

[Une recommandation interdisciplinaire](#)

Traitement médicamenteux du cancer de la prostate métastatique

Richard Cathomas^{a*}, Hans-Peter Schmid^{b*}, Daniel M. Aebersold^c, Marie-Laure Amram^d, Dominik Berthold^e, Daniel Eberli^f, Silke Gillessen^g, Christophe Iselin^h, Patrice Jichlinskiⁱ, Michael Müntener^j, Cyrill Rentsch^k, Niklaus Schäfer^l, Frank Stenner^m, George Thalmannⁿ, Peter Wild^o, Stephen Wyler^p, Aurelius Omlin^g

*geteilte Erstautorenschaft, ^a Klinik für Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital Graubünden, Chur, ^b Klinik für Urologie, Kantonsspital St.Gallen, St.Gallen, ^c Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital Bern, Bern, ^d Centre d'oncologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, ^e Département d'oncologie, CHUV, Lausanne, ^f Klinik für Urologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, ^g Klinik für Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St.Gallen, St.Gallen, ^h Centre d'urologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, ⁱ Service d'urologie, CHUV, Lausanne, ^j Klinik für Urologie, Triemlispital, Zürich, ^k Urologische Klinik, Universitätsspital Basel, Basel, ^l Klinik für Onkologie und Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich, Zürich, ^m Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel, ⁿ Universitätsklinik für Urologie, Inselspital Bern, Bern, ^o Klinik für Pathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, ^p Klinik für Urologie, Kantonsspital Aarau, Aarau

Introduction

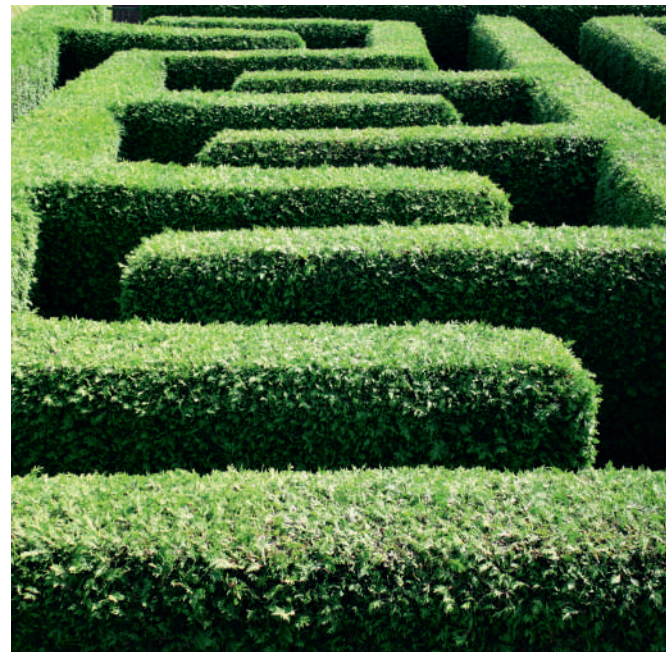
Au cours des dernières années, de nouvelles options thérapeutiques pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé ont été testées avec succès et autorisées par la suite. Avec ces modalités thérapeutiques supplémentaires, les médecins traitants se retrouvent face au défi de devoir faire un choix parmi de nombreux traitements potentiellement toxiques et coûteux. Sur la base des preuves disponibles, des organisations nationales et internationales ont formulé des directives et recommandations. Il n'est cependant pas rare, dans le quotidien clinique, d'être confronté à des problématiques pour lesquelles les preuves sont soit contradictoires, soit inexistantes. Afin de mettre en lumière ces situations, la première *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference* (APCCC) internationale s'est tenue à Saint-Gall en mars 2015, organisée par Aurelius Omlin et Silke Gillessen, deux co-auteurs de cette publication. Plus de 40 experts internationaux du cancer de la prostate ont discuté les problématiques cliniques pendant 2 jours au cours de présentations et de débats. Le troisième jour, les participants se sont concertés sur des questions préalablement élaborées relatives à la prise en charge des hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé. Suite à la conférence, des recommandations consensuelles d'experts ont été publiées [1]. En raison d'autorisations médicamenteuses différentes selon les pays, ces recommandations ne peuvent cependant pas être appliquées de manière similaire partout. Pour cette raison, les auteurs de la présente publication se sont réunis en juin 2015 afin d'évaluer les thèmes de l'APCCC et les recommandations des experts ainsi que leurs implications à l'échelle de la Suisse. Les recommandations fournies dans cet article ont vu le jour sur la base des recommandations de l'APCCC et de la discussion des experts suisses.



