

## MISE À JOUR DE 2022 : Guide de pratique de l'Association des urologues du Canada et du Groupe canadien d'oncologie urologique : Cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration

### Version intégrale

Alan I. So<sup>1</sup>; Kim Chi<sup>2</sup>; Brita Danielson<sup>3</sup>; Neil E. Fleshner<sup>4</sup>; Adam Kinnaird<sup>5</sup>; Anil Kapoor<sup>6</sup>; Tamim Niazi<sup>7</sup>;  
Frédéric Pouliot<sup>8</sup>; Ricardo A. Rendon<sup>9</sup>; Bobby Shayegan<sup>6</sup>; Srikala S. Sridhar<sup>10</sup>; Eric Vigneault<sup>11</sup>; Fred Saad<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; <sup>2</sup>BC Cancer, Vancouver (C.-B.), Canada; <sup>3</sup>Division de radio-oncologie, Département d'oncologie, Université de l'Alberta, Edmonton (Alb.), Canada; <sup>4</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; <sup>5</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de l'Alberta, Edmonton (Alb.), Canada; <sup>6</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; <sup>7</sup>Division de radio-oncologie, Département d'oncologie, Université McGill, Montréal (Qc), Canada; <sup>8</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université Laval, Québec (Qc), Canada; <sup>9</sup>Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.), Canada; <sup>10</sup>Division d'oncologie médicale, Princess Margaret Cancer Centre, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; <sup>11</sup>Département de radio-oncologie, CHUQ, Université Laval, Québec (Qc), Canada; <sup>12</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada

**Citer comme suit à l'origine :** So AI, Chi K, Danielson B *et al.* 2022 UPDATE: Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline: Metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer – Full-text. *Can Urol Assoc J* 2022;16(12):E581-9. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.8148>

Version anglaise publiée en ligne le 26 septembre 2022.

Ce guide de pratique est une mise à jour du guide de l'AUC publié à l'origine (en anglais) le 5 décembre 2019 en ligne et en février 2020 en version imprimée (le résumé des changements se trouve sur [cuaj.ca](http://cuaj.ca)).

### 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 hommes<sup>1</sup>. Le traitement du CP métastatique *de novo* repose essentiellement sur le traitement par privation androgénique (TPA), soit par castration chirurgicale ou chimique, 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 s'accompagne d'un pronostic sombre, la survie globale (SG) médiane étant estimée à environ 3 à 4 ans<sup>2</sup>. Par rapport aux cas de CP où des métastases apparaissent après le diagnostic de cancer localisé, les cas de CP métastatique *de novo* présentent dans l'ensemble un pronostic plus défavorable<sup>3,4</sup>. Au cours des 10 dernières années, des essais influents ont observé une amélioration de la survie des hommes atteints de cancer de la prostate métastatique non traités par castration ou sensible à la castration (CPNCm/CPSCm), à qui on avait prescrit des stratégies d'intensification du TPA incluant des traitements par voie générale et des traitements ciblant la tumeur primitive.

Le Groupe canadien d'oncologie urologique (CUOG), en collaboration avec l'Association des urologues du Canada (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 avril 2022, 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'expert-e-s formé d'urologues, d'oncologues médicaux/ales et de radio-oncologues ayant une vaste expérience dans la

prise en charge du CPNCm/CPSCm a élaboré les recommandations. Les 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'OMS<sup>5</sup>. Chaque recommandation est indiquée comme étant « forte » ou « faible », d'après une version modifiée de la méthodologie GRADE<sup>5</sup>. Lorsque les données probantes de niveau 1 font défaut, le présent guide tente de fournir une opinion d'expert·e·s pour orienter la prise en charge des patients.

### Indications pour la stadification du cancer de la prostate

**Dans les cas récemment diagnostiqués de CP, il faut procéder à la stadification par tomодensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis et par scintigraphie osseuse (au <sup>99m</sup>Tc-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-diphosphonate marqué au <sup>99m</sup>technétium (<sup>99m</sup>Tc-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 viscérales<sup>6</sup>.

