

Guide de pratique 2022 de l'Association des urologues du Canada (AUC) et du Canadian Uro Oncology Group (CUOG) : Prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)



Fred Saad¹; Armen Aprikian²; Antonio Finelli³; Neil E. Fleshner³; Martin Gleave⁴; Anil Kapoor⁵; Tamim Niaz⁶; Scott A. North⁷; Frédéric Pouliot⁸; Ricardo A. Rendon⁹; Bobby Shayegan⁵; Srikala S. Sridhar¹⁰; Alan So⁴; Nawaid Usmani¹¹; Éric Vigneault¹²; Kim N. Chi¹³

¹Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada; ²Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Qc), Canada; ³Division d'urologie, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ⁴Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; ⁵Département de chirurgie (urologie) et d'oncologie, Université McMaster, Hamilton, (Ont.), Canada; ⁶Hôpital général juif, Montréal, (Qc), Canada; ⁷Département d'oncologie médicale, Université de l'Alberta, Edmonton (Alb.), Canada; ⁸CHU de Québec, Université Laval, Québec (Qc), Canada; ⁹Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.), Canada; ¹⁰Division d'oncologie médicale, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ¹¹Département d'oncologie, Division de radio-oncologie, Université de l'Alberta, Edmonton, (Alb.), Canada; ¹²Département de radio-oncologie, CHU de Québec, Université Laval, Québec (Qc), Canada; ¹³BC Cancer Agency, Vancouver (C.-B.), Canada

Citer comme suit à l'origine: Saad F, Aprikian A, Finelli A et al. 2022 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2022;16(11):E506-15. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.8161>.

Le présent document est une seconde mise à jour du guide de pratique de l'AUC publié en ligne en anglais le 25 juin 2019 et mis à jour pour la première fois en février 2021.

L'élaboration du présent document a reposé sur une recherche MEDLINE en anglais et une recherche dans les actes de congrès. Dans les cas où il n'existe pas de données de niveau 1, le guide de pratique offre une opinion d'experts pour orienter la prise en charge des patients.

Les niveaux des données et les grades des recommandations sont fondés sur le système de cotation de l'Oxford Center for Evidence-Based Medicine modifié par l'International Consultation on Urologic Disease (ICUD) et l'OMS. La force de chaque recommandation est indiquée par les mots FORTE et FAIBLE, d'après la méthodologie GRADE modifiée.

Introduction

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) est défini par une progression de la maladie malgré des taux de testostérone correspondant à ceux notés après castration, et peut se présenter sous la forme d'une hausse continue des taux d'antigène prostatique spécifique (APS), d'une progression de la maladie préexistante et/ou d'une apparition de métastases.

Le cancer de la prostate de stade avancé a été désigné de différentes façons au cours des années, notamment can-

cer de la prostate hormonorésistant (CPHR) et cancer de la prostate androgène-indépendant (CPAI). Plus récemment, les termes *cancer de la prostate résistant à la castration* ou *cancer de la prostate récidivant après castration* ont été créés lorsqu'on a découvert que la production extratesticulaire d'androgènes jouait un rôle important dans la résistance des cellules du cancer de la prostate à une castration chirurgicale ou chimique¹.

Dans sa seconde publication, le Prostate Cancer Working Group a défini le CPRC comme un continuum reposant sur l'absence ou la présence de métastases décelables (cliniquement ou par imagerie) et sur le fait que le taux sérique de testostérone se situe ou non dans l'intervalle correspondant à la castration chirurgicale (orchidectomie) ou chimique (par traitement médicamenteux)². Cette définition crée un modèle d'états cliniques permettant la classification des patients. Les états cliniques caractérisés par la présence de taux croissants d'APS (avec et sans castration) sont des cas où aucune tumeur (mesurable ou non) n'a jamais pu être décelée. Les états cliniques caractérisés par la présence de métastases cliniques (avec ou sans castration) sont des cas où des métastases ont déjà été décelables par le passé, qu'elles soient actuellement décelables ou non³.

Le pronostic repose sur plusieurs facteurs allant au-delà des taux d'APS. Ces facteurs incluent l'indice fonctionnel, la présence de métastases viscérales ou de douleurs osseuses, l'ampleur de la maladie notée à la scintigraphie osseuse et les taux sériques de lactate déshydrogénase et de phosphatase alcaline. Des métastases osseuses apparaîtront chez 90 % des hommes atteints de CPRC et peuvent être à l'origine d'une morbidité importante, notamment des dou-

leurs, des fractures pathologiques, une compression de la moelle épinière et une insuffisance médullaire. Des effets paranéoplasiques, y compris une anémie, une perte pondérale, de la fatigue, une hypercoagulabilité et une propension accrue aux infections, sont également courants.

Le CPRC inclut des cas allant de patients sans métastases ni symptômes ayant des taux croissants d'APS en dépit d'un traitement par privation androgénique (TPA) à des patients porteurs de métastases et présentant un niveau important d'incapacité en raison des symptômes de cancer.

Prise en charge du CPRC

TPA et antiandrogènes de première génération

Étant donné que les récepteurs des androgènes demeurent actifs chez la majorité des patients qui présentent un cancer résistant à la castration, il est recommandé de poursuivre le TPA pour le reste de la vie du patient (niveau 3, forte recommandation).

Chez les patients qui présentent un CPRC, on peut envisager l'ajout d'un antiandrogène de première génération ou le passage d'un antiandrogène de première génération à un autre (niveau 3, faible recommandation).

Jusqu'à présent, depuis que les antiandrogènes de première génération sont utilisés dans le traitement du CPRC, aucune étude portant sur ces agents n'a montré de bienfaits en matière de survie; il s'agissait dans la plupart des cas d'essais de petite envergure qui n'étaient pas conçus pour évaluer la survie globale (SG) et où les traitements subséquents étaient d'importants facteurs de confusion. Chez les patients traités par agoniste ou antagoniste de l'hormone de libération de la lutéostimuline (LHRH) ou ceux qui avaient subi une orchidectomie, l'ajout d'antiandrogènes, comme le bicalutamide, peut produire de modestes réponses du taux d'APS qui s'estompent à court terme chez 30 à 35 % des patients⁴.

Chez les patients qui ont subi un blocage androgénique complet (BAC), le traitement antiandrogénique doit être interrompu afin de vérifier la survenue d'une réaction de sevrage antiandrogénique. Il a été noté que le passage à un agent antiandrogénique différent ou le recours à des corticostéroïdes avec ou sans kétoconazole entraînaient des réductions transitoires des taux d'APS chez environ 30 % des patients, mais ces stratégies n'ont pas été associées à une amélioration des paramètres pertinents sur le plan clinique.

Détection de métastases et imagerie chez les patients non traités

Lorsque la maladie progresse pendant un TPA sans qu'il n'y ait de signe évoquant la présence de métastases à distance, il est suggéré de vérifier la présence de métastases osseuses par scintigraphie osseuse et de surveiller l'apparition ou la

progression de métastases dans les ganglions lymphatiques ou les viscères à l'aide de clichés de l'abdomen/du pelvis et du thorax.

Les patients ayant un TDAPS rapide (< 10 mois) ou des taux élevés d'APS (> 20) courent un risque élevé de présenter des métastases plus tôt³. Il faut procéder à des examens d'imagerie tous les 3 à 6 mois chez ces patients. Les patients ayant un TDAPS plus long (> 10 mois) doivent subir des examens de dépistage tous les 6 à 12 mois (opinion d'experts). Les techniques d'imagerie les plus souvent utilisées incluent la scintigraphie osseuse (médecine nucléaire), et la TDM abdominale/pelvienne et les radiographies thoraciques. Le rôle de la tomographie par émission de positrons (TEP), comme la TEP à l'antigène prostatique spécifique membranaire (TEP-PSMA), n'a toujours pas été éclairci, et les bienfaits de cet examen restent inconnus.