Richard Cathomas



Hans-Peter Schmid



Cancer de la prostate métastatique naïf de castration

Depuis que Charles Huggins a décrit dans les années 1940 l'effet positif de la castration sur les douleurs chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate avec métastases osseuses, la suppression androgénique (SA) chirurgicale (orchidectomie) ou biochimique (agonistes ou antagonistes de la GnRH) représente le traitement standard. Cette situation est désignée par l'expression «naïf de castration». En moyenne, environ 12 mois s'écoulent en situation métastatique naïve de castration jusqu'à ce qu'une nouvelle hausse du taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) survienne sous SA (résistance à la castration).

Suppression androgénique intermittente

Les objectifs de la suppression androgénique intermittente (SAI) sont la réduction des effets indésirables de la castration médicamenteuse et la baisse des coûts tout en conservant des résultats oncologiques au moins aussi bons.

Les études portant sur l'équivalence de la SAI et de l'hormonothérapie continue ne sont pas unanimes. Plusieurs études randomisées ont montré une équivalence oncologique chez des patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique. En revanche, chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, la vaste étude randomisée SWOG (n = 1535) a montré une espérance de vie plus faible (5,1 vs 5,8 ans) dans le groupe SAI. La question de savoir si le traitement intermittent permet de modifier significativement le taux d'effets indésirables de la SA reste ouverte. Les coûts du traitement peuvent cependant être réduits. La SAI ne peut pas être considérée comme traitement standard, mais elle peut être envisagée chez les patients motivés et bien informés. Le schéma thérapeutique est purement orienté en fonction du taux de PSA et il est empirique: à l'instar de l'étude SWOG, le traitement par analogue de la GnRH peut être arrêté après 6-7 mois si une chute du PSA à moins de 4 ng/ml est atteinte. La reprise du traitement s'effectue généralement à partir d'un taux de PSA de 10-20 ng/ml. Conformément aux directives européennes en vigueur, la SAI n'est actuellement utilisée que dans des cas sélectionnés.

Chimio-hormonothérapie

En cas de cancer de la prostate métastatique naïf de castration, la mise en place précoce d'un traitement cytotoxique par docétaxel a été évaluée dans trois études de phase III. Dans l'étude GETUG-AFU15, la SA seule a été comparée à une SA associée à neuf cycles de docétaxel. L'étude a révélé un avantage du traitement de combinaison en ce qui concerne la survie sans progression (SSP), mais pas la survie globale (SG). L'étude ECOG-E3805 (CHAARTED), deux fois plus grande, a également comparé une SA seule et une SA associée à six cycles de docétaxel. La SG médiane était significativement prolongée (de 13,6 mois) sous docétaxel dans la population globale (57,6 vs 44 mois; *hazard ratio* 0,61; intervalle de confiance à 95% 0,47-0,80). Dans la cohorte avec volume tumoral élevé (métastases viscérales et/ou ≥ 4 métastases osseuses, dont au moins 1 est extra-axiale), le bénéfice de survie par docétaxel était de 17 mois (49,2 vs 32,2 mois; *hazard ratio* 0,6; intervalle de confiance à 95% 0,45-0,81). La plus grande étude randomisée, l'étude STAMPEDE, n'a fait aucune différence entre des volumes tumoraux faibles ou élevés mais elle a fait la

distinction entre les tumeurs métastatiques et les tumeurs non métastatiques. Ici aussi, le traitement associant SA et six cycles de docétaxel a révélé des avantages significatifs en matière de SG (81 vs 71 mois). Dans le sous-groupe des patients métastatiques (61% du collectif de patients), l'avantage de survie atteignait même 15 mois (60 vs 45 mois). La toxicité de la chimiothérapie supplémentaire n'est pas négligeable et devrait être prise en compte lors de la prise de décision thérapeutique. En raison des preuves disponibles, une hormonothérapie combinée à une chimiothérapie par docétaxel devrait toujours être discutée dans le cadre d'une réunion de concertation interdisciplinaire pour les hommes présentant un cancer de la prostate naïf de castration de stade avancé; ces patients devraient ensuite en être informés au cours d'un entretien.

Le cancer de la prostate résistant à la castration: recours aux options thérapeutiques disponibles

Définition de la résistance à la castration

En ce qui concerne la définition de la résistance à la castration, un consensus clair a été trouvé: il est question de résistance à la castration en cas de hausse confirmée du taux de PSA (deux hausses consécutives à intervalle d'au moins 3 semaines) et de mise en évidence simultanée d'une suppression suffisante de la testostérone sérique (valeur cible < 50 ng/dl ou $< 1,7$ nmol/l). Ainsi, en cas de hausse du taux de PSA sous SA, il est nécessaire de mesurer le taux de testostérone et d'effectuer une nouvelle mesure du taux de PSA après 3 semaines ou plus.

