

Guide de pratique de l'Association des Urologues du Canada et du Groupe Canadien d'Oncologie Urologique sur le cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration

D^r Alan I. So¹; D^r Kim N. Chi²; D^{re} Brita Danielson³; D^r Neil E. Fleshner⁴; D^r Anil Kapoor⁵; D^r Tamim Niaz⁶; D^r Frédéric Pouliot⁷; D^r Ricardo A. Rendon⁸; D^r Bobby Shayegan⁹; D^{re} Srikala Sridhar⁹; D^r Eric Vigneault¹⁰; D^r Fred Saad¹¹

¹Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; ²Département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; ³Département d'oncologie, Division de radio-oncologie, Université de l'Alberta, Edmonton (Alb.), Canada; ⁴Division d'urologie, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ⁵Division d'urologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; ⁶Département d'oncologie, Division de radio-oncologie, Université McGill, Montréal (Qc), Canada; ⁷Division d'urologie, Département de chirurgie, Université Laval, Québec (Qc), Canada; ⁸Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.), Canada; ⁹Division d'hématologie et d'oncologie médicale, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ¹⁰Département de radio-oncologie, CHUQ, Université Laval, Québec (Qc), Canada; ¹¹Département de chirurgie, Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada

Citer comme suit à l'origine: *Can Urol Assoc J* 2020;14(2):17-23. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.6384>

Version anglaise publiée en ligne le 5 décembre 2019

Introduction

À ce jour, le cancer métastatique de la prostate demeure une maladie incurable. Au Canada, environ 8 % des hommes atteints d'un cancer de la prostate (CP) reçoivent un diagnostic *de novo* de cancer métastatique; en 2018, cela représentait environ 1 200 hommes¹. Le traitement du CP métastatique *de novo* repose essentiellement sur le traitement par privation androgénique (TPA), qui est efficace à la base chez presque tous les patients. La progression est toutefois inévitable, et signalée par une hausse du taux d'antigène prostatique spécifique (APS), une hausse du fardeau de la maladie et/ou une aggravation des symptômes – un état pathologique appelé cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm).

Le CP métastatique *de novo* s'accompagne d'un pronostic sombre, la survie globale (SG) médiane étant estimée à environ 3 à 4 ans². L'émergence de traitements plus efficaces n'a que légèrement amélioré la situation^{2,3}. Par rapport aux cas de CP où des métastases se forment après le diagnostic, les cas de CP métastatique *de novo* présentent un pronostic plus défavorable^{4,5}. Des essais récents ont mis en lumière de nouvelles pistes pour améliorer la survie des hommes atteints de CP métastatique non traité par castration ou sensible à la castration (CPNCm/CPSCm), y compris des traitements par voie générale et le traitement du cancer primitif, résultant en une modification des algorithmes de traitement.

Le Groupe canadien d'oncologie urologique (CUOG), en collaboration avec l'Association canadienne d'urologie (AUC), a voulu fournir des lignes directrices pour la prise en charge du CPNCm/CPSCm afin d'optimiser le traitement.

Méthodologie

Afin de repérer tous les articles pertinents portant sur le CPNCm ou le CPSCm publiés entre janvier 2000 et août 2019, nous avons interrogé les bases de données Embase et Medline à l'aide des mots-clés anglais suivants : « prostate cancer », « hormone sensitive », « castration naïve », « castration sensitive », « androgen deprivation », « chemotherapy », « androgen receptor-axis targeted therapy » et « metastatic ». Un groupe d'experts formé d'urologues, d'oncologues médicaux et de radio-oncologues ayant une vaste expérience dans la prise en charge du CPNCm/CPSCm a été chargé de l'élaboration de recommandations. Des lignes directrices ont été élaborées par consensus au sein du groupe. Les niveaux de preuve et les grades de recommandation reposent sur le système de cotation de l'Oxford Center for Evidence-Based Medicine modifié par l'OMS⁶. Chaque recommandation est indiquée comme étant « forte » ou « faible », d'après une version modifiée de la méthodologie GRADE⁶. Lorsque les données probantes de niveau 1 font défaut, les lignes directrices tentent de fournir une opinion d'experts pour orienter la prise en charge des patients.

Indications pour la stadification du cancer de la prostate

Dans les cas récemment diagnostiqués, il faut procéder à la stadification du CP par tomographie par émission de positons (TDM) de l'abdomen et du pelvis et scintigraphie osseuse (au 99mTc-MDP) chez les hommes présentant des caractéristiques

associées à un risque élevé: APS > 20 ng/mL, score de Gleason > 7, stade clinique T3 ou supérieur (données de niveau 3, forte recommandation).

L'imagerie classique utilisée pour la stadification du CP comprend la scintigraphie osseuse au méthylène-diphosphate marqué au 99mtechnétium (99mTc-MDP) pour vérifier la présence de métastases osseuses et la TDM abdomino-pelvienne pour vérifier la présence de lymphadénopathie et de métastases viscérales. Chez les patients à risque élevé, une TDM du thorax peut également être envisagée, car les poumons constituent le siège le plus fréquent des métastases viscérales⁷.

Les nouvelles techniques d'imagerie diagnostique utilisées pour la stadification du CP, notamment la TEP-TDM à la choline, la TEP/TDM à la fluciclovine et la TEP/TDM ciblant l'APS membranaire (APSM), semblent dotées d'une meilleure sensibilité et d'une meilleure spécificité par rapport aux épreuves d'imagerie classique; toutefois, ces techniques ne sont pas offertes partout au Canada, leur utilité clinique n'est pas claire et elles sont encore considérées comme expérimentales par Santé Canada. Fait encore plus important, tous les essais de phase III portant sur le CPNCm/CPSCm ont eu recours à l'imagerie classique pour la stadification et l'évaluation du risque, et les conclusions ont été fondées sur ces dernières. Les nouvelles techniques d'imagerie demeurent donc expérimentales.

