



# CANCER DE PROSTATE DISSEMINÉ OU METASTATIQUE

## Référentiel RCP ONCO-UROLOGIE DE BASSE-NORMANDIE

La mise à jour à jour a été effectuée à partir des recommandations 2013 en onco-urologie (AFU, EAU, ESMO, INCA), et de publications importantes nouvelles ayant un impact sur la prise en charge des patients depuis 2012.

**Tout dossier doit être présenté  
en RCP  
avant tout acte thérapeutique**

**Conformément au plan cancer 2,  
tout patient doit pouvoir bénéficier  
d'une proposition d'un essai thérapeutique**

L'ensemble actualisé des essais cliniques disponibles en Basse Normandie est accessible sur le site du Réseau Onco Basse-Normandie dans la rubrique *Recherche clinique*

**Tout patient  $\geq$  75 ans doit se voir proposer  
en cas d'échelle de screening G8  $<$  14  
une consultation d'oncogériatrie afin d'aider à la  
prise de décision thérapeutique et proposer un plan  
personnalisé de soins adapté.**

## TABLE DES MATIERES

<b>I- Maladie métastatique hormonosensible.....</b>	<b>3</b>
1.1- Modalités de la déprivation androgénique de 1 <sup>ère</sup> ligne.....	3
1.2- Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne.....	4
1.3- Indications de l'hormonothérapie par anti-androgènes de 1 <sup>ère</sup> génération.....	4
2.4- Surveillance de l'hormonothérapie.....	4
<b>II- Maladie métastatique résistante à la castration (mCPCR).....</b>	<b>5</b>
2.1- Définition de la résistance à la castration.....	5
2.2- Traitement en cas de résistance à la castration.....	5
2.2.1- Maladie M+ asymptomatique ou pauci symptomatique.....	5
2.2.2- Maladie M+ symptomatique.....	5
2.3- Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne chez les mCPCR.....	6
2.3.1- Si Hormonothérapie de 1 <sup>ère</sup> ligne : absence de standard.....	6
2.3.2- Si chimiothérapie de 1 <sup>ère</sup> ligne.....	6
2.4- Traitement après la 2 <sup>ème</sup> ligne.....	6
2.5- Place des traitements complémentaires.....	7
2.5.1- Les modulateurs osseux.....	7
2.5.2- Autres traitements.....	7
<b>Annexes</b>	
Annexe 1- Bibliographie.....	8
Annexe 2- Protocoles de chimiothérapie.....	11
Annexe 3- Molécules de déprivation androgénique.....	12
Annexe 4- Prévention de l'ostéoporose.....	13

## - I - MALADIE METASTATIQUE HORMONOSENSIBLE

### 1.1- Modalites de la déprivation androgénique en 1ère ligne

#### Hormonothérapie par agoniste ou antagoniste de la LH-RH (Annexe 3)

La castration chirurgicale peut être une alternative, en cas de patient non compliant à un traitement médicamenteux, à mettre en balance avec le risque anesthésique.

L'utilisation de traitement anti androgène non stéroïdien (Bicalutamide, Nilutamide, Flutamide) en monothérapie n'est pas recommandée en cas de maladie métastatique quel que soit le volume tumoral, quel que soit l'âge. [6]. Ce traitement est moins efficace qu'une thérapie par agoniste, en terme de survie, progression de la maladie et événements indésirables.

Il semble également qu'une monothérapie par anti-androgène stéroïdien ou non stéroïdien diminue l'efficacité d'un traitement par agoniste de la LHRH en recours.

L'utilisation de traitement anti-androgène stéroïdien (Acétate de Cyprotérone) en monothérapie n'est pas non plus recommandée du fait d'une efficacité moindre qu'un traitement par agoniste et du risque d'effets indésirables cardio-vasculaires du fait du caractère stéroïdien de la molécule.