Résistance à la castration sans mise en évidence de métastases (CPRC MO)

Chez certains patients, une SA est mise en place sur la seule base d'une hausse du taux de PSA après traitement local. Si une hausse du taux de PSA survient chez ces patients sous SA et si les examens d'imagerie (tomodensitométrie [TDM] et scintigraphie osseuse) ne révèlent aucune métastase, on parle de cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) de stade MO. Il s'agit là d'un stade artificiel de la maladie, car il existe une forte probabilité que des micrométastases systémiques présentes ne soient pas détectées avec les examens d'imagerie courants. Ils s'écoulent généralement plusieurs années avant la mise en évidence de métastases, en fonction de la cinétique du PSA: dans une étude menée chez des patients atteints d'un CPRC MO, la durée était de 40,8 mois dans le groupe placebo jusqu'à la survenue de premières métastases osseuses

(sous-groupe avec temps de doublement du taux de PSA [PSA-DT] ≤ 10 mois: 26 mois; sous-groupe avec PSA-DT ≤ 4 mois: 18,5 mois).

L'indication d'un examen d'imagerie devrait donc être posée en fonction du taux de PSA et de la cinétique du PSA: en cas de hausse du taux de PSA >10 ng/ml ou en cas de PSA-DT ≤ 6 mois, la réalisation d'un examen d'imagerie apparaît judicieuse si le diagnostic de métastases a des conséquences.

Le panel international ainsi que le panel suisse étaient d'accord pour dire qu'en l'absence d'études prospectives, la TDM et la scintigraphie restent pour l'instant les examens d'imagerie de choix.

Jusqu'ici, des études visant à déterminer le traitement à utiliser chez les patients avec CPRC MO font défaut. Actuellement, plusieurs études évaluant de nouveaux médicaments antihormonaux chez ces patients sont en cours.

Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRC M1)

Avant que les nouveaux traitements hormonaux abiratéronne (inhibiteur de CYP17) et enzalutamide (antagoniste du récepteur des androgènes) soient disponibles, différentes manipulations hormonales étaient utilisées

en cas de CPRC M1. En font partie les anti-androgènes non stéroïdiens (bicalutamide, flutamide, nilutamide), l'anti-androgène stéroïdien cyprotérone, les œstrogènes, le phosphate d'estramustine, le kétoconazole et les corticoïdes (dexaméthasone, prednisone). Ces traitements sont à même d'entraîner une réduction du taux de PSA; toutefois, un allongement de la SG n'a jamais été mis en évidence. En conséquence, il est difficile d'estimer la valeur de ces traitements dans le contexte actuel. L'avantage de ces traitements réside dans leur faible coût et dans les effets indésirables généralement faibles auxquels ils donnent lieu. Environ un tiers du panel international aurait recours à ces traitements chez une minorité de patients; le panel suisse recommande majoritairement de renoncer à ces traitements.

Choix du traitement et séquence thérapeutique en cas de CPRC M1

Cinq médicaments disponibles en Suisse ont montré un allongement de la SG chez les patients avec CPRC M1: le docétaxel, le cabazitaxel, l'abiratéronne, l'enzalutamide et le radium 223 (tab. 1).

Hormis le docétaxel, les substances récentes ont été développées presque simultanément; de vastes études

Tableau 1: Options thérapeutiques en cas de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC).