Établissement du pronostic

Les patients ayant reçu un diagnostic de CP métastatique doivent être classés comme étant à volume élevé/risque élevé ou à faible volume/faible risque selon les résultats de l'imagerie classique et de la biopsie du cancer de la prostate pour l'établissement du pronostic (données de niveau 2, faible recommandation).

À partir des données de deux grands essais sur le CPNCm/CPSCm, les études SWOG8894 et GETUG15, on a cerné des caractéristiques pouvant pointer vers un pronostic plus sombre; ces caractéristiques comprennent : tumeur appendiculaire (définie comme des lésions osseuses dans la poitrine, dans le crâne et/ou aux extrémités), indice fonctionnel plus défavorable, taux d'APS > 65, score de Gleason \geq 8, taux élevé de phosphatase alcaline (ALP), douleur de forte intensité, anémie et taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH)^{4,5}. Le facteur pronostique le plus important serait la présence d'une tumeur appendiculaire selon les données de l'étude SWOG8894, et le taux d'ALP selon une analyse univariée des données de l'étude GETUG15^{4,5}.

Des essais cliniques récents menés auprès de patients atteints de CPNCm/CPSCm ont utilisé différents facteurs pragmatiques pour stratifier le pronostic. L'essai CHAARTED

a classé les cas de CP en fonction du volume tumoral. Le « volume élevé » était défini par la présence de métastases viscérales ou de \geq 4 lésions osseuses avec \geq 1 lésion au-delà des corps vertébraux et du bassin, et le « volume faible » comprenait tous les autres cas de CPNCm/CPSCm⁸. L'essai LATITUDE classait les patients en fonction du risque sur la base de trois critères différents : métastases viscérales, \geq 3 métastases osseuses ou score de Gleason \geq 8; le risque élevé était défini comme la présence d'au moins deux de ces critères, tandis que le faible risque était défini comme la présence de moins de deux de ces critères⁹. Une étude comparant la classification de chacun de ces essais a montré une discordance globale de 18,2 % entre les critères des essais CHAARTED et LATITUDE; cependant, il semble que le fardeau de la maladie (défini selon des critères radiologiques ou selon le taux d'APS) et les tumeurs de haut grade laissent présager un pronostic plus sombre¹⁰.

TPA

Un TPA doit être amorcé dans les cas récemment diagnostiqués de CP métastatique (données de niveau 1, forte recommandation).

Le TPA continu est la norme de soins pour le CP métastatique; un TPA intermittent peut être envisagé chez certains patients.

La signalisation des récepteurs des androgènes joue un rôle clé dans la progression du CP et, par conséquent, un CPNCm *de novo* reste fortement influencé par la testostérone. Par conséquent, la première étape de la prise en charge du CPNCm est d'entreprendre un TPA, qui reste le pilier du traitement de tous les hommes atteints de CP métastatique jusqu'à leur décès. Le TPA peut prendre la forme d'une castration chirurgicale (orchidectomie) ou chimique avec des agents inhibant la production de testostérone par les cellules de Leydig (agonistes de l'hormone de libération de la gonadotrophine [GnRH] ou antagonistes de la GnRH). Le moment optimal pour entreprendre la privation androgénique a fait l'objet de nombreux essais, deux grandes revues systématiques récentes laissant entendre qu'un traitement précoce est associé à une amélioration de la survie globale et spécifique au cancer et à une diminution du taux de complications squelettiques par rapport à un traitement différé^{11,12}. Fait encore plus important, le traitement précoce du CPNCm par TPA est nécessaire lorsque sont utilisés d'autres traitements par voie générale, tels que le docetaxel ou les inhibiteurs de l'axe androgènes-récepteurs androgéniques.

Le TPA est associé à des effets secondaires accrus et peut faire hausser le risque de manifestations cardiovasculaires. Il a été démontré que la suppression androgénique intermittente (SAI), selon des cycles basés sur les taux d'APS,

améliore la qualité de vie; toutefois, un TPA continu doit être utilisé en présence de CPNCm, et la SAI ne doit être utilisée qu'à titre exceptionnel chez certains patients faisant l'objet d'un suivi étroit^{13,14}. De plus, tout traitement d'association du CPNC par voie générale doit inclure un TPA continu.

Traitement local : Traitement de la tumeur primitive dans le CPNCm

Chez les patients présentant un cancer métastatique de faible volume, il faut envisager une radiothérapie externe dirigée vers la prostate (données de niveau 2, forte recommandation).

Le traitement du CP primitif présente des avantages théoriques, notamment la réduction des effets secondaires locaux qui peuvent survenir en raison de la progression de la maladie pendant le CPRCm, ainsi que la résection de la tumeur pouvant être source de cytokines et de facteurs de croissance susceptibles d'induire la progression de la maladie.

Deux essais récents avec répartition aléatoire ont évalué l'impact de la radiothérapie externe en présence de CPNCm. Dans l'essai HORRAD, 432 hommes présentant un CPNCm et un taux d'APS > 20 ng/mL ont été randomisés pour recevoir une radiothérapie externe dirigée vers la prostate en concomitance avec un TPA, ou un TPA seul. La dose initiale prescrite était de 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy, pendant un total de sept semaines. Pendant l'étude, un schéma optionnel a été ajouté, considéré comme biologiquement équivalent et consistant en un schéma posologique de 57,76 Gy en 19 fractions de 3,04 Gy trois fois par semaine pendant six semaines. Le taux médian d'APS était de 142 ng/mL, et 67 % des patients présentaient plus de cinq métastases osseuses. Aucune différence significative n'a été observée quant à la SG (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,90; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,70 à 1,14; $p = 0,4$), mais on a noté un bienfait en ce qui a trait au délai médian avant la progression mesurée par le taux d'APS dans le groupe recevant la radiothérapie (15 mois contre 12, RRI brut : 0,78; IC à 95 % : 0,63 à 0,97; $p = 0,02$). Une analyse de sous-groupes a montré que la radiothérapie externe semblait avoir les effets les plus prononcés dans les cas de CPNCm avec < 5 métastases (RRI : 0,90; IC à 95 % : 0,70 à 1,14; $p = \text{NS}$) et sans douleur osseuse (RRI : 0,83; IC à 95 % : 0,69 à 1,14; $p = \text{NS}$).