Les nouvelles techniques d'imagerie diagnostique utilisées pour la stadification du CP, en particulier la tomographie par émission de positrons (TEP)/TDM ciblant l'APS membranaire (PSMA), sont 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, 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 leurs conclusions sont fondées sur ces dernières.

### Établissement du pronostic

**Les patients ayant reçu un diagnostic de CPm 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).**

Des essais cliniques récents menés auprès de patients atteints de CPNCm/CPSCm ont utilisé des facteurs pragmatiques pour stratifier le pronostic. L'essai CHARTED a classé les cas de CP en fonction du volume tumoral. Un 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 un volume faible comprenait tous les autres cas de CPNCm/CPSCm<sup>7</sup>. 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 critères<sup>8</sup>. Fait intéressant, une étude comparant la classification de chacun de ces essais a montré une discordance globale de 18,2 % entre les critères des essais CHARTED 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 sombre<sup>9</sup>.

### Traitement par privation androgénique

**Un TPA doit être amorcé dans les cas récemment diagnostiqués de CPm (données de niveau 1, forte recommandation). Le TPA continu est la norme de soins pour le CPm; 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, la testostérone continue d'exercer un effet important sur la progression du CPNCm *de novo*. 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 CPm 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 ou antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines [GnRH]). Le moment optimal pour entreprendre la privation androgénique a fait l'objet de nombreux essais, deux revues systématiques laissant entendre qu'un traitement précoce est associé à une amélioration de la SG et de la survie spécifique au cancer et à une diminution du taux de complications squelettiques par rapport à un traitement différé<sup>10,11</sup>. Fait encore plus important, le traitement précoce du CPNCm par TPA est nécessaire lorsqu'est utilisé un autre traitement par voie générale, tel que le docétaxel ou les inhibiteurs de l'axe des récepteurs des androgènes.

Le TPA est associé à des effets secondaires; il peut aussi faire hausser le risque de manifestations cardiovasculaires, mais les données sur ce point sont contradictoires. Il a été montré 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<sup>12,13</sup>. Par ailleurs, le bienfait qui a été observé en lien avec un traitement d'association auquel on a ajouté un traitement par voie générale concernait des patients recevant un TPA continu.

### Traitement local : Traitement de la tumeur primitive dans le CPNCm

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

En présence d'un CPNCm de faible volume, le traitement de la tumeur primitive de la prostate présente des avantages théoriques, notamment la réduction des effets secondaires locaux qui peuvent survenir en raison de la progression locale de la maladie, ainsi que la résection de la tumeur pouvant être la source de cytokines et de facteurs de croissance susceptibles d'induire la progression de la maladie<sup>14</sup>.

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 considéré comme biologiquement équivalent a été ajouté, ce dernier consistant en un schéma posologique de 57,7 Gy en 19 fractions de 3,04 Gy trois fois par semaine pendant six semaines. Au départ, 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 mois, 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 le bienfait le plus prononcé 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 mené au Royaume-Uni et en Suisse. Il visait à comparer de nombreuses stratégies thérapeutiques avec la norme de soins (TPA seulement) dans la prise en charge de patients à risque élevé atteints de CPNC localement avancé et métastatique. Dans le 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 seul<sup>7,15</sup>. 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<sup>7,15</sup>. 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 présélectionnées 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 prolongation de la SSE 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; RRI : 0,88; IC à 95 % : 0,77 à 1,01;  $p = 0,059$ ). La survie globale était plus longue 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'absence de bienfait 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 osseuses<sup>16</sup>. 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'expert-e-s, 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 PCa and

oligométastases to the BONE: A randomized, controlled, feasibility trial)<sup>17</sup>, SWOG1802 (Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with mPCa [<https://www.swog.org/clinical-trials/s1802>]), G-RAMPP/AUO-AP-75/13 (Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with Pca with limited bone metastases)<sup>18</sup> et IP2-ATLANTA (Additional Treatments to the Local Tumor for metastatic prostate cancer – Assessment of Novel Treatment Algorithms: Protocol for a multicenter, phase 2, randomized controlled trial)<sup>19</sup>. 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 de la tumeur primitive n'est pas recommandée chez les patients atteints de CPm.