Si et quand des métastases sont décelées, il faut traiter les patients en suivant les lignes directrices pour la prise en charge du CPRC métastatique (CPRCm). Le traitement prescrit aux patients lors de l'état clinique du CPRCm dépendra des traitements reçus avant que leur CPRC ne soit devenu métastatique.

CPRC non métastatique (CPRCnm)

Chez les hommes atteints d'un CPRC à risque élevé, défini comme un temps de doublement de l'APS (TDAPS) inférieur à 10 mois avec une espérance de vie de plus de cinq ans, un traitement par apalutamide, par enzalutamide ou par darolutamide doit être offert (niveau 1, forte recommandation).

Jusqu'en 2018, il n'existait aucune norme de soins ni aucun schéma thérapeutique approuvés pour le CPRCnm. Le risque de progression vers des métastases cliniques ou le décès est lié au TDAPS. Un TDAPS de moins de 10 mois a été corrélé à une issue plus sombre et a servi de critère de définition du CPRCnm à risque élevé dans de récents essais cliniques. Les patients de ces études ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement actif plus un TPA ou un placebo plus un TPA jusqu'à l'apparition de métastases visibles à l'imagerie classique (scintigraphie osseuse et tomographie par émission de positrons [TDM]/imagerie par résonance magnétique [IRM] de l'abdomen/du thorax). Les trois études ont utilisé des inhibiteurs du récepteur des androgènes de deuxième génération (apalutamide, enzalutamide et darolutamide) et ont rapporté des résultats similaires, soit une amélioration significative du critère d'évaluation principal, la survie sans métastases (SSM). Lors de la première analyse des résultats des trois études, la SG médiane, un critère d'évaluation secondaire, n'avait pas été atteinte, mais une analyse intermédiaire a montré une amélioration non significative de la SG chez les hommes ayant reçu les inhibiteurs du récepteur des androgènes⁵⁻⁷.

Lors de l'analyse finale, on a noté des améliorations significatives sur le plan statistique de la SG avec les trois

agents. Les résultats des études de phase III ont mené à l'homologation par Santé Canada de l'apalutamide, de l'enzalutamide et du darolutamide dans le traitement du CPRCnm à risque élevé.

Sommaire des résultats

Apalutamide

L'apalutamide est un inhibiteur du récepteur des androgènes (RA) de deuxième génération qui se lie au domaine de liaison du ligand du RA. Cet agent a été évalué en association avec un TPA standard chez des patients atteints de CPRCnm courant un risque élevé de progression (TDAPS $\leq$ 10 mois)⁵. La SSM médiane était de 40,5 mois avec l'apalutamide et de 16,2 mois avec le placebo (rapport des risques instantanés [RRI] pour les métastases ou le décès : 0,28; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,23–0,35; $p < 0,001$). Les critères d'évaluation secondaires analysés, notamment la survie sans progression (SSP; locale et distante), le délai avant une progression selon le taux d'APS et le délai avant le traitement subséquent, ont tous montré une amélioration significative sur le plan statistique⁵. Même si plus de manifestations indésirables ont été signalées chez les patients recevant l'association TPA + apalutamide par rapport à l'association TPA + placebo, la qualité de vie liée à la santé rapportée par les patients était similaire dans les deux groupes⁸.

Lors de l'analyse finale de la survie, la durée médiane du suivi était de 52,0 mois. La durée médiane du traitement était de 32,9 mois dans le cas de l'apalutamide et de 11,5 mois dans le groupe placebo. La SG médiane était significativement plus longue avec l'association apalutamide + TPA par rapport à l'association placebo + TPA (73,9 mois contre 59,9 mois, respectivement; RRI : 0,784; $p = 0,0161$). Le schéma thérapeutique à l'étude a été abandonné en raison de la progression de la maladie chez 42,7 % des patients du groupe recevant le traitement actif et chez 73,9 % des patients du groupe placebo, et en raison de manifestations indésirables chez 15,2 % et 8,4 % des patients, respectivement. Le bienfait lié à la survie a été observé malgré que plus de 85 % des patients du groupe placebo ont reçu un traitement subséquent. L'essai SPARTAN a conclu que l'apalutamide réduisait le risque de formation de métastases ou de décès, et que le bienfait en matière de SSM et de SG était constant dans tous les sous-groupes, y compris tous les groupes d'âge, les patients avec une atteinte ganglionnaire locale ou régionale, et les patients ayant un TDAPS plus court ou plus long⁹.

Enzalutamide

L'enzalutamide est un inhibiteur des récepteurs des androgènes de deuxième génération qui se lie au domaine de

liaison du ligand du RA. Cet agent a été évalué en association avec un TPA standard chez des patients atteints de CPRCnm courant un risque élevé de progression (TDAPS $\leq$ 10 mois)⁶. La SSM médiane était de 36,6 mois avec l'enzalutamide et de 14,7 mois avec le placebo (RRI pour les métastases ou le décès : 0,29; IC à 95 % : 0,24–0,35; $p < 0,001$). Les critères d'évaluation secondaires analysés, notamment la SSP (locale et distante), le délai avant la progression mesurée par le taux d'APS et le délai avant le traitement subséquent, ont tous montré une amélioration significative sur le plan statistique. Même si plus de manifestations indésirables ont été signalées chez les patients recevant l'association TPA + enzalutamide par rapport à l'association TPA + placebo, la qualité de vie liée à la santé rapportée par les patients était similaire dans les deux groupes¹⁰.

Lors de l'analyse finale, le suivi médian était de 48 mois. À la date limite de collecte des données, 31 % des patients du groupe sous enzalutamide et 38 % du groupe placebo étaient décédés. Dans le groupe sous enzalutamide, 19 % des décès étaient attribuables au cancer de la prostate et 12 %, à d'autres causes. Dans le groupe placebo, 29 % étaient attribuables au cancer de la prostate et 9 %, à d'autres causes. La SG médiane était de 67 mois (IC à 95 % : 64 à non atteinte) dans le groupe sous enzalutamide et de 56,3 mois (IC à 95 % : 54,4–63,0) dans le groupe placebo. On a observé un risque 27 % plus faible de décès avec l'association enzalutamide + TPA qu'avec l'association placebo + TPA (RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,61–0,89; $p = 0,001$)¹¹.

Darolutamide

Le darolutamide est un inhibiteur des récepteurs des androgènes de deuxième génération qui se lie au domaine de liaison du ligand du RA. Cet agent a été évalué en association avec un TPA standard chez des patients atteints de CPRCnm courant un risque élevé de progression (TDAPS $\leq$ 10 mois)⁷. La SSM médiane était de 40,4 mois avec le darolutamide et de 18,4 mois avec le placebo (RRI pour les métastases ou le décès : 0,41; IC à 95 % : 0,34–0,50; $p < 0,001$). Les critères d'évaluation secondaires analysés, notamment la SSP (locale et distante), le délai avant la progression mesurée par le taux d'APS et le délai avant le traitement subséquent, ont tous montré une amélioration significative sur le plan statistique⁷. Même si plus de manifestations indésirables ont été signalées chez les patients recevant l'association TPA + darolutamide par rapport à l'association TPA + placebo, la qualité de vie liée à la santé rapportée par les patients était similaire dans les deux groupes⁷.

L'analyse finale a été réalisée une fois qu'on a recensé 254 décès (15,5 % dans le groupe sous darolutamide et 19,1 % dans le groupe placebo). Le darolutamide a entraîné une réduction significative sur le plan statistique de 31 % du risque de décès. Après un suivi médian de 29 mois, le

taux médian de survie après trois ans était de 83 % dans le groupe sous darolutamide et de 77 % dans le groupe placebo (RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,53-0,88; $p = 0,003$). Le bienfait lié à la survie a été observé malgré que plus de la moitié des patients du groupe placebo ont reçu un traitement subséquent par darolutamide¹².

