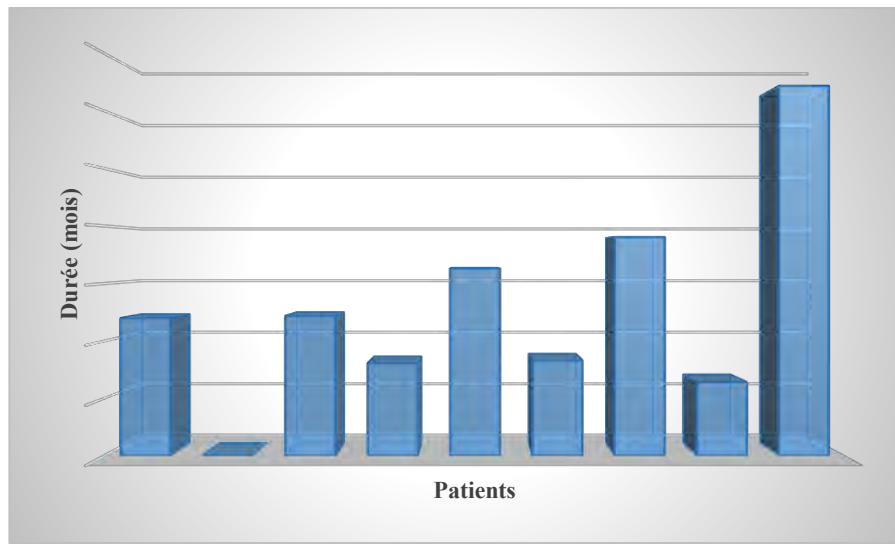


Figure 18 : Délai entre hormonothérapie palliative et diagnostic cancer de la prostate résistant à la castration

2.3.3. Survie sans progression de la maladie initiale

La survie sans progression de la maladie initiale correspond à la durée entre le diagnostic initial de cancer de la prostate et la survenue de métastase.

La durée médiane était de 28,82 mois avec une extrême de 96,49 mois (deux des patients étaient d'emblée métastatiques)

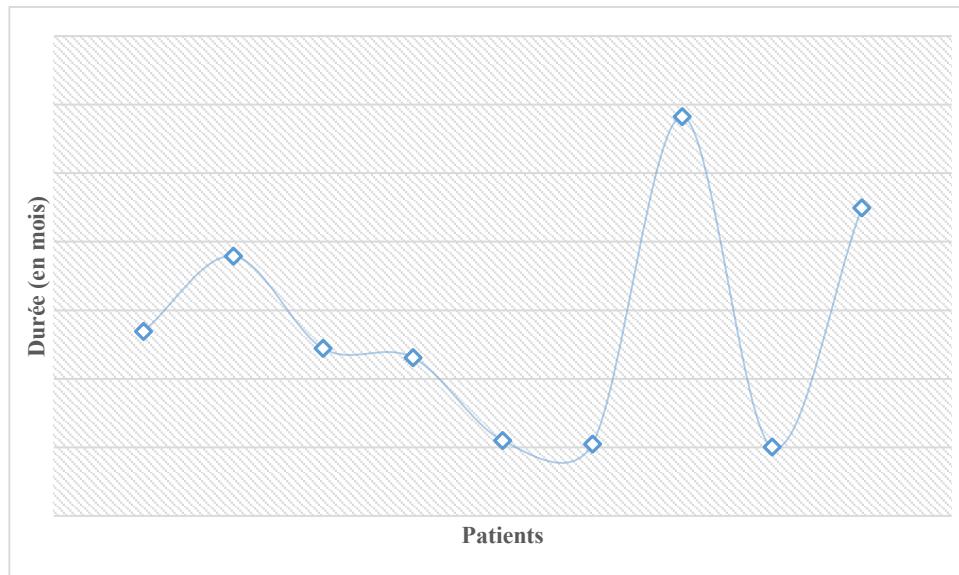


Figure 19 : Survie sans progression de la maladie initiale

2.3.4. Survie globale

La survie globale correspond à la durée entre le diagnostic initial de cancer de la prostate et la dernière consultation du patient.

La durée médiane était de 82,2 mois avec des extrêmes de 27,8 à 173,2 mois.