### Traitements par voie générale : chimiothérapie, acétate d'abiratéronne, enzalutamide et apalutamide

**Le docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines sur six cycles) en concomitance avec le TPA est une option chez les patients 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 CPRCm<sup>20</sup>. Trois essais de grande envergure avec répartition aléatoire ont évalué l'effet de l'ajout du docetaxel à l'arsenal thérapeutique pour traiter le CPNCm/CPSCm : les essais CHARTED, STAMPEDE et GETUG-AFU 15<sup>7,21,22</sup>. Dans l'essai CHARTED, 790 patients atteints de CPNCm/CPSCm ont été randomisés pour recevoir un TPA associé au docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines sur six cycles) ou un TPA seul<sup>7</sup>. Dans le cadre de cet essai, 35 % (n = 277) présentaient des métastases de faible volume et

65 % (n = 513), 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 mois 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)<sup>23</sup>.

Dans l'essai GETUG-AFU 15, 385 patients atteints de CPNCm/CPSCm ont été randomisés pour recevoir un TPA associé au docetaxel ou un TPA seul<sup>22</sup>. Bien que la posologie du docetaxel ait été la même que celle utilisée dans l'essai CHARTED, les patients étaient autorisés à recevoir jusqu'à neuf cycles, comparativement à six cycles dans l'essai CHARTED. 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 CHARTED avaient un volume élevé de métastases, seulement 48 % des patients du groupe docetaxel de l'essai GETUG-AFU 15 avaient une maladie à volume élevé. 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 mois; RRI : 0,78; IC à 95 % : 0,56 à 1,09)<sup>24</sup>. 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 métastatique<sup>25</sup>.

Le troisième essai visant à évaluer l'effet du docetaxel sur le CPNCm/CPSCm était le volet de l'essai STAMPEDE portant sur cet agent<sup>21</sup>. Dans cet essai, contrairement aux essais CHARTED et GETUG-AFU 15, 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 de la prostate 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 (61 %) présentaient des métastases osseuses et 592 n'ont reçu qu'un TPA et six cycles de



docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines sur six cycles). L'association TPA plus docetaxel a exercé 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 avec le 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<sup>26</sup>. 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 doit 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 le groupe à faible fardeau de leur essai par rapport au groupe à faible fardeau de l'essai CHAARTED ( $n < 160$ ).

Une récente méta-analyse des essais CHAARTED, GETUG-AFU 15 et STAMPEDE confirme le bienfait lié à l'ajout du docetaxel au TPA dans le traitement des patients atteints de 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  $\geq 8$ , 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 peut être envisagé 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, amé-

liorait la survie en présence de CPNCm, à la fois avant et après le traitement par docetaxel<sup>27,28</sup>. Deux essais, LATITUDE et STAMPEDE, ont évalué l'effet de l'abiratéron chez les patients atteints de CPNCm/CPSCm<sup>8,29,30</sup>.

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 versus un TPA seul. Les patients admissibles comprenaient des patients atteints de CPNCm présentant au moins deux des trois caractéristiques associées à un risque élevé (score de Gleason  $\geq 8$ , 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 plus longue 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 prednisolone a été évaluée chez des hommes atteints de CPNCm<sup>29</sup>. Dans cette étude, 1917 patients atteints de CPNCm et présentant l'une des caractéristiques suivantes ont été inscrits : cancer de la prostate métastatique récemment diagnostiqué avec atteinte ganglionnaire ou 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  $\geq 40$  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 prednisolone (5 mg) et un TPA ou un TPA seul; un peu plus de la moitié (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)<sup>29</sup>. 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, 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 faible<sup>31</sup>. Chez les hommes atteints de CPNCm, l'ajout d'acétate d'abiratéronne 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<sup>32,33</sup>. Deux études récentes ont évalué le rôle de l'enzalutamide dans le CPNCm, soit les essais ARCHES et ENZAMET<sup>34,35</sup>.