Médicaments avec bénéfice prouvé sur la survie globale							
Substance	Nom commercial	Dose	Mécanisme d'action	Principaux effets indésirables potentiels	Particularités	Publications	Coûts du traitement en CHF*
Docétaxel	Taxotere®	75 mg/m ² iv q3w 50 mg/m ² iv q2w	Cytotoxique	Hématotoxicité Neuropathie Altérations unguéales	Prednisone 10 mg/j	NEJM 2004 Lancet Oncol 2013	Dose q3w: 818 à 912
Cabazitaxel	Jevtana®	25 mg/m ² iv q3w	Cytotoxique	Hématotoxicité Diarrhée	Prednisone 10 mg/j	Lancet 2010	Dose q3w: 5540
Abiratéronne	Zytiga®	1000 mg/j po en continu	Blocage de la synthèse de la testostérone par l'enzyme CYP17	Excès de minéralocorticoïdes Hépatotoxicité Événements cardiaques Rhabdomyolyse	Prednisone 10 mg/j Prise à jeun	NEJM 2011 NEJM 2013	Dose mensuelle: 4305 (30 j)
Enzalutamide	Xtandi®	160 mg/j po en continu	Bloque: RA Transport de RA dans le noyau Liaison à l'ADN	Fatigue Allongement de l'intervalle QTc Crises convulsives (<1%)	Prednisone non nécessaire Inducteur et substrat de CYP3A4	NEJM 2012 NEJM 2014	Dose mensuelle: 4011,40 (28 j)
Radium 223	Xofigo®	iv q4w (6x)	Radionucléide Émetteur de rayonnement alpha	Hématotoxicité Diarrhée	Administration en médecine nucléaire	NEJM 2013	Dose mensuelle: 5984
Médicaments pour la réduction du risque d'événements osseux							
Zolédrionate	Zometa® ou génériques	iv q4w	Bisphosphonate	Insuffisance rénale Ostéonécrose maxillaire	La dose doit être adaptée à la clairance de la créatinine	JNCI 2002/2004	Dose mensuelle: 129 à 212
Dénosumab	Xgeva®	sc q4w	Anticorps anti-ligand RANK	Hypocalcémie sévère Hypophosphatémie Ostéonécrose maxillaire	Le taux de calcium doit être déterminé Supplémentation en calcium et vitamine D	Lancet 2011	Dose mensuelle: 542

Abréviations: RA = récepteur des androgènes; j = jour; iv = voie intraveineuse; po = voie orale; sc = voie sous-cutanée; q2w = toutes les 2 semaines; q3w = toutes les 3 semaines; q4w = toutes les 4 semaines; NEJM = New England Journal of Medicine; JNCI = Journal of the National Cancer Institute

* Prix public selon: <http://www.spezialitaetenliste.ch>. Etat au 02.10.2015

portant sur l'utilisation séquentielle des traitements font encore défaut. Différentes petites analyses rétrospectives incluant des populations de patients hétérogènes ont montré que le passage direct de l'enzalutamide à l'abiratérone (et inversement) est associé à une activité limitée. Dans la pratique quotidienne, il se pose en outre le problème que les patients n'auraient bien souvent pas rempli les critères d'inclusion des études. A l'heure actuelle, il n'existe aucun biomarqueur prédictif connu qui serait disponible dans le quotidien clinique et qui pourrait soutenir le choix thérapeutique. A défaut, on a recours à des facteurs cliniques qui ont aussi en partie été utilisés dans les études: symptômes, présence de métastases viscérales (poumons, foie), brève réponse à une précédente SA.

Il y a unanimité sur le fait qu'un traitement doit être initié en cas de progression radiologique ou de patient symptomatique. Il n'y a cependant aucun consensus chez les patients présentant seulement une progression du taux de PSA: la plupart des membres du panel international recommanderaient un traitement dans les 4 à 8 semaines. Le panel suisse est plutôt d'avis que, chez ces patients, il est possible d'attendre avant d'initier un traitement s'ils sont placés sous observation étroite.

Nouveaux traitements hormonaux: abiratérone, enzalutamide

Le panel international était d'avis que les résultats de l'abiratérone et de l'enzalutamide en traitement de première ligne pouvaient également s'appliquer, dans certains cas, aux patients symptomatiques ou présentant des métastases viscérales, qui n'ont pas été évalués dans les études. Aucune recommandation particulière pour l'une ou l'autre préparation ne peut être émise; les experts internationaux comme les experts suisses privilégient autant l'abiratérone que l'enzalutamide ou l'une des deux préparations (un tiers chacun). Cela reflète les résultats d'étude très similaires, avec un avantage prouvé au niveau de la SG et une amélioration significative de la SSP radiologique ainsi que d'autres critères d'évaluation secondaires. Lors du choix, il convient de tenir compte des interactions médicamenteuses potentielles ainsi que des effets indésirables spécifiques (abiratérone: hypokaliémie, rétention liquidienne, insuffisance hépatique et cas mortels d'hépatite fulminante, effets indésirables cardiaques, rhabdomyolyse; enzalutamide: asthénie/fatigue, allongement de l'intervalle QTc, effets indésirables cardiaques, risque de crises convulsives). En cas de traitement par enzalutamide, il convient d'éviter la prise de médicaments pouvant également abaisser le seuil épileptogène cérébral.

En cas de progression, il n'est pas recommandé de passer à l'autre préparation en présence d'une résistance primaire. En cas de réponse initiale suivie d'une progression, un changement de préparation peut être recommandé chez une minorité de patients.