L'essai STAMPEDE, également connu sous le nom de MRC PR08, est un essai à répartition aléatoire à plusieurs groupes et en plusieurs étapes en plein recrutement mené au Royaume-Uni et en Suisse. Il vise à comparer de nombreuses stratégies thérapeutiques avec la norme de soins (privation androgénique seulement) dans la prise en charge de patients à risque élevé atteints de CPNC localement avancé et métastatique. Dans le cadre du volet de l'étude consacré à la

radiothérapie externe, 2061 hommes atteints de CPNCm ont été randomisés pour recevoir soit la radiothérapie externe en concomitance avec un TPA, soit un TPA seul¹⁵. Le taux d'APS médian était de 97 ng/mL; 819 hommes (40 %) avaient un faible fardeau métastatique selon les critères de l'essai CHARTED et 1664 (81 %) n'avaient aucune douleur^{8,15}. La radiothérapie externe a été administrée selon l'un des deux schémas suivants : 36 Gy en six fractions hebdomadaires consécutives de 6 Gy ou 55 Gy en 20 fractions quotidiennes de 2,75 Gy réparties sur quatre semaines. Des analyses de sous-groupes ont été préspecifiées en fonction du fardeau métastatique au départ (faible vs élevé).

Comme dans l'essai HORRAD, la radiothérapie externe a amélioré la survie sans échec (SSE) (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,68 à 0,84; $p < 0,0001$), mais pas la SG (RRI : 0,92; IC à 95 % : 0,80 à 1,06; $p = 0,266$). L'analyse des sous-groupes en fonction du fardeau métastatique a montré une SSE supérieure dans les groupes à fardeau métastatique élevé et faible (faible fardeau métastatique, RRI : 0,59; IC à 95 % : 0,49 à 0,72; $p < 0,0001$ et valeur p de l'interaction avec le fardeau métastatique = 0,002; fardeau métastatique élevé, RRI : 0,88; IC à 95 % : 0,77 à 1,01; $p = 0,059$). La SG était plus élevée chez les patients ayant un faible fardeau métastatique au départ et ayant reçu une radiothérapie externe (RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,52-0,90; $p = 0,007$); en revanche, chez les patients ayant un fardeau métastatique élevé, la radiothérapie externe n'a eu aucun effet sur la SG (RRI : 1,07; IC à 95 % : 0,90 à 1,28; $p = 0,420$).

Bien que les deux essais aient montré l'impact négatif de la radiothérapie chez des patients non sélectionnés atteints de CPNCm, tant l'essai HORRAD que l'essai STAMPEDE montrent les bienfaits d'un traitement local chez les hommes atteints d'un cancer à faible fardeau métastatique. Une récente méta-analyse STOPCAP combinant les données de ces essais confirme les avantages de la radiothérapie externe chez les hommes ayant moins de cinq métastases osseuses¹⁶. Cette méta-analyse a montré une amélioration de 7 % de la survie à trois ans chez les hommes ayant moins de quatre métastases osseuses.

La prostatectomie radicale pour traiter un CPNCm ne doit être réalisée que dans le cadre d'un essai clinique (opinion d'experts, forte recommandation).

Actuellement, il existe peu de données montrant le bienfait de la prostatectomie radicale pour traiter un CPNCm. Cependant, les résultats des essais HORRAD et STAMPEDE semblent indiquer que certains hommes atteints de CPNCm pourraient également bénéficier d'une résection chirurgicale. De nombreux essais cliniques évaluent actuellement cette option thérapeutique, notamment les essais TRoMBONE (Testing radical prostatectomy in men with PC and oligometastases to the bone : a randomized, controlled, feasi-

bility trial)¹⁷, SWOG1802 (Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with metastatic PC; <https://www.swog.org/clinical-trials/s1802>) et G-RAMPP/AUO –AP-75/13 (Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with PC with limited bone metastases)¹⁸. Tant que les résultats de ces essais n'auront pas clarifié l'impact de la prostatectomie radicale chez les patients atteints de CPNCm et, fait plus important encore, quels patients en bénéficieraient le plus, la résection chirurgicale n'est pas recommandée chez les patients atteints de CP métastatique.

Traitements par voie générale : Chimiothérapie, acétate d'abiratéron, enzalutamide et apalutamide

Le docetaxel (75 mg/m² toutes les trois semaines pendant six cycles) en concomitance avec le TPA est une option chez les hommes atteints de CPNCm/CPSCm présentant un bon indice fonctionnel et un cancer métastatique à volume élevé, défini comme suit : présence de métastases viscérales, ou quatre lésions osseuses ou plus dont au moins une est située au-delà des corps vertébraux et du bassin (données de niveau 1, forte recommandation).

Le docetaxel associé au TPA peut également être une option pour les patients atteints de CPNCm/CPSCm présentant un bon indice fonctionnel et une maladie à faible volume (données de niveau 2, faible recommandation).

On peut aussi envisager une chimiothérapie à base de docetaxel chez les patients atteints de CPNCm/CPSCm « à risque élevé » (définis comme répondant à au moins deux des critères suivants : score de Gleason de 8 à 10, métastases viscérales et trois métastases osseuses ou plus) et ayant un bon indice fonctionnel (données de niveau 1, forte recommandation).