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 radiographique (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). Une récente analyse finale a montré une amélioration de la SG dans le groupe traité par enzalutamide (RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,53 à 0,81;  $p < 0,0001$ )<sup>36</sup>. Les patients ayant reçu du docetaxel sur six cycles tout au plus pouvaient être admis à l'étude, et 18 % (205) des patients 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. On a observé un bienfait lié à la SSPr et la SG chez les patients traités par enzalutamide, quel que soit le fardeau de la maladie et le moment d'apparition des métastases (*de novo* ou métachrones).

L'étude ENZAMET était un essai clinique en mode ouvert mené auprès de 1125 patients 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 de l'équipe de recherche. L'utilisation de la chimiothérapie était bien équilibrée entre les deux groupes (le recours au docetaxel était prévu 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 recours prévu au 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 auteur-e-s 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 patients 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 patients 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 40,0 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. L'analyse finale de la SG a montré que l'apalutamide entraînait une SG plus longue, réduisant le risque de décès de 35 % (SG médiane non atteinte avec l'apalutamide contre 52,2 mois dans le groupe placebo; RRI : 0,65; IC à 95 % : 0,53 à 0,79;  $p = 0,0001$ )<sup>37,38</sup>. Le bienfait procuré par l'apalutamide sur la SSpR et la SG a été observé indépendamment du fardeau de la maladie et du moment d'apparition des métastases (*de novo* vs métachrones).

### Trithérapie

**Chez les patients qui peuvent tolérer le docetaxel sans problème d'innocuité et à qui on estime que le docetaxel convient, la trithérapie doit être envisagée parmi les options de traitement.**

**L'acétate d'abiratéronne plus prednisone en association avec le TPA et le docetaxel est une option de traitement chez les patients atteints de CPNCm/CPSCm de volume élevé** (données de niveau 1, forte recommandation).

**L'association d'acétate d'abiratéronne et de prednisone à laquelle on ajoute le docetaxel peut être envisagée pour les patients atteints de CPNCm/CPSCm de faible volume** (données de niveau 3, faible recommandation).

Les données récentes de l'essai PEACE-1 ont montré les bienfaits de l'association du TPA plus prednisone plus docetaxel et acétate d'abiratéronne par rapport au docetaxel et au TPA<sup>39</sup>. Dans un plan factoriel 2x2, les patients atteints de CPSCm *de novo* (n = 1173) ont été randomisés pour recevoir la norme de soins (n = 296), la norme de soins plus l'abiratéronne et la prednisone (n = 29), la norme de soins

plus une radiothérapie (n = 293) ou la norme de soins plus l'abiratéronne plus une radiothérapie (n = 291). La norme de soins comprenait le TPA avec ou sans docetaxel, et dans l'ensemble, 60 % des participants ont reçu six cycles (valeur médiane) de docetaxel.

Comparativement à la norme de soins (TPA plus docetaxel sans abiratéronne), l'ajout de l'abiratéronne a prolongé la SG médiane et réduit de 25 % le risque relatif de décès toutes causes confondues (RRI ajusté de la SG : 0,75; IC à 95,1 % : 0,59 à 0,95;  $p = 0,017$ ). En utilisant les critères de l'étude CHAARTED, les patients atteints de cancer à volume élevé traités par abiratéronne et prednisone en plus de la norme de soins (y compris le docetaxel) par rapport à la norme de soins seule ont affiché une réduction du risque relatif de progression radiographique ou de décès (RRI ajusté : 0,47; IC à 99,9 % : 0,30 à 0,72,  $p < 0,0001$ ); la SG a été plus longue, passant de 3,47 ans avec la norme de soins sans abiratéronne à 5,14 ans lorsque l'abiratéronne a été ajoutée, ce qui correspond à une réduction de 28 % du risque relatif de décès (RRI ajusté : 0,72; IC à 95,1 % : 0,55 à 0,95,  $p = 0,019$ ). Chez les patients atteints d'un cancer à faible volume, l'ajout de l'abiratéronne à la norme de soins a réduit le risque relatif de progression radiographique ou de décès (RRI ajusté : 0,58; IC à 99,9 % : 0,29 à 1,15;  $p = 0,0061$ ); aucun bienfait lié à la SG n'a pas été constaté en raison du manque de maturité des données (SG médiane non atteinte dans les deux groupes). Fait important, bien que l'ajout de l'abiratéronne à la norme de soins ait augmenté le risque d'hypertension (22 % contre 13 %), l'association n'a pas augmenté de manière significative les manifestations indésirables de grade 3 ou d'autres manifestations indésirables graves, telles que la neutropénie ou la fatigue.