### 1.2- Traitement de première ligne

**Standard** : Déprivation androgénique immédiate et continue

#### **Options :**

- En cas de facteur de bon pronostic (tumeur initiale bien différenciée, élévation secondaire tardive du PSA (> 5 ans après le traitement local), sans lésion secondaire menaçante et patient asymptomatique désirent conserver sa qualité de vie, **l'hormonothérapie peut être différée** sous réserve d'informations précises des risques encourus au patient. A discuter en RCP.
- **Une chimiothérapie par 6 cycles de DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup>** chez des patients en bon état général, <75 ans, et présentant une masse tumorale

importante (études Chaarted et Stampede) [18-19] peut être associée à l'hormonothérapie. A discuter en RCP.

- Les bénéfices du **blocage androgénique complet** initial au-delà d'un mois sont modestes (2 % sur la survie spécifique à 5 ans), au détriment d'une morbidité plus lourde donc pas d'indication en pratique quotidienne à un blocage androgénique maximal.
- **Les biphosphonates et les inhibiteurs de Rank-ligand** (Denosumab) n'ont pas d'indication dans la prévention des complications osseuses en phase d'hormono-sensibilité.

### 1.3- Indications de l'hormonothérapie par anti-androgènes de 1ère génération

#### 1.3.1- Association d'un anti-androgène

- A proposer en cas d'échappement clinique ou biologique sous analogue de la LH-RH seule (efficacité attendue de 20 à 30%).
- Si patient sous antagoniste de la LHRH, lors de la résistance à la castration, possibilité de changement pour un blocage androgénique complet classique sans évidence de preuve.
- Si patient sous agoniste, bénéfice d'un changement de traitement par antagoniste peu évident.
- Si patient jeune avec une maladie métastatique rapidement évolutive, une chimiothérapie pourra être proposée directement.
- Intérêt du blocage androgénique maximal plus discutable avec l'arrivée des nouvelles hormonothérapies et les nouvelles données bibliographiques (études TERRAIN ou STRIVE) [21-22]

#### 1.3.2- En cas de blocage androgénique maximal

- Arrêt de l'anti-androgène induit une réponse biologique dans 15% des cas.
- Attendre 4 à 6 semaines avant de mettre en évidence un syndrome de retrait.

### 1.4- Surveillance de l'hormonothérapie

#### 1.4.1- Biologie

- Dosage PSA à 3 mois puis tous les 6 mois
- Prévention ostéoporose [7 à 15] - Annexe 4

---

## - II- MALADIE METASTATIQUE RESISTANT A LA CASTRATION (mCPCR)

### 2.1- Définition de la résistance à la castration

- Testostéronémie à des taux de castration (<0,5 ng/ml ou 1,7 nmol/l)
- Trois augmentations du PSA à au moins 2 semaines d'intervalle, dont 2 à plus de 50% au-dessus du Nadir avec PSA > 2 ng/ml
- Retrait de l'anti-androgène > 4 semaines (6 pour le Bicalutamide)
- Progression du PSA malgré des manipulations hormonales successives
- Progression des lésions osseuses ou des parties molles

Il est recommandé de poursuivre la suppression androgénique par un analogue de la LH-RH

### 2.2- Traitement en cas de résistance à la castration

#### 2.2.1 - Maladie M+ asymptomatique ou pauci symptomatique

- Standard :
  - Acétate d'abiratérone
  - Enzalutamide
- Options :
  - Chimiothérapie par Docetaxel : En cas de maladie rapidement évolutive ou symptomatique ou avec évolution viscérale en particulier hépatique.
  - Distilbène/Estracyt : pas d'indication

#### 2.2.2 - Maladie M+ symptomatique

- Standard : Chimiothérapie par Docetaxel
- Options :
  - Acétate d'abiratérone
  - Enzalutamide
  - Radiothérapie métabolique en l'absence de métastase viscérale

## 2.3- Traitement de 2ème ligne chez les mCPRC

### 2.3.1 Si Hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne : absence de standard

➤ **Options :**

- Chimiothérapie par Docetaxel / 3 semaines
- Radiothérapie métabolique en l'absence de métastases viscérales et maladie symptomatique
- Hormonothérapie de 2<sup>ème</sup> génération en cas de contre-indication à la chimiothérapie et en fonction de l'efficacité de la 1<sup>ère</sup> ligne

### 2.3.2 Si chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne

➤ **Standards :**

- Hormonothérapie par Abiratérone ou Enzalutamide
- Chimiothérapie par Cabazitaxel

➤ **Option:**

- Radiothérapie métabolique en l'absence de métastase viscérale et maladie symptomatique.