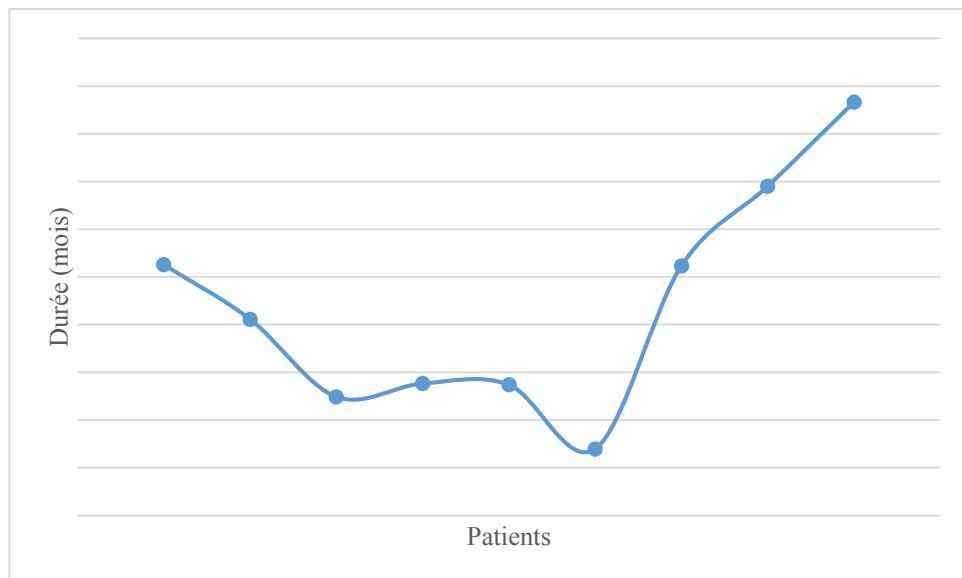


Figure 20 : Survie globale

2.3.5. Survie sans progression nécessitant une hormonothérapie de deuxième génération

Elle correspond au délai entre le traitement de la et/ou les lésions oligoprogressives du cancer de la prostate résistant à la castration et l'introduction d'une hormonothérapie de deuxième génération.

La durée médiane entre la radiothérapie de la ou les lésions oligoprogressives et la mise en place de l'hormonothérapie de 2^{ième} génération était de 8 mois avec des extrêmes de 2 jours à 75,08 mois.

Deux patients n'ont toujours pas eu de progression de leurs lésions ou une hausse du taux de PSA nécessitant une hormonothérapie de deuxième génération.

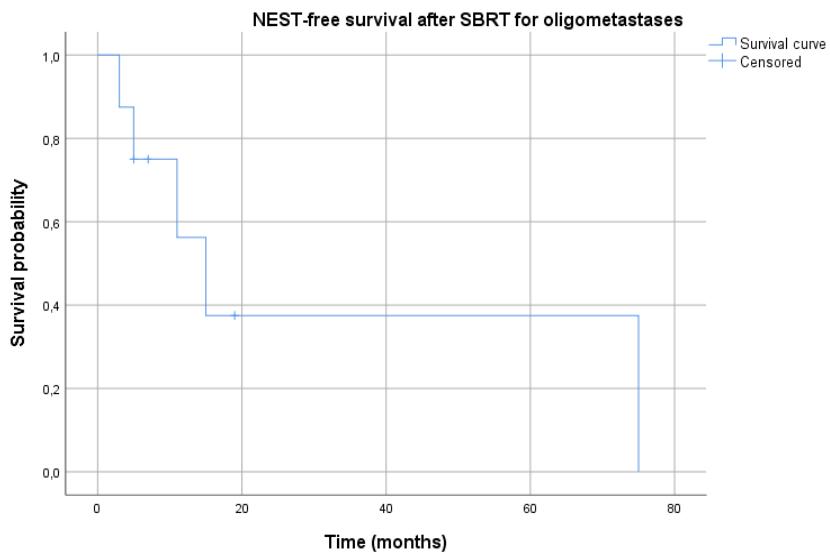


Figure 21 : Survie sans progression nécessitant une hormonothérapie de deuxième génération

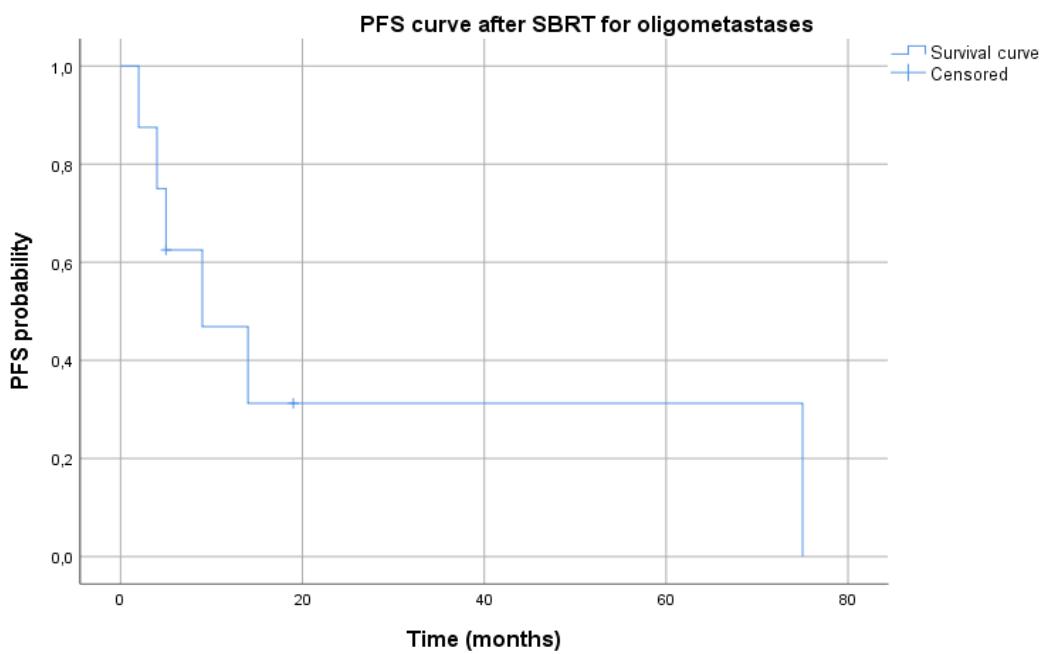


Figure 22 : Survie sans progression après RTE sur l'oligoprogression

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION

1. Au diagnostic initial

1.1. Age médian

Le cancer de la prostate survient le plus souvent chez des personnes de la soixantaine. L'étude belge retrouvait un âge médian de 64 ans avec des extrêmes de 57-69 ans [11]. Ce résultat était retrouvé dans notre série, avec un âge médian de 68 ans (56-79 ans).