**Le darolutamide en association avec le TPA et le docetaxel est une option de traitement pour les patients atteints de CPNCm/CPSCm quel que soit le volume de la maladie** (données de niveau 1, forte recommandation).

Dans l'essai ARASENS, 1306 patients atteints de CPSCm ont été randomisés pour recevoir du docetaxel et un TPA avec (n = 651) ou sans (n = 655) darolutamide<sup>40</sup>. Une amélioration significative de la SG a été observée chez ceux qui recevaient du darolutamide; le risque de décès était 32,5 % plus faible dans le groupe sous darolutamide que dans le groupe placebo (RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,57 à 0,80;  $p < 0,001$ ) et la SG à quatre ans était de 62,7 % (IC à 95 % : 58,7 à 66,7) dans le groupe sous darolutamide et de 50,4 % (IC à 95 % : 46,3 à 54,6) dans le groupe placebo. Bien que l'efficacité basée sur le volume de la maladie n'ait pas été définie, les bienfaits de l'ajout du darolutamide au docetaxel ont été observés quel que soit le stade métastatique au moment du diagnostic initial (M1 : RRI de 0,71; IC à 95 % de 0,59 à 0,85; M0 : RRI de 0,61; IC à 95 %



de 0,35 à 1,05). L'ajout de darolutamide au docetaxel n'a pas augmenté les manifestations indésirables, telles que la neutropénie ou la fatigue; l'ajout de darolutamide a légèrement augmenté le taux d'éruptions cutanées (16,6 % contre 13,5 %) et d'hypertension (13,7 % contre 9,2 %).

Les essais ARASENS et PEACE-1 montrent tous deux les bienfaits de l'ajout d'un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs d'androgènes (ARPi, de l'anglais *androgen receptor pathway inhibitor*) au docetaxel pour traiter un CPSC. Ces études montrent les bienfaits de la trithérapie (TPA, ARPi et docetaxel) par rapport au TPA et au docetaxel, mais n'ont pas directement comparé l'efficacité de la trithérapie à celle de l'association TPA + ARPi. Ainsi, le présent guide de pratique ne reconnaît aucune option de traitement comme étant « optimale », et diverses trithérapies ou bithérapies sont recommandées.

Les deux études montrent, dans les analyses de sous-groupes, que les caractéristiques des patients susceptibles d'influer sur l'utilisation de la trithérapie par rapport à la bithérapie sont limitées, car des bienfaits en termes de SG et de SSPr ont été observés en lien avec une majorité de facteurs prédéterminés liés aux patients. Une de ces caractéristiques, le volume tumoral basé sur les critères de l'étude CHAARTED<sup>7</sup>, s'est révélée importante dans l'essai PEACE-1; chez les patients atteints d'un cancer à faible volume, l'ajout d'abiraterone à la norme de soins a réduit le risque relatif de progression radiographique ou de décès (RRI ajusté : 0,58; IC à 99,9 % : 0,29 à 1,15;  $p = 0,0061$ ) mais aucun bienfait sur la SG n'a été noté chez les patients atteints d'un cancer à volume élevé, probablement en raison du manque de maturité des données (la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes). L'influence du volume tumoral n'a pas été examinée dans les essais ARASENS, mais le bienfait sur la survie était indépendant du stade au moment du diagnostic<sup>40</sup>. En résumé, bien que le volume de la maladie semble influencer sur le bienfait sur la survie dans l'essai PEACE-1, les recommandations formulées concernant la trithérapie ne tiennent pas compte du volume de la maladie.