## 2.4- Traitement après la 2ème ligne

**Le dossier devra être discuté en RCP de manière systématique :**

- Hormonothérapies de nouvelle génération et chimiothérapie mais il n'y a aucune données dans ces indications.
- On pourra aussi discuter la mise en route d'une chimiothérapie par Novantrone® chez les patients fragiles du fait de son bénéfice reconnu sur la qualité de vie et sa bonne tolérance.
- L'hormonothérapie d'ancienne génération pourra être envisagée :
  - *Distilbène*® : La dose recommandée est de 1 mg à 3 mg par jour (+/- une prévention anticoagulante).
  - *Estramustine* chez les patients sans antécédent de maladie thrombo-embolique.

## 2.5- Place des traitements complémentaires

### 2.5.1- Les modulateurs osseux :

- 2 types de produits :
  - Les inhibiteurs de rank-Ligand : Denosumab
  - Les biphosphonates (Acide Zolédronique)
  
- Du fait de son profil de tolérance, de sa facilité d'utilisation et d'une supériorité vis-à-vis de l'Acide Zolédronique, le Denosumab semble le traitement à privilégier.
  
- Leur indication est le cancer de la prostate hormonorésistant avec métastases osseuses. Ils peuvent être associés à l'hormonothérapie ou à la chimiothérapie.
  
- Précautions d'emploi :
  - Bilan dentaire systématique au préalable avec délai de 3 mois si soins dentaires invasifs avant de débiter le traitement.
  - Surveillance de la calcémie régulière pour les deux produits avec supplémentation obligatoire en Calcium-vitamine D pour le Dénosumab, fortement conseillé pour l'Acide Zolédronique.
  - Surveillance de la créatinine avant chaque injection pour l'Acide Zolédronique.

### 2.5.2- Autres traitements

En dehors d'une association avec la chimiothérapie, il n'y a pas d'indication à prescrire un traitement par Erythropoïétine en cas d'anémie chronique.

- ♣ La radiothérapie externe antalgique est à proposer en cas de métastases osseuses localisées douloureuses.

## ANNEXE 1 - BIBLIOGRAPHIE

- 1- Recommandations en Onco-Urologie 2013 : cancer de la prostate. Salomon L et al, Progrès en Urologie (2013), 24 Suppl.2, S69-S102
- 2- Prostate cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annal of Oncology 21 ( Supplement 5): V129-V133, 2010
- 3- EAU Guidelines on prostate Cancer. Part I et II. European Urology 59 (2011)
- 4- Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Johann Sebastian de Bono et al. The lancet* Vol 376 October 2, 2010.
- 5- EAU 11/2013 : Cardiovascular Morbidity Associated with Gonadotrophin Releasing Hormone Agonists and an Antagonist Albertsen & al ; European Urology 65 (2014) 565-573)
- 6- Non steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced cancer (Review) Kunath F, Grobe HR, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, Wullich B, Meerpohl JJ. 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- 7- Choo et al. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Trial of Risedronate for the Prevention of Bone Mineral Density Loss in Nonmetastatic Prostate Cancer Patients Receiving Radiation Therapy plus Androgen Deprivation Therapy. *IJROBP*, 2012.
- 8- R.Smith et al .Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *NEJM*, 2009
- 9- R.Smith et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2012.