Le docetaxel, un dérivé du taxane qui se lie à la tubuline et qui inhibe la mitose et la prolifération tumorale, a été le premier agent chimiothérapeutique à améliorer la survie des hommes atteints de CPRCm¹⁹. Trois essais de grande envergure avec répartition aléatoire ont évalué l'effet de l'ajout du docetaxel à l'arsenal thérapeutique utilisé dans le CPNCm/CPSCm : les essais CHAARTED, STAMPEDE et GETUG-AFU 15^{8,20,21}. Dans l'essai CHAARTED, 790 patients atteints de CPNCm/CPSCm ont été randomisés pour recevoir un TPA associé au docetaxel (75 mg/m² toutes les trois semaines pendant six cycles) ou un TPA seul⁸. Dans le cadre de cet essai, 35 % (277 patients) présentaient des métastases de faible volume et 65 % (513 patients), des métastases de volume élevé (un volume élevé était défini par la présence de métastases viscérales ou de quatre lésions osseuses ou

plus, dont au moins une se trouvait au-delà des corps vertébraux et du bassin). Dans l'ensemble, la SG médiane était de 13,6 mois plus longue avec l'association TPA plus docetaxel qu'avec le TPA seul (57,6 vs 44,0 mois; RRI : 0,61; IC à 95 % : 0,47 à 0,80; $p < 0,001$). Une analyse par sous-groupes a montré que l'association exerçait ses bienfaits quant à la SG dans les cas de CPNCm/CPSCm à volume élevé ($n = 513$; RRI : 0,63; IC à 95 % : 0,50 à 0,79; $p < 0,001$), mais pas en présence de cancer à faible volume ($n = 277$; RRI : 1,04; IC à 95 % : 0,70 à 1,55; $p = 0,86$)^d.

Dans l'essai GETUG-AFU15, 385 patients atteints de CPNCm/CPSCm ont été randomisés pour recevoir un TPA associé au docetaxel ou un TPA seul²¹. Bien que la posologie du docetaxel ait été la même que celle utilisée dans l'essai CHAARTED, les patients étaient autorisés à recevoir jusqu'à neuf cycles, comparativement à six cycles dans l'essai CHAARTED. Il n'y avait pas de différence entre les groupes quant à la survie (58,9 mois dans le groupe recevant le traitement d'association contre 54,2 mois dans le groupe sous TPA seul; RRI : 1,01; IC à 95 % : 0,75 à 1,36). Les différences entre les résultats des deux études sont probablement dues aux différences quant au fardeau de la maladie. En effet, même si 65 % des patients de l'essai CHAARTED avaient un volume élevé de métastases, moins de 25 % des patients avaient une maladie à faible volume. Une analyse *a posteriori* non planifiée de la cohorte à volume élevé de l'essai GETUG-AFU 15 a montré une tendance non significative vers une meilleure SG dans cette cohorte (39,8 mois contre 35,1; RRI : 0,78; IC à 95 % : 0,56 à 1,09)²³. Une récente analyse commune des deux études confirme le bienfait de l'association du docetaxel et du TPA dans le traitement des cancers à volume élevé et l'absence de bienfait dans les cas à faible volume métastatique²⁴.

Le troisième essai visant à évaluer l'effet du docetaxel sur le CPNCm/CPSCm était le volet de l'essai STAMPEDE portant sur le docetaxel²⁰. Dans cet essai, contrairement aux essais CHAARTED et GETUG-AFU15, des patients présentant un CP non métastatique à risque élevé ont été inclus. Les patients admissibles comprenaient des patients ayant récemment reçu un diagnostic de cancer métastatique avec atteinte ganglionnaire ou localement avancé et à risque élevé (le risque élevé étant défini comme la présence d'au moins deux des caractéristiques suivantes : stade T3/4, score de Gleason de 8 à 10 et taux d'APS ≥ 40 ng/mL) ou des patients dont le cancer avait des caractéristiques associées à un risque élevé et qui avait été traité précédemment par une chirurgie radicale et/ou une radiothérapie. Sur les 2962 patients randomisés, 1817 hommes (61 %) présentaient des métastases osseuses et 592 patients n'ont reçu qu'un TPA et six cycles de docetaxel (75 mg/m² toutes les trois semaines pendant six cycles). L'association TPA plus docetaxel exerçait un bienfait quant à la survie par rapport au TPA seul (RRI : 0,78; IC à 95 % : 0,66 à 0,93; $p = 0,006$). Même si

les patients n'avaient pas été classés en fonction du volume métastatique (faible ou élevé), seuls les patients atteints de métastases ont obtenu un bienfait lié au TPA plus docetaxel (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,62 à 0,92; $p = 0,005$).

Une analyse *a posteriori* non spécifiée au préalable de l'essai STAMPEDE a été publiée récemment²⁵. Pour cette analyse, le fardeau métastatique n'était évaluable que chez 76 % des patients (830 patients sur 1086); 362 (44 %) avaient un fardeau métastatique faible et 468 (56 %), un fardeau métastatique élevé. La SG n'était pas statistiquement significative, que le cancer soit à fardeau élevé ou faible (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,54 à 1,07; $p = 0,107$ vs RRI : 0,81; IC à 95 % : 0,64 à 1,02; $p = 0,064$), mais les auteurs n'ont trouvé aucun signe probant d'hétérogénéité de l'effet du docetaxel entre les sous-groupes formés selon le fardeau métastatique (valeur p pour l'interaction = 0,827). Les auteurs ont conclu que le docetaxel peut être envisagé dès le départ chez les patients atteints de CPNCm/CPSCm, quel que soit le fardeau métastatique. Cette analyse rétrospective contredit les résultats de l'essai CHAARTED, mais les auteurs soulignent que cela peut être dû au nombre plus élevé de cas de CPNCm/CPSCm *de novo* ($n = 362$) dans leur groupe à faible fardeau par rapport au groupe à faible fardeau de l'essai CHAARTED ($n < 160$).