1.2. PSA médian

Le taux de PSA médian dans notre série était de 19,15 ng/ml (4,9-3609). Ce résultat reste plus élevé que celui de l'étude belge [11].

1.3. Risque de D'AMICO

Tous nos patients étaient de haut risque de D'AMICO contrairement aux patients de la série belge qui ne retrouvait que dix patients de haut risque [11].

1.4. Stade initial

Il y avait quatorze patients métastatiques dans l'étude belge tandis que dans la nôtre on ne retrouvait que deux patients d'emblée métastatiques [11].

1.5. Traitement initial reçu

L'étude belge montrait que 80% des patients avaient reçu un traitement local de leurs cancers et une déprivation androgénique dans 53% des cas. Nous retrouvons également les mêmes proportions avec 77,77% de nos patients qui ont reçu soit une chirurgie ou une radiothérapie [11]. Quant à la déprivation androgénique, on ne retrouvait pas les mêmes résultats puisque tous nos malades en ont eu.

Ces 20 dernières années, le mode de révélation du cancer de prostate a largement changé. En effet, grâce à la diffusion de l'information sur le rôle du PSA et à la politique de dépistage impulsée par l'association française d'urologie (AFU) en France, les formes métastatiques d'emblée révélées par les douleurs osseuses de

métastases sont devenues moins fréquentes. A l’opposé, nous savons que tout cancer de prostate s’il n’est pas traité au stade localisé , évoluera vers la résistance au traitement , en premier lieu face au traitement hormonal puis ensuite au traitement de deuxième et troisième ligne .La politique de dépistage discutée dans beaucoup de pays d’Europe et d’Amérique du nord a conduit à se poser la question de savoir si le traitement local au début de la maladie pouvait influencer la dissémination métastatique .L’essai scandinave comparant le traitement local (prostatectomie) à la surveillance active sur près de 700 patients a montré un bénéfice en faveur de la chirurgie sur la réduction du risque de métastases et une diminution du risque de mortalité. Ces constatations vont dans le sens d’un traitement précoce avant que les symptômes n’apparaissent au cours de l’évolution (métastase osseuse, dysurie, insuffisance rénale par obstacle, anémie....).

2. Au moment de l’oligoprogression

2.1. Age médian

L’âge médian au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression était de 72 ans alors que celui de l’étude belge était de 70 ans [11].

2.2. PSA médian

L’étude belge montrait un taux médian de PSA de 3 ng/ml. Notre série retrouvait quasiment le même résultat avec un taux médian de PSA à 2,81 ng/ml [11].

2.3. Durée du traitement systémique

La durée de l’hormonothérapie palliative dans notre série était de 26,30 mois (2,54 à 64,33 mois) alors que l’étude belge montrait une durée de 33 mois (20 à 50) [11].

2.4. Imagerie

Dans notre série 8 patients ont eu un diagnostic des lésions oligoprogressives sur PET à la Choline et 1 patient par TDM et scintigraphie alors que dans l'étude belge, 14 patients ont eu une PET à la Choline, 11 une TDM et 2 une IRM [11].

La sensibilité et la spécificité de l'IRM axial sont supérieures à celles de la scintigraphie osseuse dans tous les territoires, sauf pour les côtes et la voûte crânienne. Il a été proposé de limiter le champ d'exploration au squelette axial avec une sensibilité de détection des métastases de 100 %. L'IRM du squelette axial est un examen qui réclame un temps d'occupation de la salle d'examen de 25minutes. L'extension des indications en routine se heurte à un accès actuellement plus limité à l'IRM qu'à la scintigraphie. Il est donc réservé pour l'instant aux résultats douteux de la scintigraphie. L'IRM du squelette axial permet une mesure et un suivi précis des métastases osseuses Comme c'est le cas pour d'autres métastases des tissus mous. Les métastases de petite taille ou purement médullaires sans atteinte de l'os cortical sont mieux mises en évidence par l'IRM que par la scintigraphie osseuse. Cependant des résultats faux-positifs par altération du signal de la moelle osseuse sont possibles : infection, infarcissement, fracture. L'IRM du squelette axial est utile pour l'évaluation du risque neurologique, cette complication neurologique des métastases du rachis pouvait être cliniquement muette dans un grand nombre de cas et que la préservation de la fonction neurologique bénéficiait du diagnostic précoce par IRM. Les indications de l'IRM corps entier sont celles de la scintigraphie osseuse. Il est maintenant établi depuis 15 ans que l'examen n'est pas indiqué en cas de PSA inférieur à 10ng/ml. Une indication plus récente a été proposée pour étudier la réponse aux nouveaux traitements des métastases osseuses, la scintigraphie osseuse et les radiographies conventionnelles ayant une fiabilité limitée dans l'étude précise de la réponse tumorale.

Plusieurs stratégies ont été mises en œuvre pour améliorer les performances de la

SO au Tc 99 m, mais toutes manquent de spécificité.