L'apalutamide, l'enzalutamide et le darolutamide ont été homologués par Santé Canada pour le traitement du CPRCnm à risque élevé.

Traitement du CPRCm

Étant donné que le CPRCm est généralement associé à un risque élevé de morbidité et de mortalité liée au cancer, il faut envisager chez les patients dont le CPRCm a été décelé par imagerie classique de recourir à un traitement par voie générale ayant montré des bienfaits sur le plan de la survie. Les patients atteints de CPRCm devraient idéalement recevoir des soins multidisciplinaires afin de maximiser la survie et la qualité de vie. Comme les traitements dans le cas d'un cancer de stade avancé demeurent non curatifs, les patients atteints de cancer de la prostate de stade avancé doivent être invités à participer à des essais cliniques.

I. Options thérapeutiques ciblant la signalisation des RA

Des essais cliniques de phase III ont évalué le rôle de l'acétate d'abiratéron et de l'enzalutamide chez des patients atteints de CPRC n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et d'autres ayant déjà reçu une chimiothérapie.

Acétate d'abiratéron

L'acétate d'abiratéron est un inhibiteur puissant et irréversible du CYP17, une enzyme cruciale dans la biosynthèse des androgènes.

Chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie : On recommande l'acétate d'abiratéron à 1000 mg/jour et la prednisone à 5 mg deux fois par jour comme traitement de première intention du CPRCm asymptomatique ou minimalement symptomatique (niveau 1, forte recommandation).

Chez les patients asymptomatiques ou minimalement symptomatiques (cas définis comme des douleurs soulagées par la prise d'acétaminophène ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien) sans métastases viscérales, l'acétate d'abiratéron a amélioré la SSP radiographique de manière significative (16,5 vs 8,3 mois) (RRI : 0,53; IC à 95 % : 0,45-0,62; $p < 0,001$) et a entraîné une amélioration statistiquement significative (4,4 mois) de la SG (RRI : 0,81; $p = 0,0033$)^{13,14}. L'abiratéron a également prolongé de manière significative le délai avant la progression des douleurs, avant l'instauration de la chimiothérapie, avant l'instauration du traitement par opioïdes et avant la détérioration de l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative

Énoncés du guide de pratique concernant le CPRCnm

1. **Le TPA doit être poursuivi pendant tout l'état clinique du CPRCnm. Il faut interrompre le traitement par antiandrogènes de première génération (p. ex. bicalutamide, flutamide) chez les patients qui reçoivent ces agents (niveau 3, forte recommandation).**
2. **Les hommes atteints d'un CPRCnm à risque élevé, défini par un TDAPS < 10 mois, avec une espérance de vie de plus de cinq ans doivent se voir offrir un traitement par apalutamide, enzalutamide ou darolutamide (niveau 1, forte recommandation).**
3. **Chez les hommes atteints d'un CPRCnm à risque élevé à qui les traitements approuvés ne conviennent pas ou qui refusent ces traitements, on peut recourir à une période d'observation ou à des antiandrogènes de première génération (niveau 3, faible recommandation).**
4. **Chez les hommes atteints d'un CPRCnm non considéré à risque élevé, on peut recourir à une période d'observation ou à des traitements hormonaux secondaires (niveau 3, faible recommandation).**
5. **Les patients atteints de CPRCnm qui ne reçoivent pas de traitement doivent être suivis de façon régulière au moyen d'épreuves d'imagerie tous les 6 à 12 mois, selon leur TDAPS (niveau 3, faible recommandation).**

Oncology Group).

Chez les patients ayant reçu un traitement par docetaxel : L'acétate d'abiratéron à raison de 1000 mg par jour plus prednisone à 5 mg deux fois par jour est recommandé chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel (niveau 1, forte recommandation).

Chez les patients déjà traités par docetaxel, l'association abiratéron + prednisone a significativement prolongé la SG médiane de 4,6 mois comparativement à l'association placebo + prednisone (15,8 vs 11,2 mois; RRI : 0,74; $p = 0,0001$) chez les patients atteints de CPRCm dont la maladie a progressé après un traitement par docetaxel. De plus, tous les critères d'évaluation secondaires étayaient la supériorité de l'abiratéron par rapport au placebo : délai médian avant la progression du taux d'APS (8,5 vs 6,6 mois; RRI : 0,63; $p < 0,0001$), SSP radiographique

(5,6 vs 3,6 mois; RRI : 0,66; $p < 0,0001$), taux de réponse mesuré par l'APS confirmé, défini comme une réduction ≥ 50 % du taux d'APS par rapport au taux initial mesuré avant le traitement (29 % vs 5,5 %; $p < 0,0001$) et réponse objective selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (14,8 % vs 3,3 %; $p < 0,0001$)¹⁵.

Enzalutamide

L'enzalutamide est un puissant inhibiteur de la voie de signalisation des androgènes à cibles multiples.

Chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie : On recommande l'enzalutamide à 160 mg/jour comme traitement de première intention pour le CPRCm asymptomatique ou minimalement symptomatique (niveau 1, forte recommandation).

Chez les patients asymptomatiques ou minimalement asymptomatiques (cas définis comme des douleurs soulagées par la prise d'acétaminophène ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien), l'enzalutamide a réduit le risque de progression radiographique ou de décès de 81 % (RRI : 0,19; IC à 95 % : 0,15–0,23; $p < 0,001$) et le risque de décès de 29 % (RRI : 0,71; IC à 95 % : 0,60–0,84; $p < 0,001$) comparativement au placebo. Le bienfait de l'enzalutamide a été montré pour tous les critères d'évaluation secondaires, y compris le délai avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique, le délai avant la première complication musculosquelettique (CMS), la meilleure réponse globale des tissus mous (59 % vs 5 %; $p < 0,001$), le délai avant la progression mesurée par le taux d'APS (RRI : 0,17; $p < 0,001$) et l'obtention d'une réduction ≥ 50 % du taux d'APS (78 % vs 4 %; $p < 0,001$). L'enzalutamide a également retardé de manière significative le délai avant la progression des douleurs, le délai avant l'instauration du traitement par opioïde et le délai avant la détérioration de l'indice fonctionnel ECOG^{16,17}.

Chez les patients ayant reçu un traitement par docetaxel : L'enzalutamide à 160 mg par jour est recommandé dans les cas de progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel (niveau 1, forte recommandation).

Un essai a comparé l'enzalutamide et le placebo chez des patients ayant déjà été traités par docetaxel. L'étude a montré un avantage significatif quant à la SG, soit 4,8 mois (18,4 vs 13,6 mois; RRI : 0,62; $p < 0,0001$) et quant à tous les critères d'évaluation secondaires, y compris le taux de réponse confirmé mesuré par l'APS (54 % vs 2 %; $p < 0,001$), le taux de réponse des tissus mous (29 % vs 4 %; $p < 0,001$), le délai avant la progression selon le taux d'APS (8,3 vs 3,0 mois; RRI : 0,25; $p < 0,001$), la SSP radiographique (8,3 vs 2,9 mois; RRI : 0,40; $p < 0,001$) et le délai avant la première CMS (16,7 vs 13,3 mois; RRI : 0,69; $p < 0,001$)¹⁸.

REMARQUE : Les études menées chez les patients jamais traités par chimiothérapie n'incluaient pas de sujets ayant

des symptômes modérés ou graves; cela dit, l'abiratéronne et l'enzalutamide sont des options thérapeutiques potentielles chez les patients à qui la chimiothérapie ne convient pas ou qui refusent la chimiothérapie (*opinion d'experts*).