Une récente méta-analyse des essais CHAARTED, GETUG-AFU15 et STAMPEDE confirme le bienfait lié à l'ajout du docetaxel au TPA dans le traitement du CPNCm/CPSCm (RRI : 0,77; IC à 95 % : 0,68 à 0,87; $p < 0,0001$). Les auteurs de la méta-analyse montrent que ce bienfait se traduit par une amélioration absolue de 9 % de la survie après quatre ans.

L'acétate d'abiratéron (1000 mg par jour) associé à la prednisone (5 mg par jour) et au TPA est une option pour les patients atteints de CPNCm présentant au moins deux des trois caractéristiques suivantes : score de Gleason ≥ 8 , présence de trois lésions ou plus à la scintigraphie osseuse ou présence de métastases viscérales mesurables (données de niveau 1, forte recommandation).

L'acétate d'abiratéron (1000 mg par jour) associé à la prednisone (5 mg par jour) et au TPA peuvent être envisagés chez les patients atteints de CPNCm de faible volume (données de niveau 3, faible recommandation).

L'acétate d'abiratéron est un promédicament de l'abiratéron, un inhibiteur du CYP17A1; le CYP17A1 est exprimé dans la biosynthèse des androgènes et est nécessaire à celle-ci. On a montré initialement que l'acétate d'abiratéron, lorsqu'il est associé à la prednisone, améliorerait la survie en présence de CPSCm, à la fois avant et après le traitement par docetaxel^{26,27}. Deux essais, LATITUDE et STAMPEDE, ont évalué l'effet de l'abiratéron chez les

patients atteints de CPNCm/CPSCm^{9,28,29}. Dans l'essai LATITUDE, 1199 patients ont été répartis au hasard pour recevoir de l'acétate d'abiratéron (1000 mg) et de la prednisone (5 mg) par voie orale une fois par jour en plus d'un TPA ou des placebos correspondants avec un TPA. Les patients admissibles comprenaient des patients atteints de CPNCm présentant au moins deux des trois caractéristiques associées à un risque élevé (score de Gleason ≥ 8 , présence de trois lésions ou plus à la scintigraphie osseuse, ou présence de métastases viscérales mesurables, à l'exception des métastases ganglionnaires). Des données actualisées sur la SG avec un suivi médian de 51,8 mois ont montré que la SG était significativement plus longue dans le groupe sous acétate d'abiratéron et prednisone (médiane de 53,3 mois [IC à 95 % : 48,2 à non atteint]) que dans le groupe placebo (médiane de 36,5 mois [IC à 95 % : 33,5 à 40,0]), avec un RRI de 0,66 (IC à 95 % : 0,56 à 0,78; $p < 0,0001$). Une analyse exploratoire *a posteriori* de l'effet du fardeau de la maladie a montré que la SG n'était améliorée que dans les cas de cancer à volume élevé ($n = 487$ dans le groupe recevant l'acétate d'abiratéron plus prednisone et TPA, contre 468 dans le groupe sous TPA uniquement; RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,52 à 0,74; $p < 0,0001$); cependant, seuls quelques patients présentaient un cancer à faible volume dans cette étude ($n = 110$ dans le groupe sous acétate d'abiratéron plus prednisone et TPA, et $n = 133$ dans le groupe sous TPA seulement; RRI : 0,72; IC à 95 % : 0,47 à 1,10; $p = 0,1242$).

Dans le volet de l'essai STAMPEDE portant sur l'abiratéron, l'efficacité de l'acétate d'abiratéron et de la prednisone a été évaluée chez des hommes atteints de CPNCm²⁸. Dans cette étude, 1917 patients atteints de CPNC et présentant l'une des caractéristiques suivantes ont été inscrits : CPNC métastatique récemment diagnostiqué avec atteinte ganglionnaire ou CPNC localement avancé et à risque élevé (avec au moins deux des caractéristiques suivantes : stade cT3 ou cT4, score de Gleason de 8 à 10 ou taux d'APS ≥ 40 ng/mL), ou un cancer qui avait été traité auparavant par chirurgie radicale ou par radiothérapie et qui était maintenant en récurrence avec des caractéristiques associées à un risque élevé (APS > 4 ng/mL avec un temps de doublement < 6 mois, taux d'APS > 20 ng/mL, récurrence avec atteinte ganglionnaire ou métastatique). Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'acétate d'abiratéron (1000 mg par jour) plus de la prednisone (5 mg) et un TPA ou un TPA seul; 52 % des patients présentaient un cancer métastatique, 20 %, un cancer non métastatique avec atteinte ganglionnaire confirmée ou non déterminée, et 28 %, un cancer non métastatique sans atteinte ganglionnaire; dans 95 % des cas, le cancer avait été récemment diagnostiqué. Dans une analyse par sous-groupes, un bienfait en matière de SG a été constaté chez les patients atteints de CP métastatique (RRI : 0,61; IC à 95 % : 0,49 à 0,75), mais pas chez les patients atteints de CP non métastatique

à risque élevé (RRI : 0,75; IC à 95 % : 0,48 à 1,18)²⁸. L'effet du fardeau tumoral n'a pas été signalé.

Dans une analyse *a posteriori* récente et non prévue de 759 patients évaluable présentant des métastases osseuses dans l'essai STAMPEDE mentionné ci-dessus, les patients ont été reclassés en utilisant les critères de l'essai CHAARTED pour définir les volumes élevé et faible ou les critères de l'essai LATITUDE pour définir un risque élevé ou faible³⁰. Chez les hommes atteints de CPNCm, l'ajout d'acétate d'abiratéron et de prednisone au TPA a procuré des bienfaits liés à la SG, indépendamment de la stratification en fonction du risque ou du volume. En utilisant les critères de l'essai CHAARTED, le RRI pour les cas à faible volume était de 0,66 (IC à 95 % : 0,44 à 0,98) et le RRI pour les cas à volume élevé était de 0,54 (IC à 95% : 0,41 à 0,70); en utilisant les critères de l'essai LATITUDE, le RRI pour les cas à faible risque était de 0,64 (IC à 95% : 0,42 à 0,97) et le RRI pour les cas à risque élevé était de 0,60 (IC à 95% : 0,46 à 0,78). Bien que ces résultats soient intrigants, la nature rétrospective de la reclassification en fonction du risque et du volume de la tumeur représente une limite importante de l'analyse; par conséquent, ces résultats ne peuvent servir qu'à générer des hypothèses.