Du fait de la fréquence de la dissémination osseuse, la scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au Technétium-99 est l'examen de choix pour la détection des métastases osseuses d'origine prostatique : son taux de faux-négatifs est de l'ordre de 1 %. La positivité de la scintigraphie osseuse précède l'apparition des métastases visibles à la radiographie. Elle détecte les métastases osseuses plus précocement que les radiographies conventionnelles (2-18 mois avant).

La scintigraphie osseuse est indiquée en cas de douleurs suspectes ou en complément des autres méthodes d'imagerie pour préciser une image douteuse quel que soit le stade ou la valeur du PSA. Il ne s'agit pas d'un examen recommandé de façon systématique dans la surveillance.

La TEP choline est peu performante pour la recherche de lésions primitives prostatiques car l'intensité de fixation peut être la même en cas de lésion inflammatoire, d'hyperplasie bénigne ou d'adénocarcinome. Pour l'extension locale, il existe une bonne corrélation entre l'intensité de fixation tumorale locale en TEP-TDM choline et le volume tumoral. Pour la recherche de métastases ganglionnaires, la TEP-TDM choline est très spécifique mais de sensibilité variable, cela est expliqué par le fait que les petits ganglions (< 5 mm) sont peu détectés. Pour la recherche de métastases extra-ganglionnaires la choline présente un intérêt, en particulier dans la recherche de métastases osseuses. La TEP-TDM choline présente un intérêt majeur en cas de récidive biologique après prostatectomie radicale, radiothérapie ou même après traitement focal.

2.5. Nombre de lésions progressives

Dans la série belge, 60% des patients avaient une lésion, 30% deux lésions et 10% trois lésions [11]. Notre étude retrouvait une lésion dans 88,8% et deux lésions chez 11,2% des patients.

2.6. Type de lésions progressives

La lésion osseuse était plus présente dans l'étude belge dans 66% des cas de même que dans notre étude dans 88,8% des cas [11].

L'étude belge retrouvait également 17% d'atteinte ganglionnaire, 3% d'atteinte combinée ganglionnaire et osseuse, 3% d'atteinte pulmonaire, 10% d'atteinte locorégionale. Notre étude retrouvait 11,2% d'atteinte locorégionale.

2.7. Traitement reçu

Dans l'étude belge la radiothérapie stéréotaxique concernait 18 patients, la métastasectomie chez 2 patients, la radiothérapie fractionnée chez 7 patients et un traitement locorégional par radiothérapie chez 3 patients. Dans notre étude, tous les patients ont eu un traitement par radiothérapie dont 7 par radiothérapie stéréotaxique et 2 par irradiation conformationnelle [11].

Les schémas thérapeutiques par radiothérapie étaient très différents et cela s'explique par la diversité des choix de traitements selon les spécialistes et leurs modes de fonctionnement.

En comparaison à la radiothérapie conventionnelle, les nouvelles techniques (IMRT/Stéréotaxie) permettent à dose équivalente, de réduire la toxicité tardive ainsi que d'augmenter la dose délivrée à la tumeur, sans toutefois augmenter significativement la toxicité.

La RTE, utilisée seule, est l'un des traitements de référence des CPs localisés à faible risque. Elle peut aussi parfois compléter un traitement par PT (radiothérapie adjuvante ou différée).

3. Suivi

3.1. Suivi médian

Le suivi médian était similaire entre notre étude et celle de l'étude belge avec des durées respectives de 18,85 mois et 18 mois [11].

3.2. Survie sans progression nécessitant une hormonothérapie de deuxième génération

L'étude belge retrouvait un délai de 10 mois entre le traitement local de la lésion en oligoprogression et l'hormonothérapie de deuxième génération et notre étude retrouvait quasiment les mêmes résultats (8 mois) malgré les facteurs pronostic défavorables de nos malades [11].

CONCLUSION

A l'échelle mondiale, le cancer de la prostate (CP) est le second cancer le plus fréquent chez l'homme et la cinquième cause de décès par cancer chez les hommes. Bien que les thérapies locales, comme la prostatectomie totale ou la radiothérapie externe, permettent d'éradiquer la maladie, un développement de métastases à distance survient chez environ 35 % des patients. Malgré la mise en place d'une suppression androgénique chez ces derniers, la plupart voire tous, développeront une résistance à la castration.

Le cancer de la prostate en oligoprogression est défini comme un total de trois ou moins de lésions progressives soit à des sites métastatiques connus et/ou l'apparition de nouvelles métastases et/ou récidive locale.

Une étude belge publiée en 2019 dans la Revue Européenne d'Urologie montrait ,chez 30 patients colligés dans 4 services dont 2 de Chirurgie urologique et 2 de radiothérapie urologique, que chez les patients présentant un cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration, un traitement chirurgical ou une radiothérapie à forte dose destinés uniquement au nombre de points métastatiques progressifs, alors que toutes les autres métastases sont restées contrôler par la thérapie systémique en cours, a conduit à un report substantiel de traitement systémique de prochaine ligne.

Ce travail rétrospectif et prospectif s'est déroulé dans le Département de Radiothérapie de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif.

Il a pour objectif de montrer l'importance d'un traitement local par radiothérapie sur la ou les lésions oligopropessives du cancer de la prostate dans le report du traitement par hormonothérapie de deuxième génération.

Ainsi nous avons étudié l'ensemble des données cliniques, diagnostiques et de suivi des patients afin de déterminer le délai entre le traitement des

oligoprogression et la mise en place d'une hormonothérapie de deuxième génération.