II. Chimiothérapie

Chimiothérapie par voie générale de première intention

Docetaxel

On recommande le docetaxel à 75 mg/m² par voie intraveineuse (i.v.) toutes les trois semaines avec 5 mg de prednisone par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de CPRCm (niveau 1, forte recommandation).

Dans l'étude TAX-327, on a réparti au hasard 1006 patients dans les trois groupes de traitement suivants : 1) docetaxel à 75 mg/m² i.v. toutes les trois semaines; 2) docetaxel à 30 mg/m² par semaine pendant cinq ou six semaines; ou 3) groupe témoin traité par mitoxantrone¹⁹. L'étude a rapporté une amélioration de la survie avec le docetaxel (administré aux trois semaines) comparativement au groupe recevant l'association mitoxantrone-prednisone (survie médiane : 18,9 vs 16,5 mois; RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,62–0,94; valeur p bilatérale = 0,009). Aucun avantage quant à la SG n'a été observé avec le docetaxel administré chaque semaine (RRI : 0,91; IC à 95 % : 0,75–1,11; valeur p bilatérale = 0,36). Fait important, un plus grand nombre de patients traités par docetaxel (toutes les trois semaines) ont obtenu un soulagement de la douleur comparativement aux patients traités par mitoxantrone (35 % vs 22 %; $p = 0,01$). La réponse ayant trait à la qualité de vie, définie comme une amélioration soutenue de 16 points ou plus par rapport au départ lors de deux mesures consécutives, était plus élevée dans le groupe recevant le docetaxel toutes les trois semaines (22 % vs 13 %; $p = 0,009$) ou chaque semaine (23 % vs 13 %; $p = 0,005$) comparativement au groupe sous mitoxantrone. Le taux de réponse mesurée par l'APS était également significativement plus élevé sur le plan statistique dans les groupes recevant le docetaxel comparativement au groupe sous mitoxantrone¹⁹. Même si les patients ont reçu jusqu'à 10 cycles de traitement si aucune progression de la maladie ni aucun effet toxique inacceptable n'étaient notés, la durée du traitement doit être basée sur une évaluation des bienfaits et des effets toxiques. Un taux croissant d'APS ne doit **pas** à lui seul servir de critère pour déterminer la progression de la maladie; l'évaluation de la réponse doit inclure des critères cliniques et radiographiques.

Les autres traitements qui n'ont pas produit d'amélioration de la SG, mais peuvent amener une maîtrise de la maladie, la palliation et une amélioration de la qualité de vie incluent l'association de docetaxel administré chaque semaine et de prednisone, et l'association de mitoxantrone et de prednisone (niveau 2, faible recommandation).

Il faut discuter avec le patient du moment idéal pour instaurer le traitement par docetaxel dans les cas où sont présents des signes de métastases, mais où il n'y a aucun symptôme; le traitement doit être individualisé en fonction de l'état clinique et de la préférence du patient (niveau 3, faible recommandation).

Les patients qui ne répondent pas au TPA de première intention ou dont la maladie progresse sur les plans clinique ou radiologique, mais sans hausse significative de l'APS peuvent présenter une différenciation neuroendocrine. Il faut envisager une biopsie des lésions accessibles afin de repérer ces patients; ils devront alors être traités par chimiothérapie d'association, par exemple le schéma cisplatine-étoposide ou le schéma carboplatine-étoposide (niveau 3, faible recommandation).

Chimiothérapie par voie générale de deuxième intention

Cabazitaxel

Le cabazitaxel est recommandé chez les patients atteints de CPRCm dont la maladie progresse pendant ou après un traitement par docetaxel (niveau 1, forte recommandation).

Une étude de phase III comparant le cabazitaxel au mitoxantrone chez des patients ayant déjà été traités par docetaxel a montré un avantage statistiquement significatif sur le plan de la survie²⁰. Cet essai contrôlé par placebo et à répartition aléatoire a recruté 755 patients atteints de CPRC et prétraités par docetaxel. La SG était le principal critère d'évaluation de l'étude. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir de la prednisone à 10 mg/jour avec du mitoxantrone à raison de 12 mg/m² ou du cabazitaxel à raison de 25 mg/m² trois fois par semaine. Un avantage sur le plan de la survie a été observé en faveur du groupe sous cabazitaxel, avec une survie médiane de 15,1 mois comparativement à 12,7 mois dans le groupe sous mitoxantrone (RRI : 0,70; IC à 95 % : 0,59-0,83; $p < 0,0001$)²⁰.

Une récente étude de phase III comparant le cabazitaxel à raison de 25 mg/m² ou de 20 mg/m² a montré la non-infériorité du cabazitaxel à 20 mg/m², avec un taux inférieur de manifestations indésirables. Il est à noter que dans l'analyse par sous-groupes des patients ayant reçu du docetaxel et de l'abiratéron ou de l'enzalutamide, les résultats semblaient en faveur d'une dose plus élevée de cabazitaxel²¹.

Autres options

Chez les patients qui ont bien répondu au traitement de première intention par docetaxel, un nouveau traitement par docetaxel peut être envisagé (opinion d'experts, faible recommandation)^{22,23}.

On n'a montré aucun avantage sur le plan de la survie avec le mitoxantrone, mais cet agent peut prodiguer un

soulagement des symptômes. Le mitoxantrone peut être envisagé parmi les options thérapeutiques en première ou deuxième intention chez les patients atteints de CPRCm symptomatique (opinion d'experts, faible recommandation).

III. Traitement par radioligand

Radium 223

On recommande le radium 223 pour le traitement des patients atteints de CPRCm avec atteinte osseuse symptomatique dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de taxanes ou à qui une chimiothérapie ne convient pas, en l'absence de métastases viscérales (niveau 1, forte recommandation).

Le radium 223 (auparavant connu sous la marque Alpharadin) est un agent administré par voie intraveineuse qui émet des particules alpha et imite l'effet du calcium, ciblant de préférence les métastases osseuses. Dans une étude de phase III à répartition aléatoire, le radium 223 administré toutes les quatre semaines pendant six cycles a été comparé à un placebo²⁰. Le radium 223 a entraîné une amélioration significative de la SG et une atténuation significative des CMS symptomatiques. La SG a été plus longue de 3,6 mois (RRI : 0,7; $p < 0,0001$) et l'apparition des CMS symptomatiques a été retardée de 5,8 mois ($p < 0,0001$). L'étude a inclus des patients ayant des métastases osseuses symptomatiques et qui avaient suivi un traitement par docetaxel ou à qui ce traitement par docetaxel ne convenait pas²⁴. Les patients ayant des métastases de plus de 3 cm au niveau des viscères ou des ganglions lymphatiques étaient exclus de l'étude. Les mesures des taux d'APS pendant un traitement par radium 223 ne peuvent être une indication des bienfaits reçus ou non par les patients. Étant donné le mode d'action de l'agent, la phosphatase alcaline semble être un meilleur marqueur d'activité. Une étude de phase III portant sur le traitement de première intention du CPRCm et comparant le radium 223 en association avec l'abiratéron et la prednisone à l'association abiratéron + prednisone seule n'a montré aucun avantage et a observé un risque accru de fractures²⁵.

Le radium 223 ne doit pas être associé à l'abiratéron, et un agent ciblant les os (denosumab ou acide zolédronique) doit toujours être utilisé en concomitance avec le radium 223 (niveau 1, forte recommandation).

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (vipivotide tétraxétan marqué au lutécium 177)

On recommande un traitement de tout au plus six cycles par le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (vipivotide tétraxétan marqué au lutécium 177) chez les patients atteints de CPRCm et de métastases exprimant le PSMA et dont la maladie a progressé pendant au moins une chimiothérapie antérieure

par taxanes et un inhibiteur des récepteurs des androgènes (ARAT) (niveau 1, forte recommandation).