L'enzalutamide (160 mg/jour) est une option de traitement pour les cas de CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume de la maladie (données de niveau 1, forte recommandation).

L'enzalutamide ne doit pas être utilisé en association (en concomitance) avec le docetaxel pour traiter le CPNCm/CPSCm (données de niveau 2, forte recommandation).

L'enzalutamide peut être envisagé chez les patients atteints de CPSCm ayant déjà été traités par une chimiothérapie à base de docetaxel (utilisation séquentielle) (données de niveau 1, faible recommandation).

L'enzalutamide se lie au récepteur des androgènes (RA) et inhibe la translocation nucléaire du RA et son interaction avec l'ADN. On a d'abord montré que l'inhibition du RA par l'enzalutamide améliorait la survie des patients atteints de CPRcm n'ayant jamais reçu de docetaxel ou traités par docetaxel^{31,32}. Deux études récentes ont évalué le rôle de l'enzalutamide dans le CPNCm, soit les essais ARCHES et ENZAMET^{33,34}.

Dans l'essai ARCHES, 1150 patients atteints de CPNCm/CPSCm ont été randomisés pour recevoir soit de l'enzalutamide (160 mg/jour) plus TPA, soit un placebo plus TPA. Le principal critère d'évaluation était la survie sans progression radiologique (SSPr), définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et le premier signe objectif de progression de la maladie à la radiographie ou le décès. Une SSPr supérieure a été notée avec l'association de

l'enzalutamide et du TPA par rapport à l'association placebo + TPA (RRI : 0,39; IC à 95 % : 0,30 à 0,50 ; $p = 0,001$; médiane non atteinte vs 19,0 mois). En raison de l'immaturité des données de l'étude et de la durée médiane de la SG, la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes et aucune différence n'a été observée entre les deux groupes quant à la survie. Les patients ayant reçu du docetaxel sur six cycles tout au plus pouvaient être admis à l'étude, et 18 % (205) des hommes avaient reçu au moins une dose de docetaxel avant la répartition aléatoire; une analyse par sous-groupes a montré qu'un bienfait quant à la SSPr a été observé à la fois chez les patients traités par chimiothérapie et chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie. De plus, bien que 35 % des hommes (405 patients) présentaient un cancer à faible volume selon les critères de l'essai CHAARTED, un bienfait en matière de SSPr chez les patients traités par enzalutamide a été noté, quel que soit le volume de la maladie.

L'étude ENZAMET était un essai clinique en mode ouvert mené auprès de 1125 hommes atteints de CPNCm/CPSCm randomisés pour recevoir un TPA et de l'enzalutamide chaque jour (160 mg) ou un antiandrogène non stéroïdien (AANS : bicalutamide, nilutamide ou flutamide); la SG était le principal critère d'évaluation. On a noté un bienfait sur le plan de la SG dans le groupe sous enzalutamide plus TPA par rapport au groupe sous AANS (RRI : 0,67; IC à 95% : 0,52 à 0,86; $p = 0,002$). La SG estimée à trois ans selon la formule de Kaplan-Meier était de 80 % dans le groupe sous enzalutamide et de 72 % dans le groupe sous AANS. Contrairement à l'essai ARCHES, l'utilisation concomitante du docetaxel était permise et la décision de recourir à la chimiothérapie était laissée à la discrétion du chercheur. L'utilisation de la chimiothérapie était bien équilibrée entre les deux groupes (une utilisation du docetaxel était prévue tôt dans le traitement chez 45 % des patients recevant l'enzalutamide et 44 % des patients recevant un AANS). Dans une analyse par sous-groupes, les bienfaits de l'enzalutamide sur la SG n'ont été observés que dans le groupe sans utilisation prévue du docetaxel (docetaxel concomitant : RRI : 0,9; IC à 95 % : 0,62 à 1,31; sans docetaxel concomitant : RRI : 0,8 ; IC à 95 % : 0,59 à 1,07). Même si les auteurs affirment que l'étude n'avait pas la puissance statistique requise et que les données ne sont pas assez matures pour permettre de déterminer si l'association de docetaxel et d'enzalutamide procure des bienfaits aux patients atteints de CPNCm/CPSCm, les résultats montrent que cette association ne devrait pas être utilisée tant que d'autres données n'auront pas permis de montrer ses bienfaits.

L'apalutamide (240 mg) est une option de traitement pour les hommes atteints de CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume de la maladie (données de niveau 1, forte recommandation).

L'apalutamide inhibe le RA en empêchant sa translocation nucléaire et sa liaison à l'ADN. Le premier essai clinique d'envergure avec répartition aléatoire évaluant l'apalutamide dans le traitement du CPNCm/CPSCm a été l'essai TITAN. Dans cet essai, 1052 hommes atteints de CPNCm ou de CPSCm ont été randomisés pour recevoir de l'apalutamide (240 mg une fois par jour) en concomitance avec un TPA ou un TPA seul. De ce nombre, 10,7 % des patients avaient déjà reçu du docetaxel et 37,3 % présentaient un cancer à faible volume. Après un suivi médian de 22,7 mois, la SSPr à 24 mois était de 68,2 % dans le groupe sous apalutamide et de 47,5 % dans le groupe placebo (RRI : 0,48; IC à 95 % : 0,39 à 0,60; $p < 0,001$). Le bienfait de l'apalutamide quant à la SSPr a été observé indépendamment de l'utilisation antérieure de la chimiothérapie ou du fardeau de la maladie. La SG à 24 mois était également supérieure avec l'apalutamide qu'avec le placebo (82,4 % dans le groupe sous apalutamide contre 73,5 % dans le groupe placebo; RRI : 0,67; IC à 95 % : 0,51 à 0,89; $p = 0,005$)³⁵. Le bienfait procuré par l'apalutamide sur la SG a été observé indépendamment du fardeau de la maladie.