## Prévention de l'ostéoporose

**Il faut évaluer le risque de fracture chez tous les patients atteints de CPNCm/CPSCm traités par TPA. Tous les patients 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) (données de niveau 1, forte recommandation).**

En raison de l'évolution des traitements d'association comprenant un TPA pour traiter le CPNCm, la survie des patients

atteints de CP *de novo* est de plus en plus longue, tout comme la durée d'exposition des os aux effets du TPA. 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 effet, en un an, les patients peuvent perdre jusqu'à 10 % de leur densité minérale osseuse (DMO)<sup>41-43</sup>. Il est recommandé de mesurer la DMO au départ par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA) chez les patients atteints de CPNCm qui entreprennent un TPA, et de recourir à des calculatrices de risque de fracture telles que FRAX<sup>44</sup>. 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 patients atteints de CPNCm/CPSCm traités par TPA devraient être encouragés à prendre de la vitamine D (1000 UI par jour) et à s'assurer d'un apport total de calcium de 800 à 1000 mg par jour. Il faut les encourager à apporter des changements particuliers 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 de < -1 et > -2,5) ou d'ostéoporose (score T de < -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)<sup>42,43,45</sup>. Ces doses sont beaucoup plus faibles que celles requises pour prévenir les complications squelettiques chez les patients atteints de CPSCm et, par conséquent, sont associées à des effets secondaires considérablement moindres; les fréquences des cas d'hypocalcémie et d'ostéonécrose de la mâchoire cliniquement significatives sont peu élevées lorsqu'on a recours à ces doses plus faibles de denosumab ou d'acide zolédronique<sup>46,47</sup>.

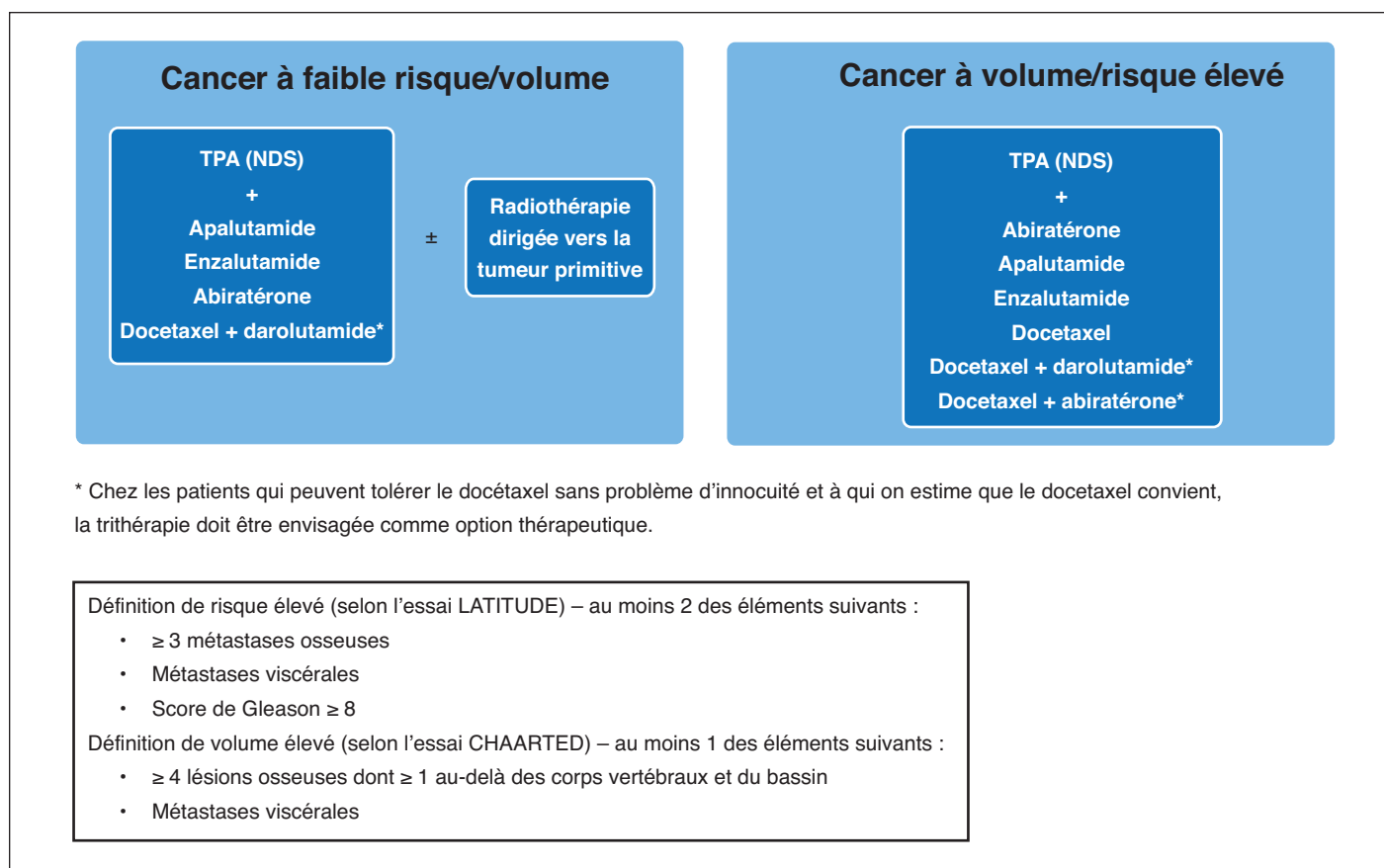
## Traitement d'un cancer oligométastatique