Chez la majorité des patients atteints de CPRCm, les lésions métastatiques sont avides de PSMA. Le ^{177}Lu -PSMA-617 libère des particules bêta de manière sélective vers les cellules exprimant le PSMA et leur micro-environnement immédiat.

L'étude TheraP, un essai de phase 2 à répartition aléatoire, incluait des patients atteints de CPRCm dont la maladie avait progressé sous docetaxel et pour qui le cabazitaxel représentait l'intention de traitement suivante. Les patients ont été randomisés pour recevoir le cabazitaxel ou le ^{177}Lu -PSMA-617. Une épreuve d'imagerie planaire et une tomographie par émission monophotonique ont été réalisées pour évaluer la distribution de la dose dans les cellules cibles et les structures adjacentes. Une proportion significativement plus élevée de patients (66 % vs 37 %) dans le groupe sous Lu-PSMA-617 présentait une réduction d'au moins 50 % du taux d'APS par rapport au départ. Des manifestations indésirables de grade 3-4 ont été notées chez 33 % vs 53 % des patients du groupe recevant l'agent radiopharmaceutique et du groupe sous cabazitaxel, respectivement²⁶. Des manifestations indésirables de grade 3-4 sont survenues à une fréquence moindre dans le groupe traité par ^{177}Lu -PSMA-617 (33 % des patients vs 53 % des patients du groupe cabazitaxel).

Dans un essai contrôlé international de phase 3 avec répartition aléatoire (étude VISION), des hommes atteints de CPRCm PSMA positif ayant déjà été traités par au moins un ARAT et un ou deux schémas à base de taxanes ont été répartis de manière aléatoire dans un rapport 2:1 pour recevoir soit du ^{177}Lu -PSMA-617 sur un maximum de six cycles plus le traitement de référence (TdR) autorisé par le protocole, soit le traitement de référence seul. Par rapport au traitement de référence seul, l'association vipivotide tétraxétan marqué au ^{177}Lu + TdR a été liée aux bienfaits cliniques suivants : la SG médiane a été quatre mois plus longue (15,3 mois vs 11,3 mois avec le TdR seul) et le risque de décès a été réduit de 38 % (RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,52-0,74; $p < 0,001$). La SSP radiographique a été 5,3 mois plus longue (8,7 vs 3,4 mois) et le risque de progression de la maladie a été réduit de 60 % (RRI : 0,40; IC à 99,2 % : 0,29-0,57; $p < 0,001$). Le délai médian avant la première complication musculosquelettique (CMS) symptomatique ou le décès a été 4,7 mois plus long et le risque de première CMS ou de décès a diminué de 50 % (RRI : 0,50; IC à 95 % : 0,40-0,62; $p < 0,001$). La détérioration de la QdVS a été retardée, telle que mesurée par l'échelle FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate), l'échelle BPI-SF (Brief Pain Inventory Short-Form) (pire intensité de la douleur) et la détérioration du score EQ-5D-5L à 3,5, 3,0 et 0,5 mois, respectivement. Le schéma de traitement de référence comprenait un TPA standard, des bisphos-

phonates, des inhibiteurs de la voie des RA, le denosumab, des inhibiteurs de la 5 α réductase, des glucocorticoïdes et des œstrogènes. L'effet du traitement était semblable dans tous les sous-groupes. On a noté une myélosuppression chez 47,4 % (grade 3-5 chez 23,4 %) des patients du groupe sous Lu-PSMA-617. Les autres manifestations indésirables préoccupantes comprenaient la fatigue, la xérostomie en raison de l'expression de PSMA dans les glandes salivaires, et les nausées et vomissements²⁷.

IV. Patients avec mutations des gènes de la voie de réparation par recombinaison homologue (RRH)

Olaparib

L'olaparib à 300 mg 2 f.p.j. est recommandé chez les patients atteints de CPRCm et porteurs de mutations des gènes RRH dont la maladie a progressé pendant un traitement antérieur par inhibiteur du récepteur des androgènes (niveau 1, forte recommandation).

Les mutations des gènes RRH surviennent chez environ 20 à 30 % des cas de cancer de la prostate métastatique, le gène le plus souvent altéré étant le *BRCA2*. En présence d'une voie RRH déficiente, un cancer pourra répondre à une inhibition de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) sous forme de synergie létale. Un essai de phase III avec répartition aléatoire (essai PROfound) a comparé un inhibiteur de la PARP, l'olaparib, à raison de 300 mg 2 f.p.j., avec le traitement choisi par le médecin (enzalutamide ou abiratérone) chez des patients atteints de CPRCm avec mutations des gènes RRH. Les patients porteurs de mutations des gènes RRH et dont la maladie avait progressé pendant un traitement antérieur par enzalutamide et/ou abiratérone avec ou sans exposition antérieure à un taxane (docetaxel, cabazitaxel) étaient admissibles à l'étude. Le principal critère d'évaluation était la SSP radiographique chez les patients avec mutations des gènes *BRCA1/2* ou *ATM*. Les résultats favorisaient l'olaparib (7,39 vs 3,44 mois [RRI : 0,34; IC à 95 % : 0,25-0,47; $p < 0,001$]). Les résultats finaux concernant la SG ont aussi fait ressortir une amélioration significative chez les hommes porteurs de mutations des gènes *BRCA1/2* ou *ATM*, la SG médiane étant de 19,1 vs 14,7 mois (RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,50-0,97; $p = 0,02$). Il est à noter que parmi les patients ayant reçu le traitement choisi par le médecin (enzalutamide ou abiratérone) dont la maladie avait progressé, 67 % sont passés au traitement par olaparib. L'ajustement pour tenir compte de la permutation donne un RRI de 0,42 (IC à 95 % : 0,19-0,91). Parmi les autres importants critères d'évaluation secondaires, notons des améliorations significatives des taux de réponse mesurable de 33,3 % vs 2,3 % (rapport des cotes [RC] de 20,86; IC à 95 % : 4,18-379,18; $p < 0,001$) et un intervalle plus long avant la progression de la douleur (RRI

: 0,44; IC à 95 % : 0,22-0,91; $p = 0,0192$). Les manifestations indésirables étaient plus fréquentes dans le groupe sous olaparib (anémie, fatigue, nausées, diarrhée), mais les patients de ce groupe ont rapporté une amélioration de leur qualité de vie liée à la santé.

Santé Canada a approuvé l'utilisation de l'olaparib chez les patients porteurs d'une mutation germinale et/ou somatique délétère ou présumée délétère d'un gène *BRCA1/2* ou *ATM* et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par NAH (abiratérone, enzalutamide, apalutamide, darolutamide). La Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé l'olaparib pour le traitement des cas de cancer de la prostate porteurs de mutations touchant un plus large spectre de gènes (11 gènes de plus) qui interviennent directement ou indirectement dans la RRH (*BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* et *RAD54L*) et qui formaient une autre cohorte de l'étude PROfound. L'agence de réglementation européenne a approuvé l'olaparib uniquement dans les cas porteurs de mutations des gènes *BRCA1/2*. D'autres études sont requises pour définir les critères optimaux de sélection en fonction des biomarqueurs afin de sélectionner les patients atteints de CPRCm pouvant bénéficier le plus d'un traitement par inhibiteur de la PARP, ainsi que la place de cet agent dans une séquence thérapeutique comportant une chimiothérapie par taxanes.