Au nombre de 8, l'âge médian des patients au diagnostic initial était de 68 ans avec des extrême 56-79 ans. Les patients ont plusieurs antécédents/terrain dont les plus notables sont cardiaques. Deux patients présentent respectivement une insuffisance coronaire traitée par huit stents, un angor traité par angioplastie.

Un patient a eu de multiples exérèses d'un carcinome basocellulaire. Le taux de PSA médian au diagnostic était de 19,15 ng/ml avec des extrême de 4,9-3609 ng/ml. Le score de Gleason était supérieur à huit chez six patients, égal à sept (4+3) chez un patient, inconnu chez un patient. La stadification clinique retrouvait : cT3a pour un patient, cT3b chez cinq patients, cT4 pour un patient. Chez les sept patients opérés, ils étaient au stade pT3. Quatre patients avaient une atteinte ganglionnaire clinique et histologique. Tous les patients étaient des hauts risques de D'AMICO. Sept patients n'étaient pas métastatiques et un patient d'emblée métastatique étaient classé M1a+M1b. Une radiothérapie était faite chez quatre patients. Trois patients ont eu une prostatectomie radicale suivie de radiothérapie de rattrapage. Un patient était traité par hormonothérapie et chimiothérapie par Docetaxel. Tous les patients ont eu un blocage androgénique complet avec des durées variables de 6 mois chez un patient, 24 mois chez deux, 36 mois et plus pour cinq patients. L'âge médian au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression était de 72 ans avec des extrêmes de 60-81 ans. Le taux de PSA médian lors du diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression était de 2,81 ng/ml avec extrêmes de 0,58 à 43,8ng/ml. Le temps de dédoublement du PSA au diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration en oligoprogression était inférieur à 3 chez trois patients et supérieur à 3 chez cinq patients. Le taux de testostérone était noté pour trois patients avec une médiane à 0,12 et des extrêmes de 0,07 à 3,94 ng/ml. Pour le reste des patients, il était juste mentionné que le taux

de testostérone était faible voir indétectable. Chez huit patients une tomodensitométrie à émission de positon (TEP) à la choline est utilisée et un scanner puis scintigraphie initiale chez un patient. Sept patients ont eu une seule lésion progressive tandis qu'un des patients a eu deux lésions. Chez huit patients, les lésions étaient osseuses et une rechute locorégionale associée chez un des patients. Tous les patients ont été traités par radiothérapie, sept patients par radiothérapie stéréotaxique, un par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Les doses étaient variables, six patients avaient reçu une dose de 30 Gy en 3 fractions de 10 Gy, une dose de 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, 36 Gy en 3 fractions de 12 Gy, 46 Gy en 2 fractions de 23 Gy chez un patient. Le taux de PSA médian au dernier jour de la radiothérapie de la lésion progressive était de 1,605 ng/ml avec des extrêmes de 0,09 à 37,6 ng. Six patients ont progressé après traitement local avec l'apparition de nouvelles lésions dont des adénopathies Lombo aortiques et pelviennes chez deux patients, une progression osseuse chez trois patients, une atteinte pulmonaire chez un patient. La durée médiane entre le traitement local de la lésion oligoprogressive et la seconde progression était de 9,93 mois avec des extrêmes de 6,79 à 76,23 mois. Chez les six patients qui ont progressé, une hormonothérapie de deuxième génération était débutée. Trois de ces patients ont eu en plus une radiothérapie stéréotaxique sur une lésion osseuse. Les patients ont également reçu une chimiothérapie par Docetaxel, Cabazitaxel... Le suivi médian correspond à la durée entre la réunion de concertation pluridisciplinaire au cours de laquelle la décision de traiter la lésion oligoprogressive avait été prise et la dernière consultation du malade. Il était de 18,85 mois avec des extrêmes de 5,93 à 93,74 mois. L'hormonothérapie est dite palliative dans cette étude au moment de la première injection après une hausse du PSA à la suite du premier traitement même de façon intermittente. La durée médiane entre l'hormonothérapie palliative et le diagnostic de cancer de la prostate résistant à la castration est de 23,97 mois avec des extrêmes de 0 à 64,33 mois. La survie sans progression de la maladie initiale correspond à la durée entre

le diagnostic initial de cancer de la prostate et la survenue de métastase. La durée médiane était de 28,82 mois avec une extrême de 96,49 mois (un patient était d'emblée métastatique).

La survie globale correspond à la durée entre le diagnostic initial de cancer de la prostate et la dernière consultation du patient. La durée médiane était de 82,2 mois avec des extrêmes de 27,8 à 173,2 mois. La survie sans progression nécessitant une hormonothérapie de nouvelle génération correspond au délai entre le traitement de la et/ou les lésions oligoprogressives du cancer de la prostate résistant à la castration et l'introduction d'une hormonothérapie de deuxième génération. La durée médiane entre la radiothérapie de la ou les lésions oligoprogressives était de 8 mois avec des extrêmes de 2 jours à 75,08 mois.

Deux patients n'ont toujours pas eu de progression de leurs lésions ou une hausse du taux de PSA nécessitant une hormonothérapie de deuxième génération.

RECOMMANDATIONS

Ces résultats montrent au-delà de l'efficacité du traitement local dans le recul de l'hormonothérapie de deuxième génération, une collaboration efficace entre les différents acteurs impliqués dans la prise en charge du cancer de la prostate au sein de l'Institut.