Docétaxel

En l'absence de symptômes, le docétaxel n'est pas recommandé en tant que traitement de première ligne, ou bien seulement chez une minorité de patients. En présence d'une progression tumorale dans les ≤ 12 mois après le début de la SA, une majorité des experts recommande cependant l'utilisation primaire de docétaxel. Chez les patients symptomatiques, le docétaxel devrait faire l'objet d'une considération active en tant qu'option thérapeutique, en fonction d'autres facteurs (étendue et dynamique de la maladie). En cas de progression sous un des nouveaux traitements hormonaux (abiratérone ou enzalutamide), une chimiothérapie devrait être envisagée.

Radium 223

Un traitement par radium 223 est indiqué en présence de métastases osseuses symptomatiques multiples. L'étude d'autorisation a inclus à la fois des patients avant et après une chimiothérapie par docétaxel. Les deux sous-groupes ont montré une amélioration de la survie. Les patients ayant reçu du radium 223 avant une chimiothérapie étaient qualifiés d'«inaptes à la chimiothérapie», ce qui représentait un groupe hétérogène. Ce groupe comprenait des hommes considérés comme inaptes à recevoir une chimiothérapie par docétaxel, des hommes ne souhaitaient pas recevoir ce traitement et des hommes qui n'y avaient pas accès. Il serait également nécessaire de s'en tenir à cette preuve scientifique lors de la pose de l'indication. Le radium 223 ne peut être recommandé comme traitement de première ligne que chez une minorité de patients symptomatiques, en particulier lorsqu'une chimiothérapie n'est pas envisageable ou lorsque les patients la refusent catégoriquement. La plupart des membres du panel international ont estimé qu'une utilisation de radium 223 préalable au docétaxel était adéquate chez les patients aptes à recevoir une chimiothérapie. Dans cette situation, le panel suisse recommande quant à lui une concertation interdisciplinaire individuelle. Selon une courte majorité du panel international, une extrapolation aux patients asymptomatiques est acceptable. Il convient néanmoins de garder à l'esprit que le radium 223 n'a été testé que chez des patients présentant des métastases osseuses symptomatiques; pour cette raison, les experts suisses ne soutiennent pas cette déclaration générale *per se*.

Cabazitaxel

L'utilisation de cabazitaxel est recommandée par la majorité des experts internationaux en tant que traitement de troisième ligne (après un traitement de première ligne par abiratérone ou enzalutamide et un traitement de seconde ligne par docétaxel). Le cabazitaxel peut également être utilisé en traitement de seconde ligne après un prétraitement par docétaxel mais sans prétraitement par l'une des nouvelles hormonothérapies. En accord avec le consensus international, les experts suisses sont d'avis que la chimiothérapie par cabazitaxel ne doit pas être mise en œuvre trop tard dans la séquence thérapeutique. Des données plus récentes ont montré que le cabazitaxel était efficace après l'apparition de résistances à l'abiratérone ou à l'enzalutamide et il peut donc représenter une bonne option thérapeutique dans ce contexte spécifique.

Question des biopsies répétées en cas de progression au cours des séquences thérapeutiques

Les dernières études indiquent qu'au cours des différents traitements, et en raison de la survie plus longue, il est probable qu'une différenciation neuroendocrine se produise. Dans ce cas de figure, une nouvelle biopsie pourrait apporter une aide dans la prise de décision relative aux traitements ultérieurs. Toutefois, l'interprétation des résultats pathologiques est complexe et il n'existe aucun consensus relatif à l'exploitation des biopsies. Aucune recommandation concernant la répétition des biopsies ne peut donc être émise à ce jour. On s'attend à ce que des progrès décisifs justifiant une nouvelle biopsie soient accomplis dans ce domaine au cours des prochaines années.

Traitements à visée osseuse en cas de cancer de la prostate

Il est nécessaire de prendre en compte la santé osseuse chez un homme atteint d'un cancer de la prostate de stade avancé. Les principales raisons sont les suivantes:

1. Une part significative des cancers de la prostate de stade avancé surviennent chez les hommes âgés;
2. La SA et la carence en testostérone qu'elle induit ont un impact négatif sur la densité osseuse;
3. Jusqu'à 90% des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique ont des métastases osseuses;
4. Différents traitements sont administrés concomitamment à des corticoïdes, qui ont un impact négatif sur la densité osseuse;
5. Les événements osseux (fracture pathologique, radiothérapie ou stabilisation orthopédique de métastases osseuses douloureuses, compression spinale) constituent des complications associées à une morbidité élevée et à des coûts considérables.

Dans les lignes qui suivent sont résumées brièvement les recommandations relatives au traitement ostéoprotecteur dans le cancer de la prostate métastatique (tab. 2).