V. Agents de soutien de la santé des os

Denosumab et acide zolédronique

Chez les hommes atteints de CPRC avec métastases osseuses, on recommande un traitement par denosumab (120 mg par voie sous-cutanée [s.c.]) ou par acide zolédronique (4 mg par voie i.v.) toutes les quatre semaines pour prévenir les CMS liés au cancer, y compris les fractures pathologiques, la compression de la moelle épinière, une intervention chirurgicale ou une radiothérapie ciblant les os (niveau 1, forte recommandation).

Il a été montré que la perte de tissu osseux associée au TPA augmentait le risque de fracture²⁸⁻³². De plus, environ 90 % des patients atteints de CPRCm auront des métastases osseuses qui entraîneront une perte d'intégrité locale du tissu osseux. Les patients courent un risque considérable de CMS, incluant des fractures pathologiques, des douleurs osseuses incapacitantes nécessitant une radiothérapie palliative et une compression de la moelle épinière. La qualité de vie est affectée par ces complications.

L'acide zolédronique est un bisphosphonate azoté de troisième génération. Les bisphosphonates autres que l'acide zolédronique ne sont pas efficaces dans la prévention des

CMS liées au cancer. Dans une étude contrôlée par placebo portant sur l'acide zolédronique, moins d'hommes recevant l'acide zolédronique ont présenté des CMS (38 % vs 49 %; $p = 0,02$)³¹. L'acide zolédronique a aussi augmenté le délai médian avant l'apparition de la première CMS (488 jours vs 321 jours; $p = 0,01$). On a noté une réduction globale de 36 % du taux de CMS chez les patients traités³³. **Le traitement par acide zolédronique ne doit pas être utilisé chez les hommes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min au départ.**

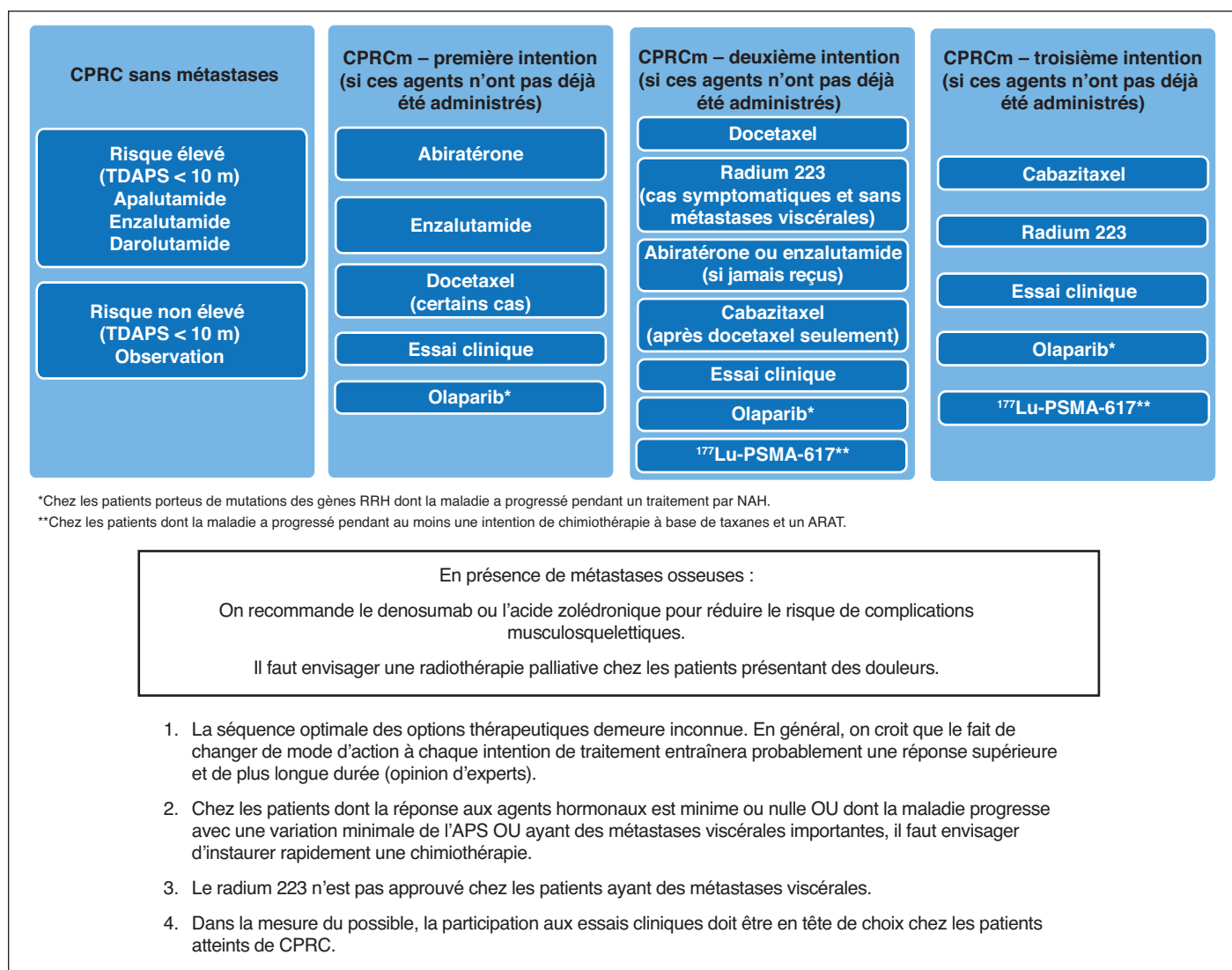
Le denosumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé agissant contre le ligand du RANK. Il s'est révélé efficace dans la prévention de la perte de tissu osseux et des nouvelles fractures vertébrales attribuables au TPA³². En présence de CPRCm, le denosumab (120 mg par voie s.c. toutes les quatre semaines), comparativement à l'acide zolédronique (4 mg par voie i.v. toutes les quatre semaines) a produit une prolongation significative du délai avant l'apparition de la première CMS (20,7 vs 17,1 mois; $p < 0,001$ pour la non-infériorité; $p = 0,008$ pour la supériorité); les résultats concernant la SG et la SSP n'étaient pas différents pour les deux agents³⁴.

Aucune modification de la dose n'est requise pour tenir compte de la fonction rénale dans le cas du denosumab; cela dit, le risque d'hypocalcémie étant accru, il est recommandé de surveiller les taux de calcium et de prescrire des suppléments (calcium et vitamine D) pendant le traitement par denosumab et par acide zolédronique. Le denosumab n'a cependant pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min).

Une bonne hygiène buccale, un examen dentaire de base chez les patients à risque élevé et l'évitement d'interventions dentaires invasives pendant le traitement sont recommandés afin de réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) chez les patients recevant des traitements ciblant les os (opinion d'experts). L'acide zolédronique et le denosumab ont été utilisés en association avec tous les agents employés à l'heure actuelle dans le traitement du CPRCm. Jusqu'à présent, aucune préoccupation additionnelle n'a été rapportée sur le plan de l'innocuité.

La durée optimale du traitement par acide zolédronique ou par denosumab chez les hommes atteints de CPRC avec métastases osseuses reste à définir. Le risque d'ONM semble lié à la durée du traitement ciblant les os, c'est pourquoi il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ces agents sur plus de deux ans (niveau 3, faible recommandation).

Le denosumab et l'acide zolédronique ne sont pas approuvés et ne sont pas indiqués pour la prévention des CMS dans le traitement du cancer de la prostate métastatique et sensible à la castration ni dans la prévention des métastases osseuses.



*Chez les patients porteurs de mutations des gènes RRH dont la maladie a progressé pendant un traitement par NAH.

**Chez les patients dont la maladie a progressé pendant au moins une intention de chimiothérapie à base de taxanes et un ARAT.

Figure 1. Prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC). ARAT : inhibiteur des récepteurs des androgènes; CPRCm : CPRC métastatique; m : mois; NAH : nouvel agent hormonal; RRH : réparation par recombinaison homologe; TDAPS : temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique.