De ce fait nous incitons l'ensemble des praticiens à avoir recours à une réunion de concertation pluridisciplinaire quel que soit le stade de la maladie.

Il est également important d'avoir les équipements à la fois diagnostiques et thérapeutiques pour recourir efficacement à cette pratique :

- PET à la Choline
- Radiothérapie stéréotaxique surtout chez les patients multi irradiés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Al-Mehdi AB, Tozawa K, Fisher AB, Shientag L, Lee A, Muschel RJ.** Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis. *Nat Med* 2000;6:100-2
2. **Anassi E, Ndefo UA.** Sipuleucel-T (Provenge) Injection. *Pharm Ther.* 2011;36(4):197-20
3. **Association Française d'Urologie.** HIFU traitement du cancer de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité [Internet]. [cité 21 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/hifu-traitement-du-cancer-de-la-prostate-par-ultrasons-focalises-de-haute-intensite.html>
4. **Association Française d'Urologie.** Dossier de Presse - Cancer de la prostate [Internet]. [cité 18 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/fileadmin/medias/journee-prostate/2011/dossier-presse.pdf>
5. **Baldari S, Boni G, Bortolus R, Caffo O, Conti G, De Vincentis G, et al.** Management of metastatic castration-resistant prostate cancer: A focus on radium-223. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;113:43-51.
6. **Bastide C, Bruyère F, Karsenty G, Guy L, Rozet F.** Le traitement hormonal du cancer de la prostate. *Prog En Urol.* 2013;23(15):1246-57.
7. **Batson OV.** Function of vertebral veins and their role in spread of metastases. *Ann Surg* 1940;112:138-49.
8. **Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al.** Detection of bone metastases in patients with prostatecancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a compa-rative study. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2008;35(10):1766—74.

9. **Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, HammerJ, et al.** The use of F-18 choline PET in the assessment of bonemetastases in prostate cancer: correlation with morphologicalchanges on CT. Mol Imaging Biol 2010;12(1):98—107.
10. **Beuzeboc P, Benderra M-A, Rouge T de LM.** Management of enzalutamide, a new hormonal therapy. Bull Cancer (Paris). 2014;(1):107–12.
11. **Berghen C, et al.** Progression-directed Therapy for Oligoprogression in Castration-refractory Prostate Cancer. Eur Urol Oncol (2019)
12. **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(2):242-5.
13. **Borsig L, Wong R, Feramisco J, Nadeau DR, Varki NM, Varki A.** Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:3352-7
14. **Boyle P, Severi G, Giles GG.** The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am 2003; 30:209–17
15. **Bussemakers MJ, Van Bokhoven A, Tomita K, Jansen CF, Schalken JA.** Complex cadherin expression in human prostate cancer cells. Int J Cancer 2000;85:446-50.
16. **CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer** F. Rozeta,* , C. Hennequina, J.-B. Beauvala, P. Beuzeboca, L. Cormiera, G. Fromonta, P. Mongiat- Artusa, A. Ouzzanea, G. Ploussarda, D. Azriaa, I. Brenot-Rossia, G. Cancel-Tassina, O. Cussenota, T. Lebreta,X. Rebillarda, M. Souliéa, R. Renard-Pennaa, A. MéjeanaProgrès en Urologie (2016), 27, Suppl. 1 S95-S144

17. **Corfield J, Crozier J, Joshua AM, Bolton DM, Lawrentschuk N.** Understanding the role of new systemic agents in the treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2016;118:8-13.
18. **Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al.** EAU- ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-42.
19. **Cussenot O, Fournier G.** Génétique et urologie. Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate. *Prog. Urol* 2000;10:857–95.
20. **D'Amico AV.** Screening for prostate carcinoma: prostate-specific antigen--friend or foe? *Cancer* 2005;103(5):881-3
21. **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(21):1995-2005.
22. **de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al.** Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
23. **Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al.** PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/ total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 1999;54:517-22.
24. **D.Theodorescu.TL. Krupsky.** Prostate Cancer - Biology, Diagnosis, Pathology, Staging, and Natural History. *Emedicine*.2009
25. **Emmanuel S. Antonarakis *** Germline DNA Repair Mutations and Response to Hormonal Therapy in Advanced Prostate Cancer *EUROPEAN UROLOGY XXX (2017) XXX-X*

- 26. European commission.** Résumé des caractéristique du produit-PROVENGE [Internet]. Disponible sur:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx_126572_fr.pdf
- 27. European commission.** Résumé des caractéristiques du produit-ZYTIGA [Internet]. [cité 24 août 2017]. Disponible sur:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_fr.pdf
- 28. European commission.** Résumé des caractéristiques du produit-Xtandi [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138725/anx_138725_fr.pdf
- 29. European commission.** Résumé des caractéristiques du produit - TAXOTERE [Internet]. [cité 21 juill 2017]. Disponible sur:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171116139228/anx_139228_fr.pdf
- 30. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I.** The detection of bone metastases in patients withhigh-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigra-phy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med 2006;47(2):287—97.
- 31. Ferrand F-R, Pavic M.** Traitements ciblant la voie du récepteur aux androgènes dans le cancer de la prostate. Rev Méd Int. 2014;35(10):670-5.
- 32. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al.** Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. The Lancet. 2011;377(9768):813-22.