Métastases osseuses dans le cancer de la prostate naïf de castration

En ce qui concerne le cancer de la prostate, le statut d'autorisation des bisphosphonates et du dénosumab en Suisse («traitement des patients avec métastases osseuses de tumeurs solides en relation avec un traitement standard antinéoplasique») ne cadre pas avec les preuves d'études, car l'avantage clinique n'a été démontré qu'en cas de cancer de la prostate *résistant à la cas-*

Tableau 2: Recommandations relatives au traitement ostéoprotecteur en cas de cancer de la prostate métastatique.

Cancer de la prostate métastatique	Recommandation
Naïf de castration, métastatique	<ul style="list-style-type: none"> – Changements du mode de vie (activité physique, réduction de la consommation d'alcool, normalisation de l'IMC) – Supplémentation en vitamine D et en calcium (calcium: en fonction de l'apport nutritionnel) – En cas d'ostéoporose ou de risque accru de fracture sous SA: <ul style="list-style-type: none"> Dénosumab (Prolia[®], 60 mg tous les 6 mois) Zolédronate (Aclasta[®]), alendronate (Fosamax[®]) et risédronate (Actonel[®]) <p>PAS de dénosumab (Xgeva[®]) 120 mg, mensuellement, PAS de zolédronate (4 mg toutes les 4 semaines)</p>
Résistant à la castration, métastatique	<p>Réduction du risque de complications osseuses:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dénosumab (Xgeva[®], 120 mg, mensuellement) Zolédronate (Zometa[®], 4 mg toutes les 4 semaines) <p>Le taux de calcium doit être contrôlé avant l'administration de dénosumab. Des hypocalcémies sévères incluant des cas de décès ont été rapportées sous dénosumab. Une supplémentation en vitamine D et en calcium est recommandée.</p>
Résistant à la castration, PAS de mise en évidence de métastases osseuses	<ul style="list-style-type: none"> – Changements du mode de vie (activité physique, réduction de la consommation d'alcool, normalisation de l'IMC) – Supplémentation en vitamine D et en calcium (calcium: en fonction de l'apport nutritionnel) <p>En cas d'ostéoporose ou de risque accru de fracture sous SA: <ul style="list-style-type: none"> Dénosumab (Prolia[®], 60 mg tous les 6 mois) Zolédronate (Aclasta[®]), alendronate (Fosamax[®]) et risédronate (Actonel[®]) </p>

Abréviations: SA = suppression androgénique; IMC = indice de masse corporelle.

tration avec métastases osseuses. Cela signifie que les bisphosphonates ou le dénosumab (à dose «métastatique») ne sont pas indiqués en situation de cancer métastatique naïf de castration. En revanche, il est recommandé de procéder à des changements dans le mode de vie et de veiller à une supplémentation correcte en calcium (en fonction de l'apport nutritionnel) et en vitamine D. En outre, en cas de mise en évidence d'ostéoporose ou de risque élevé de fracture (par ex. ostéoporose/fractures ostéoporotiques à l'anamnèse, ostéodensitométrie avec T-score ≤ 1 , prise durable de glucocorticoïdes ou d'antiépileptiques), le dénosumab ou les bisphosphonates peuvent être administrés à la dose et à la fréquence correctes pour cette indication (tab. 2).

Métastases osseuses dans le cancer de la prostate résistant à la castration

Chez les hommes atteints d'un CPRC avec métastases osseuses, deux grandes études cliniques (zolétronate comparé au placebo; dénosumab comparé au zolétronate) ont montré un avantage en termes de réduction du risque d'événements osseux, le dénosumab s'étant avéré supérieur au zolétronate. Une supplémentation adéquate en calcium et vitamine D est obligatoire. L'utilisation du dénosumab ou du zolétronate est donc judicieuse en cas de CPRC avec métastases osseuses. Diverses questions restent ouvertes, notamment concernant la fréquence optimale et le dosage optimal (voir tab. 2 pour les recommandations actuelles). Les

hommes atteints d'un CPRC avec métastases osseuses peuvent actuellement être inclus dans une étude du SAKK (*Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer*) qui compare le dosage et la fréquence standards d'administration du dénosumab avec une fréquence réduite du dénosumab (www.sakk.ch/fr).

Chez les hommes avec taux de PSA en augmentation sous SA et absence de métastases osseuses à l'imagerie (CPRC MO), il a certes été possible de montrer un allongement de la durée de temps avant l'apparition de métastases osseuses sous dénosumab, mais le bénéfice est jugé comme cliniquement non significatif par rapport au placebo. En outre, aucun bénéfice sur la SG n'a pu être mis en évidence, et le dénosumab n'est autorisé dans aucun pays pour cette indication.