Prévention de l'ostéoporose

Il faut évaluer le risque de fracture chez tous les hommes atteints de CPNCm/CPSCm traités par TPA. Tous les hommes traités par TPA doivent prendre des suppléments de vitamine D (800 à 1200 UI par jour) et de calcium (apport total de 800 à 1000 mg par jour). Ceux qui présentent un risque élevé de fracture doivent recevoir un traitement (acide zolédronique à 5 mg une fois par an, alendronate à 70 mg par semaine, denosumab à 60 mg tous les six mois).

En raison de l'évolution des traitements d'association comprenant un TPA pour traiter le CPNCm, la survie des hommes atteints de CP de *novo* augmente et la durée d'exposition des os aux effets du TPA augmente également. Ces patients sont donc exposés à un risque de perte osseuse importante, d'ostéoporose et de fractures de fragilité. La perte osseuse se produit rapidement pendant le TPA; en un an, les hommes peuvent perdre jusqu'à 10 % de leur densité minérale osseuse (DMO)³⁶⁻³⁸. Il est recommandé de mesurer la DMO au départ par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA) chez les hommes atteints de CPNCm qui entreprennent un TPA, et de recourir à des calculatrices de risque de fracture telles que FRAX³⁹. L'examen par DEXA doit être effectué au moins tous les deux ans, et plus souvent chez les patients à risque élevé qui ne reçoivent pas de traitement ou qui présentent des antécédents d'ostéoporose ou d'ostéopénie.

Les hommes atteints de CPNCm/CPSCm traités par TPA devraient être encouragés à prendre de la vitamine D (1000 UI par jour) et du calcium (apport total de 800 à 1000 mg

par jour), et à apporter des changements précis à leur style de vie, notamment l'abandon du tabac, une baisse de la consommation d'alcool et de caféine et une augmentation des exercices de musculation. Si l'examen par DEXA révèle des signes d'ostéopénie (score T situé entre -1 et -2,5) ou d'ostéoporose (score T inférieur à -2,5), les hommes doivent commencer un traitement ciblant les os pour améliorer la DMO et réduire le risque de fracture de fragilité (acide zolédronique à 5 mg une fois par an, alendronate à 70 mg par semaine, denosumab à 60 mg tous les six mois)^{37,38,40}. Les doses indiquées pour les traitements ciblant les os sont beaucoup plus faibles que celles visant à prévenir les complications squelettiques en présence de CPSCm et, par conséquent, sont associées à des effets secondaires considérablement moindres; la fréquence des cas d'hypocalcémie et d'ostéonécrose de la mâchoire cliniquement significatives est peu élevée lorsqu'on a recours à ces doses plus faibles de denosumab ou d'acide zolédronique^{41,42}.

Traitement d'un cancer oligométastatique

De nouvelles données probantes émergent sur le rôle de la radiothérapie dans le traitement des métastases distantes asymptomatiques, en particulier dans les cancers « oligométastatiques » à faible fardeau.

Actuellement, il existe peu de données permettant de formuler des recommandations générales; toutefois, une évaluation dans un cadre multidisciplinaire serait le meilleur moyen de déterminer au cas par cas la prise en charge optimale.

Consultation multidisciplinaire

Les hommes atteints de CPNCm/CPSCm doivent être évalués par une équipe multidisciplinaire dans la mesure du possible (données de niveau 3, forte recommandation).

Le choix du moment pour entreprendre un traitement par voie générale et le choix du traitement optimal parmi une multitude d'options nécessitent un examen minutieux de plusieurs facteurs cliniques différents, tels que l'admissibilité à la chimiothérapie, le profil d'effets secondaires des médicaments, le fardeau de la maladie, les symptômes et la présence de métastases viscérales. Étant donné que le traitement peut nécessiter une approche multidimensionnelle, il peut être nécessaire d'obtenir l'avis d'un urologue, d'un oncologue médical et d'un radio-oncologue afin de fournir des soins optimaux aux patients atteints de CPNCm/CPSCm. En outre, comme le CPNCm/CPSCm demeure une maladie incurable, il convient d'envisager soigneusement l'inclusion des patients dans des essais cliniques.

Conclusions

Au cours des cinq dernières années, on a assisté à une augmentation significative des options thérapeutiques pouvant prolonger la vie des patients, ce qui a modifié l'algorithme de traitement du CPNCm/CPSCm. Ces options vont du traitement du cancer primitif par radiothérapie externe à la chimiothérapie. Il faut envisager chez tous les hommes atteints de CPNCm de recourir à des traitements administrés en concomitance avec le TPA; les patients présentant un cancer à risque élevé ou à volume élevé doivent recevoir un traitement par voie générale; il faut fortement envisager une radiothérapie ciblant la prostate et/ou un traitement par voie générale chez les patients atteints d'un cancer à faible risque/faible volume.