- 33.** Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005;294(4):433-9.
- 34.** Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Guidalotti PL, Gavaruzzi G, Montini GC, et al. Role of ¹¹C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. Eur J Radiol 2012;81:e893–6.
- 35.** Gambini D-J, Granier R. Manuel pratique de radioprotection. Paris; Cachan: Tec & Doc-Lavoisier ; Ed. Médicales Internationales; 2007. 666 p.
- 36.** Guide de pratique AUC-CUOG 2015 pour la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)Dr Fred Saad, FRCSC*; Dr Kim N. Chi, FRCPC†; Dr Antonio Finelli, FRCSC§; Dr Sébastien J. Hotte, FRCPC¥; Dr Jonathan Izawa, FRCSCa; Dr Anil Kapoor, FRCSC£; Dr Wassim Kassouf, FRCSC#; Dr Andrew Loblaw, M.Sc. FRCPCc; Dr Scott North, FRCPC†d; Dr Ricardo Rendon, FRCSC±; Dr Alan So, FRCSCb; Dr Nawai Usmani, FRCPCd; Dr Éric Vigneault, FRCPCe; Dr Neil E. Fleshner, FRCSC§
- 37.** Haute Autorité de Santé. Commission Transparence Avis 22 juin 2016 [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14706_XOFIGO_PIC_REEV_AvisPostAud_CT14706.pdf
- 38.** Haute Autorité de Santé. La prise en charge du cancer de la prostate [Internet]. [cité 3 déc 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201203/ald_30_guide_prostate_web.pdf
- 39.** Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie- Urologie ; 1993:18500- B- 10.

- 40. HIFU prostate.** Traitement HIFU : ultrasons focalisés de haute intensité du cancer de la prostate [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.hifu-prostate.fr/le-traitement-par-hifu/>
- 41. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA.** Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol* 1989; 142:71—4 [discussion 74—5].
- 42. Institut National Du Cancer.** Les traitements des cancers de la prostate [Internet]. [cité 21 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-de-la-prostate>
- 43. International Agency for Research on Cancer.** Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cité 8 nov 2016]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=prostate
- 44. Johnson & Johnson.** ERLEADA™ (apalutamide), a Next-Generation Androgen Receptor Inhibitor, Granted U.S. FDA Approval for the Treatment of Patients with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/erleada-apalutamide-a-next-generation-androgen-receptor-inhibitor-granted-us-fda-approval-for-the-treatment-of-patients-with-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>
- 45. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al.** Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.
- 46. Koeneman KS, Yeung F Chung LW.** Osteomimetic properties of prostate cancer cells: a hypothesis supporting the predilection of prostate cancer metastasis and growth in the bone environment. *Prostate* 1999;39:246-61.

- 47. Lecouvet FE, Simon M, Tombal B, Jamart J, Vande Berg BC, Simoni P.** Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI(AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostatecancer (PCa). Eur Radiol 2010;20:2973—82.
- 48. L .Lemaitre, A. Delebarre, A. Villers, P. Puech.** Échographie et imagerie par résonance magnétique de la prostate normale. Radiodiagnostic – Urologie Gynécologie 34-420-A-10 2007
- 49. Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, et al.,** Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. Am J Pathol 1998;153:865-73
- 50. Mackler NJ, Pienta KJ.** Drug Insight: use of docetaxel in prostate and urothelial cancers. Nat Clin Pract Urol. 2005;2(2):92-100.
- 51. McNeal JE.** The prostate and Prostatic urethra: a morphologic synthesis. J Urol 1972;107:1008- 16
- 52. Michael L. Chera , , Apoorv Dhir, Gregory B. Auffenberg, Susan Linsell, Yuqing Gao, Bradley Rosenberg, S. Mohammad Jafri, Laurence Klotz, David C. Miller, †, Khurshid R. Ghani, Steven J. Bernstein , James E. Montieb, Brian R. Lanef,** Appropriateness Criteria for Active Surveillance of Prostate Cancer .The Journal of Urology.2017.197(1): 67-74.
- 53. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, et al.** EAU- ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. 2016;53-7.

- 54.** Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2017;98(2):275-85.
- 55.** Nelson WG, Saad F, Debruyne FMJ, et al. Prostate Cancer. 6th International Consultation on new developments in Prostate Cancer and Prostate diseases. 2006 6th edition. 309-345.
- 56.** Oudard S, Kramer G, Caffo O, Creppy L, Loriot Y, Hansen S, et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Docetaxel rechallenge in patients with mCRPC. *BJU Int*. 2015;115(5):744-52.
- 57.** 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(3):213-23.
- 58.** Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v69-77.
- 59.** Parker C, Gillessen S, Horwich A. eUpdate Prostate Cancer Treatment Algorithms ESMO [Internet]. [cité 5 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Algorithms>.
- 60.** 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(15):1513-20.