VI. Autres soins de soutien

Traitement par corticostéroïdes par voie générale

Une corticothérapie par prednisone à faible dose ou par dexaméthasone peut également entraîner une amélioration des taux d'APS et/ou avoir des effets palliatifs chez jusqu'à 30 % des patients présentant ou non des symptômes. Les stéroïdes peuvent aussi exercer un effet antinéoplasique sur la tumeur de la prostate (*niveau 3, faible recommandation*)³⁵.

Radiothérapie palliative

Les métastases osseuses associées au cancer de la prostate sont souvent radiosensibles, et la plupart des hommes

obtiendront un soulagement partiel ou complet de la douleur avec une radiothérapie externe dirigée vers une lésion précise³⁶. Des études ont montré qu'une fraction unique de radiothérapie palliative standard est aussi efficace que cinq fractions ou plus dans l'obtention d'un effet palliatif. Néanmoins, plus de patients auront besoin d'une répétition du traitement en raison d'une réapparition de la douleur après une fraction unique de radiothérapie. La radiothérapie stéréotaxique corporelle (RSC) est une forme plus précise et peut-être plus efficace de palliation prodiguée en un maximum de cinq séances de traitement et peut également être envisagée, particulièrement en présence de cancer oligométastatique où une radiothérapie à forte dose fait actuellement l'objet d'études en vue de déterminer si elle améliore les issues du cancer.

Résumé

Les agents approuvés par Santé Canada qui ont amené des améliorations de la survie en présence de CPRCm incluent maintenant l'abiraterone, l'enzalutamide, le docetaxel, le cabazitaxel, le radium 223, l'olaparib et le vipivotide tétraxétan marqué au ^{177}Lu . Les agents approuvés par Santé Canada qui ont amené une prolongation du délai d'apparition des métastases en présence de CPRCnm à risque élevé incluent l'apalutamide, l'enzalutamide et le darolutamide. Les agents ciblant les os et la radiothérapie palliative continuent de jouer un rôle important dans la prise en charge globale du CPRCm. Étant donné la complexité, la variété et l'importance de l'optimisation du traitement par ces agents, une démarche multidisciplinaire est fortement recommandée.

La compression de la moelle épinière par une tumeur est une situation d'urgence nécessitant un diagnostic immédiat par IRM dès qu'on en soupçonne la présence. Les options de traitement comprennent la chirurgie de réduction tumorale + radiothérapie, une vertébrectomie avec stabilisation et radiothérapie, ou une radiothérapie + stéroïdes (niveau 1, forte recommandation).

Conclusions

Les percées dans le traitement du CPRC ont amené une amélioration de la survie et de la qualité de vie, mais la majorité, voire la totalité des patients finissent par succomber à la maladie, et de meilleurs traitements sont requis. Plusieurs nouveaux agents font l'objet d'études portant sur les différents états cliniques du CPRC, et le nombre d'options thérapeutiques augmentera probablement dans un avenir rapproché. Comme le CPRC demeure une maladie incurable qui mène inévitablement au décès, il est toujours d'une importance capitale d'inscrire ces patients dans des essais cliniques.

La figure 1 présente un résumé des traitements recommandés pour le CPRC.

Conflits d'intérêts : Le Dr Saad a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Knight, Myovant, Novartis, Pfizer, Sanofi et Tolmar et a reçu une rémunération/des honoraires de ces sociétés; et il a participé à des essais cliniques appuyés par Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Novartis, Pfizer et Sanofi. Le Dr Aprikian a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Astellas et Bayer; et il a reçu des subventions d'Abbvie, Astellas, Bayer, Sanofi et TerSera. Le Dr Finelli a été membre de conseils consultatifs pour le compte

d'Abbvie, Astellas, Bayer, Janssen, Ipsen, Sanofi et TerSera; et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Bayer et Janssen. Le Dr Fleshner a reçu des honoraires, une rémunération pour participation à des conseils consultatifs et au Bureau des conférenciers de la part d'Abbvie, Astellas, Janssen, Merck et Sanofi; il a reçu des subventions de recherche (versées à l'établissement) de la part d'Astellas, Bayer et Janssen; il détient des parts dans Verity; il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Bayer et Janssen; et il est médecin-chef chez Point Biopharma. Le Dr Gleave a agi à titre de consultant pour Abbvie, Amgen, Astellas, Bayer, GDx, Janssen, MDX, Pfizer et Sanofi et a reçu des honoraires/subventions de ces mêmes sociétés; et il est fondateur d'OncoGenex, avec laquelle il détient un brevet. Le Dr Kapoor a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Merck, Novartis, TerSera, Tolmar et Sanofi; il a reçu des subventions/honoraires d'Amgen, Novartis et Pfizer; et il a participé à des essais cliniques appuyés par Amgen, BMS, CCTG, Merck, Novartis et Pfizer. Le Dr Niazi a été membre de conseils consultatifs pour le compte du GURC et de Janssen; il a reçu des subventions et des honoraires d'Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Knight, Sanofi et TerSera; il détient des placements dans Knight; et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Sanofi et TerSera. Le Dr North a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas; il a reçu des honoraires d'AstraZeneca, Astellas, Janssen, Merck, Roche et Sanofi; et il a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, Merck, Roche et Sanofi. Le Dr Pouliot a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Merck, Novartis, TerSera et Tolmar et a reçu une rémunération ou des subventions de ces mêmes sociétés; il détient des placements dans Allogene Therapeutics; et il a participé à des essais cliniques appuyés par le CUOG et Cancer du rein Canada. Le Dr Rendon a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ferring, Janssen, Pfizer, Roche, Sanofi et Tolmar; il a été membre du Bureau des conférenciers et a reçu des honoraires de ces mêmes sociétés; il a reçu des honoraires ou des subventions d'Abbvie, Astellas, Bayer, Ferring, Janssen, Sanofi, TerSera et Tolmar; il détient des placements dans Myovant; et il a participé à des essais cliniques appuyés par AbbVie, Astellas, Bavarian Nordic, Bayer, Ferring, Janssen, Myovant et Sanofi. Le Dr Shayegan a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Astellas, Bayer, Ferring, Janssen, Knight, Merck, Pfizer et TerSera; et il a participé à des essais cliniques appuyés par Ipsen, Janssen, Merck, Myovant et Pfizer. Le Dre Sridhar a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Immunomedex, Janssen, Merck, Pfizer, Roche et Seagen. Le Dr So a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Astellas, Bayer, Janssen, Merck et TerSera. Le Dr Usmani a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Amgen, Astellas et Bayer; et il a reçu des subventions de recherche de Best Medical et Concure Oncology Canada. Le Dr Vigneault a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Bayer, Ferring et Sanofi. Le Dr Chi a reçu des honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Point Biopharma, Roche et Sanofi; et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Point Biopharma, Roche et Sanofi.

Avant d'être publié, ce guide de pratique a été passé en revue par le Comité des guides de pratique de l'AUC, les membres à titre particulier de l'AUC, le Comité de rédaction du JAUC et le Conseil d'administration de l'AUC. Les modifications apportées en 2022 ont été approuvées par le Comité des guides de pratique de l'AUC.