Conflits d'intérêts : Le Dr So a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Amgen, Astellas, Bayer, Janssen, Ferring et TeSera et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Ferring et Janssen. Le Dr Chi a reçu des honoraires d'Astellas, Bayer, Janssen et Sanofi et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Essa, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche et Sanofi. La Dr^e Danielson a reçu des honoraires pour sa participation à des conseils consultatifs et des honoraires de conférencière de la part d'Amgen, Astellas, Bayer et Janssen. Le Dr Fleshner a agi à titre de consultant ou a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Amgen, Astellas, Bayer, Ferring, Hybridyne Health, Janssen et Sanofi et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Bavarian Nordic, Bayer, Ferring, Janssen, Medivation, Nucleix, Progenics Pharmaceutical, Sanofi et Spectracore AB. Le Dr Kapoor a été membre de conseils consultatifs pour le compte de BMS, Eisai, Ipsen, Merck, Novartis, Pfizer et Roche; il a été membre du Bureau des conférenciers d'Eisai, Ipsen, Novartis et Roche et il a reçu des subventions ou des honoraires de BMS, Eisai, Ipsen, Merck, Novartis, Pfizer et Roche. Le Dr Niazi a reçu des subventions de recherche et des honoraires de la part d'Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen et Sanofi et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Ferring, Janssen et Sanofi. Le Dr Pouliot a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Amgen, Astellas, Bayer et Janssen; il a reçu une rémunération de la part d'Abbott, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ferring, Janssen et Sanofi; il a reçu une des subventions de la part d'AstraZeneca et Sanofi et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Bayer, Ferring et Janssen. Le Dr Rendon a été membre de conseils consultatifs et du Bureau des conférenciers d'Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ferring, Janssen et Sanofi et il a reçu des honoraires de ces mêmes sociétés. Le Dr Shayegan a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Bayer et Janssen et il a reçu une subvention de recherche de Janssen. La Dr^e Sridhar a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Merck et Roche et elle a participé à plusieurs essais cliniques appuyés par des sociétés pharmaceutiques. Le Dr Vigneault a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Bayer, Ferring et Sanofi. Le Dr Saad a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Amgen, Astellas, Bayer, Janssen et Sanofi et a reçu des honoraires ou une rémunération de ces mêmes sociétés, et il a participé à des essais cliniques appuyés par Amgen, Astellas, Bayer, Janssen 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 extraordinaires de l'AUC, le Comité de rédaction du JAUC et le Conseil d'administration de l'AUC.

Références

1. Comité CCSA. Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. Société canadienne du cancer. 2019.
2. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED et al. Metastatic carcinoma of the prostate: Identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64059-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64059-1)
3. Gravis G, Boher JM, Fizazi K et al. Prognostic factors for survival in non-castrate metastatic prostate cancer: Validation of the Glass model and development of a novel simplified prognostic model. *Eur Urol* 2015;68:196-204. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.022>
4. Frees S, Akamatsu S, Bidnur S et al. The impact of time to metastasis on overall survival in patients with prostate cancer. *World J Urol* 2018;36:1039-46. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2236-4>
5. Mosillo C, Iacovelli R, Ciccarese C et al. De novo metastatic castration sensitive prostate cancer: State of art and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2018;70:67-74. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.005>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
7. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1589 patients. *Hum Pathol* 2000;31:578-83. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.6698>
8. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>
9. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8)
10. Iacovelli R, Ciccarese C, Schinzari G et al. Going towards a precise definition of the therapeutic management of de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer patients: How prognostic classification impact treatment decisions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;139:83-6. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.05.005>
11. Nair B, Wilt T, MacDonald R et al. Early vs. deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1):CD003506.
12. Kunath F, Goebell PJ, Wullich B, et al. Timing of androgen deprivation monotherapy and combined treatments in castration-sensitive and castration-resistant prostate cancer: A narrative review. *World J Urol* 2019. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02704-y>
13. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent vs. continuous androgen-deprivation: A systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013;31:2029-36. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5492>
14. Aagaard K, Ma J, Antony KM et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
15. Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumor for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3)
16. Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76:115-24. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003>
17. Sooriakumaran P. Testing radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastases to the bone: A randomized, controlled feasibility trial. *BJU Int* 2017;120:E8-E20. <https://doi.org/10.1111/bju.13925>
18. Rexer H. [Metastatic, hormone-naive prostate cancer interventional study: Multicenter, prospective, randomized study to evaluate the effect of standard drug therapy with or without radical prostatectomy in patients with limited bone metastasized prostate cancer (G-RAMPP - the AUO AP 75/13 study)]. *Urologie A* 2015;54:1613-6. <https://doi.org/10.1007/s00120-015-4020-z>
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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
20. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multi-arm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
21. Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-58. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0)
22. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase 3 E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>

23. Gravis G, Boher JM, Joly F *et al.* Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel vs. ADT alone in metastatic non-castrate prostate cancer: Impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256-62. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.005>
24. Gravis G, Boher JM, Chen YH *et al.* Burden of metastatic castrate-naïve prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: Further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018;73:847-55. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.001>
25. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC *et al.* Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019. [publication en ligne avant impression]. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396>
26. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K *et al.* Abiraterone acetate plus prednisone versus 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)
27. 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>
28. James ND, de Bono JS, Spears MR *et al.* Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900>
29. Fizazi K, Tran N, Fein L *et al.* Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>
30. Hoyle AP, Ali A, James ND *et al.* Abiraterone in "high-" and "low-risk" metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Eur Urol* 2019;76:719-28. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.006>
31. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE *et al.* Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>
32. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
33. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR *et al.* Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835>
34. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP *et al.* ARCHES: A randomized, phase 3 study of androgen-deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;JCO1900799. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>
35. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A *et al.* Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307>
36. Eriksson S, Eriksson A, Stege R *et al.* Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int* 1995;57:97-9. <https://doi.org/10.1007/BF00298427>
37. 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 nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-12. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000063820.94994.95>
38. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL *et al.* Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416-24. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00006>
39. Egerdie B, Saad F. Bone health in the prostate cancer patient receiving androgen-deprivation therapy: A review of present and future management options. *Can Urol Assoc J* 2010;4:129-35. <https://doi.org/10.5489/cuaj.811>
40. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>
41. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML *et al.* 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomized FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513-23. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)
42. Bai H, Jing D, Guo A *et al.* Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women. *J Int Med Res* 2013;41:697-704. <https://doi.org/10.1177/0300060513480917>

Correspondance : D' Alan So, Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; alan.so@ubc.ca