De nouvelles données probantes émergent sur le rôle de la radiothérapie en cas de métastases à distance asymptomatiques, en particulier dans les cancers « oligométastatiques » à faible fardeau. Actuellement, il existe peu de données permettant de formuler des recommandations générales; toutefois, une approche multidisciplinaire offrirait la meilleure occasion de déterminer au cas par cas la prise en charge optimale et d'envisager l'inscription du patient à des essais cliniques en cours.

## Consultation multidisciplinaire

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





**Figure 1.** Résumé du traitement du cancer de la prostate métastatique non traité par castration et sensible à la castration. NDS : norme de soins; TPA : traitement par privation androgénique.

Choisir le bon moment pour entreprendre un traitement par voie générale et choisir le traitement optimal parmi une multitude d'options nécessite 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, y compris le recours initial à des schémas à base de docétaxel, il est essentiel d'évaluer l'admissibilité du patient à la chimiothérapie. De même, il peut être nécessaire d'obtenir les avis conjoints d'un·e urologue, d'un·e oncologue médical et d'un·e 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 quelques dernières années, on a assisté à une augmentation significative des options thérapeutiques pou-

vant prolonger la vie des patients atteints de CP, ce qui a modifié l'algorithme de traitement du CPNCm/CPSCm. Il faut offrir à tous les patients atteints de CPNCm/CPSCm un traitement par voie générale d'intensification thérapeutique en concomitance avec le TPA, peu importe le volume tumoral, et que les métastases soient métachrones ou *de novo*. Chez les patients présentant un cancer à risque élevé ou à volume élevé, il faut fortement envisager une radiothérapie ciblant la prostate en plus du traitement par voie générale.

La figure 1 présente un résumé du traitement recommandé pour le CPNCm/CPSCm.