Stadification et surveillance thérapeutique dans le cancer de la prostate métastatique

En cas de cancer de la prostate de stade avancé, la stadification avant le début d'un nouveau traitement dans le but d'évaluer l'étendue tumorale ainsi que la surveillance sous traitement ne sont bien souvent pas effectuées de façon uniforme; les directives internationales ne formulent d'ailleurs aucune recommandation à ce sujet. Dans les cas de maladie tumorale de stade avancé, on effectue généralement toujours une stadification et une surveillance thérapeutique comprenant un examen d'imagerie. Dans la situation du cancer de la prostate de stade avancé, le taux de PSA est à lui seul un marqueur non fiable de l'activité et de l'étendue de la maladie. Chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé, la stadification et la surveillance thérapeutique s'établissent en conséquence d'une combinaison de différents facteurs (tab. 3).

Une stadification adéquate avant le traitement renseigne sur:

- La charge tumorale (petites métastases isolées vs métastases volumineuses étendues);
- La dynamique tumorale par rapport aux examens antérieurs (croissance lente, lésions isolées vs croissance rapide, nouvelles lésions multiples);
- La répartition de la maladie, qui peut en partie revêtir une importance pronostique et avoir une influence sur le choix du traitement;
- La détection précoce des complications menaçantes (compression spinale, événements osseux [ostéolyses], troubles de l'élimination rénale);
- et elle offre un point de référence pour des comparaisons ultérieures sous traitement.

Une stadification adéquate et une surveillance impliquent une utilisation responsable du traitement antitumoral, en particulier au vu du coût des traitements actuellement disponibles pour le cancer de la prostate

Tableau 3: Propositions relatives à la stadification et à la surveillance thérapeutique en cas de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC).

	Stadification	Surveillance thérapeutique
Anamnèse et examen clinique	Avant le début du traitement	Toutes les 2–4 semaines
TDM thoracique/ abdominale	Avant le début du traitement	Tous les 3–6 mois. En fonction des risques et des signes cliniques. Surveillance plus étroite dans les situations de traitement des stades avancés.
Scintigraphie osseuse	Avant le début du traitement	Tous les 3–6 mois. En fonction de la situation des risques et des signes cliniques. Surveillance plus étroite dans les situations de traitement des stades avancés.
IRM rachidienne complète	Avant le début du traitement en cas de métastases osseuses étendues au niveau du rachis	En fonction de des risques et des signes cliniques. En urgence en cas de douleurs dorsales d'apparition nouvelle et signes de compression neurologique. Chez les patients atteints de métastases osseuses étendues au niveau du rachis: envisager une IRM en cas de progression de la maladie et changer de traitement
Hémogramme	Avant le début du traitement	En fonction du traitement
PSA	Avant le début du traitement	Toutes les 3–6 semaines
Alcalische Phosphatase	Avant le début du traitement	Toutes les 3–6 semaines
LDH	Avant le début du traitement	Toutes les 3–6 semaines

Abréviations: TDM = tomodesitométrie; IRM = imagerie par résonance magnétique; PSA: antigène prostatique spécifique; LDH = lactate déshydrogénase

de stade avancé. Par rapport aux coûts purement médicamenteux, les coûts de la stadification et de la surveillance thérapeutique sont tout à fait défendables. A l'occasion du congrès de l'APCCC, ces questions ont fait l'objet d'intenses discussions. Tous les experts étaient d'avis que, chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé, une stadification devait être effectuée avant l'initiation d'un nouveau traitement systémique. Les options relatives à la surveillance thérapeutique ont également fait l'objet de discussions détaillées et il en est ressorti qu'il est en règle générale possible d'adopter une attitude adaptée au risque. Cela signifie que, au cours du traitement et après la documentation initiale d'une bonne réponse, les hommes recevant un nouveau traitement de première ligne par abiraterone ou enzalutamide et dont la maladie est peu étendue ne nécessitent pas forcément de passer un nouvel examen d'imagerie tous les 3 mois en l'absence de signes cliniques ou biochimiques de progression de la maladie. A l'inverse, une surveillance plus étroite est recommandée lors des lignes thérapeutiques ultérieures ainsi qu'en cas de métastases étendues et en particulier en cas de métastases viscérales, afin d'être en mesure de détecter à temps une progression de la maladie ou des complications menaçantes. Autrement dit, la surveillance doit être effectuée à intervalles réguliers et de manière plus étroite chez les patients qui reçoivent par exemple une nouvelle hormonothérapie en troisième ligne (progression après une nouvelle hormonothérapie et chimiothérapie) et lorsque la probabilité d'une réponse significative de plus longue durée est plus faible.