Références

1. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, 3rd, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:440-8. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-1146-03>
2. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4487>
3. Smith MR, Kabbani F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-25. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529>

4. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A phase 3 trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-33. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.06.037>
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al; SPARTAN Investigators. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>
6. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536>
7. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al; ARAMIS Investigators. Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019 Feb 14. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671>
8. Saad F, Cella D, Basch E, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: An analysis of the SPARTAN randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1404-16. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30456-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30456-X)
9. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2020. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.011>
10. Tombal B, Saad F, Penson D, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): A multicenter, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Feb 12. [Epub ahead of print]. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30898-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2)
11. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al; PROSPER Investigators. Enzalutamide and survival in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2197-2206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2003892>
12. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al; ARAMIS Investigators. Non-metastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383:1040-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001342>
13. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096>
14. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone vs. placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7)
15. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>
17. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71: 151-4. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032>
18. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
20. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X)
21. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase 3 study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in post-docetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198-3206. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1076>
22. Jankovic B, Beardsley E, Chi KN. Rechallenge with docetaxel as second-line chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) after previous docetaxel: A population-based analysis [abstract #196]. 2008 ASCO Genitourinary Symposium; 2008.
23. Eymard J, Oudard S, Gravis G, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: A retrospective, multicentre study. *BJU Int* 2010;106:974-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09296.x>
24. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>
25. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Feb 6. [Epub ahead of print]. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30860-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30860-X)
26. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 vs. cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomized, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397:797-804. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3)
27. Sartor O, Bono J, de, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091-11-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
28. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: Recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004;100:892. <http://dx.doi.org/10.1002/cnrc.20056>
29. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-64. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041943>
30. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948-55. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010845>
31. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-12. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000063820.94994.95>
32. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>
33. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djh141>
34. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab vs. zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
35. Stortie JA, Buckner JC, Wiseman GA, et al. Prostate-specific antigen levels and clinical response to low-dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995;76:96-100. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19950701\)76:1<96::AID-CNCR2820760114>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950701)76:1<96::AID-CNCR2820760114>3.0.CO;2-E)
36. Loblaw DA, Mitera G, Ford M, et al. A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:312-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.014>

Correspondence: Dr Fred Saad, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada; fredsaad@videotron.ca

Sommaire du guide de pratique 2022 de l'AUC-CUOG sur le CPRC

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) inclut une grande variété d'états cliniques : de patients sans métastases ni symptômes ayant des taux d'antigène prostatique spécifique (APS) croissants en dépit d'un traitement par privation androgénique (TPA) à des patients porteurs de métastases et dont les symptômes provoqués par le cancer sont considérablement incapacitants.

Traitement par privation androgénique

Étant donné que les récepteurs des androgènes demeurent actifs chez la majorité des patients qui présentent un cancer résistant à la castration, il est recommandé de poursuivre le TPA pour le reste de la vie du patient (*forte recommandation*).

I. CPRC non métastatique avec taux croissants d'APS

1. Le TPA doit être poursuivi pendant tout l'état clinique du CPRCnm (*niveau 3, forte recommandation*). Il faut interrompre le traitement par antiandrogènes de première génération (p. ex. bicalutamide, flutamide) chez les patients qui reçoivent ces agents (*niveau 3, faible recommandation*).
2. Les hommes atteints d'un CPRCnm à risque élevé, défini par un TDAPS < 10 mois avec une espérance de vie de plus de cinq ans doivent se voir offrir un traitement par apalutamide ou enzalutamide (*niveau 1, forte recommandation*).
3. Chez les hommes atteints d'un CPRCnm à risque élevé à qui les traitements approuvés ne conviennent pas ou qui refusent ces traitements, on peut tenter une période d'observation ou des antiandrogènes de première génération (*niveau 3, faible recommandation*).
4. Chez les hommes atteints d'un CPRCnm non considéré à risque élevé, on peut tenter une période d'observation ou des traitements hormonaux secondaires (*niveau 3, faible recommandation*).
5. Les patients atteints de CPRCnm qui ne reçoivent pas de traitement doivent être suivis de façon régulière au moyen d'épreuves d'imagerie tous les 6 à 12 mois, selon leur temps de doublement de l'APS (TDAPS) (*niveau 3, faible recommandation*).

II. CPRC métastatique (CPRCm) jamais traité par chimiothérapie sans symptômes ou avec symptômes minimaux

1. On recommande l'acétate d'abiratéron à 1000 mg/jour et la prednisone à 5 mg deux fois par jour comme traitement de première intention (*niveau 1, forte recommandation*).
2. On recommande l'enzalutamide à 160 mg/jour comme traitement de première intention (*niveau 1, forte recommandation*).
3. On peut aussi offrir le docetaxel à 75 mg/m² toutes les trois semaines plus prednisone à 5 mg par voie orale deux fois par jour (*niveau 1, forte recommandation*). Il faut discuter avec le patient du moment idéal pour instaurer le traitement par docetaxel dans les cas où sont présents des signes de métastases, mais où il n'y a aucun symptôme; le traitement doit être individualisé en fonction de l'état clinique et de la préférence du patient.

III. CPRCm avec symptômes modérés ou graves

1. On recommande un traitement par docetaxel à 75 mg/m² toutes les 3 semaines avec prednisone à 5 mg par voie orale deux fois par jour (*niveau 1, forte recommandation*).
2. On recommande le radium 223 pour le traitement des patients atteints de CPRCm avec atteinte osseuse symptomatique dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de taxanes ou à qui une chimiothérapie ne convient pas, en l'absence de métastases viscérales (*niveau 1, forte recommandation*). Le radium 223 a prolongé la survie significativement et réduit les complications musculo-squelettiques symptomatiques chez les patients atteints de CPRCm symptomatique qui ont déjà été traités par chimiothérapie à base de docetaxel ou à qui il a été jugé que le docetaxel ne convenait pas.
3. On peut envisager un traitement par acétate d'abiratéron à 1000 mg/jour avec prednisone à 5 mg deux fois par jour ou enzalutamide à 160 mg/jour comme traitement de première intention chez les patients qui ne peuvent recevoir ou qui refusent un traitement par docetaxel (*opinion d'experts*).

IV. CPRCm qui progresse après une chimiothérapie à base de docetaxel

Options offrant un avantage sur le plan de la survie

1. Cabazitaxel (25 mg/m²) avec prednisone (5 mg/jour) (*niveau 1, forte recommandation*).
2. Radium 223 toutes les quatre semaines pendant six cycles (*niveau 1, forte recommandation*).
3. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (vipivotide tétraxétan marqué au lutécium 177) sur un maximum de six cycles chez les patients porteurs de métastases exprimant le PSMA et dont la maladie a progressé pendant au moins une chimiothérapie antérieure par taxanes et un ARAT (*niveau 1, forte recommandation*).
4. S'ils n'ont pas été administrés avant le traitement par docetaxel :
 - i. Acétate d'abiratéron (1000 mg par jour) plus prednisone (5 mg deux fois par jour) (*niveau 1, forte recommandation*)
 - ii. Enzalutamide (160 mg/jour) (*niveau 1, forte recommandation*)

Options associées à des bienfaits inconnus sur le plan de la survie

1. Il peut être raisonnable de répéter le traitement par docetaxel plus prednisone chez les patients qui ont déjà répondu favorablement au docetaxel (*opinion d'experts*).
2. On peut offrir un traitement par l'association mitoxantrone et prednisone pour un soulagement palliatif de la douleur (*opinion d'experts, faible recommandation*).

V. Patients atteints de CPRC avec métastases osseuses (avant ou après une chimiothérapie)

1. On recommande un traitement par denosumab (120 mg par voie sous-cutanée) ou acide zolédronique (4 mg par voie intraveineuse) toutes les quatre semaines, avec des suppléments quotidiens de calcium et de vitamine D pour prévenir l'apparition de complications musculosquelettiques associées au cancer (*niveau 1, forte recommandation*).

VI. Patients atteints de CPRCm et porteurs de mutations des gènes RRH dont la maladie a progressé pendant un traitement antérieur par inhibiteur des récepteurs des androgènes avec ou sans exposition à des taxanes

1. Traiter par olaparib à 300 mg 2 f.p.j.