**Conflits d'intérêts :** Le Dr So a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Astellas, Bayer, Janssen, Merck et TerSera. Le Dr Chi a reçu des honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Point Bioparma, Roche et Sanofi; et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Point Bioparma, Roche et Sanofi. Le Dr Danielson a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AAA, Amgen, Astellas, Bayer, EMD Serono, Ferring, Janssen, Novartis et Tolmar et a reçu des honoraires de ces mêmes sociétés. Le Dr Fleshner a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Astellas, Janssen, Merck et Sanofi, a reçu des honoraires et une rémunération de participation au Bureau des conférenciers de ces mêmes sociétés; il a reçu des subventions de recherche (remises 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 Kinnaird a reçu des honoraires d'Advanced Accelerator Applications et de Boston Scientific; et il a participé à un essai clinique appuyé par Exact Imaging. 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 ou des 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 du GURC et de Janssen; il a reçu des subventions de recherche et des honoraires de la part 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 Pouliot a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Merck, Novartis, TerSera et Tolmar, et a reçu des honoraires 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 par Cancer du rein Canada. Le Dr Rendon a été membre de conseils consultatifs et du Bureau des conférenciers d'AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ferring, Janssen, Pfizer, Roche, Sanofi et Tolmar et il a reçu des honoraires de ces mêmes sociétés; il a reçu des honoraires ou des subventions de la part 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. La Dr<sup>e</sup> Sridhar a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Immunomedex, Janssen, Merck, Pfizer et Seagen. 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'Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Knight, Myovant, Novartis, Pfizer, Sanofi et Tolmar et a reçu des honoraires ou une rémunération de ces mêmes sociétés; il a participé à des essais cliniques appuyés par Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Novartis, Pfizer et Sanofi.

Avant d'être publié initialement, 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 et le Conseil exécutif de l'AUC. Les présentes modifications ont été approuvées par le Comité des guides de pratique de l'AUC et par le Conseil exécutif de l'AUC.

## Références

- Comité CCSA. Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. Société canadienne du cancer. 2019.
- 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)
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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)
- 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>
- 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.
- 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* 2020;38:601-11. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02704-y>
- Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus 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>
- 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>
- Joseph N, Anjanappa M, Choudhury A. Treatment of primary in metastatic prostate cancer: What is the standard of care? *Cancer J* 2020;26:83-6. <https://doi.org/10.1097/PP0.0000000000000430>
- Parker CC, James ND, Brawley CD, Ali A, *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)
- Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC *et al.* Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76:115-24. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2019.02.003>
- Sooriakumaran P. Testing radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastases to the bone: A randomized, controlled feasibility trial. *BJU Int* 2017;120:E8-20. <https://doi.org/10.1111/bju.13925>
- Rexer H. [Metastatic, hormone-naïve 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)]. *Urologia* 2015;54:1613-6. <https://doi.org/10.1007/s00120-015-4020-z>
- Connor MJ, Shah TT, Smigielska K, *et al.* Additional treatments to the local tumor for metastatic prostate cancer — assessment of novel treatment algorithms (IP2-ATLANTA): Protocol for a multicenter, phase 2, randomized controlled trial. *BMJ Open* 2021;11:e042953. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042953>
- 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>
- 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)
- 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)
- 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>
- 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.euro.2015.11.005>
- 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 CHARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018;73:847-55. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2018.02.001>
- 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;30:1992-2003. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396>
- 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)
- 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>
- 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>

30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad A, *et al.* Overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) by high or low disease volume and progression to mHSPC (MO at diagnosis) or de novo mHSPC (M1 at diagnosis): Post hoc analysis of the phase 3 ARCHES trial. *J Clin Oncol* 2022;40:115. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6\\_suppl.115](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.115)
36. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, *et al.* Efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by pattern of metastatic spread: ARCHES post-hoc analyses. *J Urol* 2021;205:1361-71. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001568>
37. 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>
38. castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase 3 TITAN study. *J Clin Oncol* 2021;39:2294-303. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488>
39. Fizazi K, Foulon S, Carles J, *et al.* Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet* 2022. [Publication électronique avant l'impression]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00367-1)
40. Smith MR, Hussain M, Saad F *et al.* Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1132-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119115>
41. 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>
42. 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/O1.ju.0000063820.94994.95>
43. 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>
44. 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/cuoj.811>
45. 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>
46. 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)
47. 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:** Dr Alan I. So, Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; alan.so@ubc.ca