- 61.** PET/CT in prostate cancer P. Castellucci a,* , F. Ceci a, T. Graziani a, A.R. Juarez b, L.F. Alvarez Nieto c, S. Fanti a General review Médecine Nucléaire 39 (2015) 54–58
- 62.** Pignot G. Cancer de prostate résistant à la castration : quelle prise en charge en 2014 ? Prog En Urol - FMC. 2014;24(3):F73-79.
- 63.** Ploussard G, Hennequin C, Rozet F. Surveillance active du cancer de la prostate. Cancer/Radiothérapie. oct 2017;21(6-7):437-41.
- 64.** P.-M. Martin, X. Muracciole, C. Berenguer, F. Boudouresque , L'H.Ouafik. Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante-hormono- indépendante Médecine Nucléaire 32 (2008) 5–23.
- 65.** Pouessel D, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Quero L, Culine S. La résistance à la castration: mécanismes physiopathologiques et applications thérapeutiques. Oncologie. 2012;14(2):109-12.
- 66.** Prostate cancer imaging: MRI and nuclear imaging R. Renard Pennaa,* , I. Brenot- Rossib,L. Salomonc, M. Souliéd Progrès en urologie (2015) 25, 933—946.
- 67.** R. Renard Pennaa , I. Brenot-Rossi b, L. Salomonc , M. Prostate cancer imaging: MRI and nuclear imaging Soulié Progrès en urologie (2015) 25, 933—946.
- 68.** JEVDTANA [Internet] Résumé des caractéristiques du produit -. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137409/anx_137409_fr.pdf
- 69.** Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in 3 subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times and outcome. Eur Urol 2007;51:1244-50.
- 70.** Rosol TJ, Tannehill-Gregg SH, LeRoy BE, Mandl S, Contag CH. Animal models of bone metastasis. Cancer 2003;97:748-57.

- 71.** **Rozet F, Hennequina C, Beauvala J, Beuzeboca P.** Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. Prog En Urol. 2016;27:95-144.
- 72.** **Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al.** Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):152–60.
- 73.** **Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al.** Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer de la prostate. Prog En Urol. 2013;23:S69–101.
- 74.** **Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al.** CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer. Prog Urol 2013;23:S69-101
- 75.** **Sanda MG, Restifo NP, Walsh JC, et al.** Molecular characterisation of defective antigen processing in human prostate cancer. J Nat Cancer Inst 1995;87:280-5
- 76.** **Sanofi Genzyme.** The JEV TANA® (cabazitaxel) mechanism of Action [Internet]. [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.jevtanapro.com/moa>
- 77.** **Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al.** Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97.
- 78.** **S. Cookson, M. J. Roth B, Dahm P, Engstrom C, J. Freedland S, Hussain M.** Castration-résistant prostate cancer: AUA guideline. Am Urol Assoc AUA Guidel. 2015;1-23.
- 79.** **Segall GM.** PET/CT with sodium 18F-fluoride for management of patients with prostate cancer. J Nucl Med 2014;55:531–3.

- 80.** **Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al.** Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [cité 21 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1715546>
- 81.** **Steinborn MM, Heuck AF, Tiling R, Bruegel M, Gauger L, Reiser MF.** Whole-body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23(1):123—9.
- 82.** **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(15):1502–12.
- 83.** **T.Lbret, A.Méjean.** The natural history of metastatic prostate cancer .*Progrés urologie* (2008) , Suppl.7, S327-S331.
- 84.** **T. Ylikomi, I. Laaksi, YR Lou, P. Martikainen, S. Miettinen, P. Pennanen, et al.** Antiproliferative action of vitamin D. *Vitam Horm* 2002; 64: 357-406.
- 85.** **Van den Bergh RCM, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH.** Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007;52:1560-3.
- 86.** **Vidal.** Abiratérone [Internet]. [cité 22 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23420/abiraterone/>
- 87.** **Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J.** Vascular-specific growth factors in blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242-8
- 88.** **Zeng Y, Opeskin K, Baldwin ME, et al.** Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 by lymphatic endothelial cells is associated with lymph node metastasis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:5137-44

IMPACT DU TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE DU CANCER DE LA PROSTATE RESISTANT A LA CASTRATION EN OLIGOMETASTASE SUR LA MISE EN PLACE D'UNE HORMONOTHERAPIE DE 2IEME GENERATION

RESUME

Dans le cas du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC), le traitement de pointe consiste en l'inhibition de la biosynthèse des androgènes (abiratérone), l'inhibition des récepteurs d'androgène (enzalutamide), la chimiothérapie ou radium-223 en combinaison avec la thérapie de privation d'androgène (TDA). Un sous-groupe de ces patients présente une oligoprogression, avec la progression d'un nombre limité de métastases alors que toutes les autres métastases restent contrôlées par une thérapie systémique continue. Sur une étude rétrospective et prospective, nous avons testé l'hypothèse qu'une radiothérapie ciblant les lésions oligopropessives pourrait différer l'initiation de traitement systémique de prochaine génération (NEST) pour valider une étude belge bi-institutionnelle sur 30 patients. Au total, 8 patients ont reçu un diagnostic de mCRPC avec une oligoprogression, définie comme un total de trois ou moins de lésions progressives soit à des sites métastatiques connus et/ou l'apparition de nouvelles métastases et/ou récidive locale. Tous les patients étaient sous hormonothérapie de 1^{ère} génération avec ou sans traitement systémique de deuxième ligne. Tous les patients ont reçu une radiothérapie externe ciblant le ou les lésions oligopropessives, tout en maintenant un traitement systémique continu. La survie médiane sans une hormonothérapie de 2^{ième} génération après la radiothérapie était de 8 mois. Les résultats encouragent d'autres essais prospectifs.

Mots-clés : Prostate, oligométastase, résistant à la castration, radiothérapie, hormonothérapie de 2^e génération

Docteur Kanta KA