Quand un traitement doit-il être interrompu?

En cas de cancer de la prostate de stade avancé, un traitement associé à un avantage avéré en termes de SG ne doit pas être interrompu sur la seule base d'une hausse isolée du taux de PSA. Une majorité d'experts recommandent généralement que deux des trois critères de progression (1. progression PSA; 2. progression radiologique; 3. progression clinique) soient remplis avant d'interrompre un traitement. Toutefois, en cas de progression radiologique nette de métastases des tissus mous (par ex. survenue nouvelle de métastases hépatiques) sans progression PSA ou progression clinique, un changement de traitement et une confirmation biopsique/pathologique devraient être envisagés. Il ne faut pas non plus oublier que de nombreux hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé présentent d'autres comorbidités en raison de leur âge, surtout des altérations osseuses dégénératives ou une ostéoporose/ostéopénie pouvant conduire à une exacerbation de la douleur sans qu'il y ait nécessairement un rapport avec la maladie tumorale.

Perspectives

Pour les hommes souffrant d'un cancer de la prostate métastatique, il existe aujourd'hui heureusement toute une série d'options thérapeutiques efficaces. L'intégration des résultats d'études dans le quotidien clinique s'accompagne cependant d'une grande incertitude, car les patients participant aux études cliniques sont sélectionnés et parce que les études évaluent souvent des problématiques bien spécifiques. L'APCCC d'envergure internationale, s'est fixé comme objectif d'élaborer un consensus d'experts pour les problématiques ouvertes, avec pour but de compléter les directives établies.

Il ressort de la conférence internationale et de la rencontre des experts suisses que la collaboration interdisciplinaire doit continuer à être renforcée et intensifiée. Les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique doivent être informés des progrès en matière de traitement ainsi que des nouvelles options thérapeutiques, afin qu'en dépit d'une situation incurable, la qualité de vie soit maintenue et surtout que la survie globale puisse être prolongée. La complexité croissante requiert également une collaboration plus étroite entre les disciplines médicales impliquées, se traduisant par exemple par des réunions de concertation interdisciplinaires ou bien des consultations communes. La prochaine conférence APCCC se tiendra du 9 au 11 mars 2017 à Saint-Gall et s'attaquera à d'autres sujets et à des questions ouvertes relatives au traitement des hommes atteints de cancer de la prostate de stade avancé (www.apccc.org).

Disclosure statement

La rencontre des auteurs a été rendue possible grâce à une subvention sans restriction de la part des entreprises Sanofi-Aventis, Astellas, Janssen, Bayer et Amgen. La subvention a été versée dans son intégralité au Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK). Les auteurs n'ont perçu aucun honoraire.

Conflits d'intérêts individuels

AO: Rôle consultatif ou soutien pour la participation à des conférences spécialisées: Astellas, Bayer, Sanofi Aventis, Janssen, Pfizer. Soutien pour la recherche clinique: Janssen, Teva.

SG: Rôle consultatif: Astellas, Bayer, Curevac, Dendreon, Janssen Cilag, Janssen Diagnostics, Millennium, Novartis, Orion Pharma, Pfizer, Sanofi Aventis, ProteoMediX. Speakers Bureau: Amgen, Bayer, Janssen Cilag, Sanofi Aventis

RC: Rôle consultatif: Astellas, Bayer, Sanofi, Janssen. Soutien pour la recherche clinique: Sanofi, Janssen.

DB: Rôle consultatif: Sanofi, Astellas, Janssen

FS: Rôle consultatif ou soutien pour la participation à des conférences spécialisées: Astellas, Bayer, Sanofi, Janssen, Pfizer.

Photo de couverture

© Frank Vincentz | Wikimedia Commons

Référence

- Gillessen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efstathiou E, Fizazi K, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St.Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1589-1604.

Une liste complète des références peut être demandée auprès des auteurs.

Correspondance:
Dr Aurelius Omlin
Klinik für Onkologie/
Hämatologie
Kantonsspital St.Gallen
CH-9007 St.Gallen
[aurelius.omlin\[at\]kssg.ch](mailto:aurelius.omlin[at]kssg.ch)

PD Dr Richard Cathomas
Klinik für Onkologie/
Hämatologie
Kantonsspital Graubünden
CH-7000 Chur
[richard.cathomas\[at\]ksg.ch](mailto:richard.cathomas[at]ksg.ch)