- 10- TH.Diamond et al. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *The Journal of urology*, 2004
- 11- TH.Diamond et al. Osteoporosis in Men with Prostate Carcinoma Receiving Androgen-Deprivation Therapy. *Cancer*, 2004
- 12- T.Satoh et al. Single infusion of zoledronic acid to prevent androgen deprivation induced bone loss in men with naïve hormone naïve prostate carcinoma. *Cancer*, 2009.
- 13- M.Dror Michaelson et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotrophin releasing hormone induced bone loss in men with prostate cancer. *JCO*, 2007
- 14- Morote et al, Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer, *Urology* 2007
- 15- Recommandations HAS ; Prise en charge de l'ostéoporose 2006
- 16- Kellokumpu-Lehtinen P et al, Two- weekly versus 3- weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, Vol 14, Février 2013, 117 - 124.
- 17- Gravis G et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG- AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-58.
- 18- Sweeney C J et al, Chemohormonal therapy in metastatic hormone sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*, 2015;373 : 737-46
- 19- James N D 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, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, Published Online, December 21, 2015, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
- 20- Gravis G et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus 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*, Nov 2015

- 21-** Shore N D et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2016;17 : 153-63
- 22-** Penson D F et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol*, Jan 2016

## ANNEXE 2 - Protocoles de chimiothérapie

### **DOCETAXEL**

- 75 mg/m<sup>2</sup> J1 = J21 +/- associé à Prednisone 5mg X2/jour, 6 à 10 cycles maximum
- 36 à 40 mg/m<sup>2</sup> J1-J8-J15, J1 = J28, 6 cycles : si patient fragile symptomatique. Seul un bénéfice clinique est attendu.
- 50 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines (réduction de l'hématotoxicité)

### **CABAZITAXEL**

- 20 ou 25 mg/m<sup>2</sup> J1 = J21, 6 cycles

### **MITOXANTRONE**

- 12 mg/m<sup>2</sup> J1 = J21 +/- associé à Prednisone 5mg X2/jour, 6 cycles

---

## ANNEXE 3- Molécules de déprivation androgénique

### Agonistes de la LHRH

Quatre molécules possibles :

1. Décapeptyl (Triptoréline) : seule molécule injectable par voie intramusculaire (CI patient sous AVK). Forme 3 mois (11,25 mg) ou 6 mois (22,5 mg)
2. Eligard (Leucoprolide) : voie sous-cutanée (pas de CI si AVK). Forme 3 mois (22,5 mg) ou 6 mois (45 mg)
3. Enantone (Leucoprolide) : voie sous-cutanée. Forme 3 mois (11,25 mg) ou 6 mois (30 mg)
4. Zoladex (Goséréline) : voie sous-cutanée (implant). Forme 3 mois (11,25 mg) uniquement

### Antagoniste de la LHRH

Une seule molécule disponible :

1. Firmagon (Dégarelix) : voie sous-cutanée

#### *Posologie :*

- Nécessite une dose de charge de 2 injections sous-cutanées profondes (douleur à l'injection) de 120 mg, puis une injection mensuelle de 80 mg

#### *Avantage :*

- chez les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires [5] (diminution de la mortalité par pathologie cardio-vasculaire et diminution des événements cardio-vasculaires) sur les agonistes. Pas de différence si pas d'antécédents cardio-vasculaires.
- Absence de flare-up donc pas d'association à un anti-androgène pour les patients à risque (épidurite par exemple)

---

## ANNEXE 4- Prévention de l'ostéoporose

L'hormonothérapie va aggraver la perte de densité minérale osseuse chez des patients déjà potentiellement fragiles sur le plan osseux.

### 1.4.2.1- Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'ostéodensitométrie.

### 1.4.2.2 - Règles hygiéno-alimentaires et prévention du syndrome métabolique.

Quel que soit l'objectif (prévention de l'ostéoporose ou ostéoporose confirmée) tous les patients suivant un traitement hormonal doivent bénéficier de ces règles.

On s'assurera donc :

- D'une activité physique régulière en charge.
  - Maintien d'un IMC correct.
  - De l'arrêt du tabac et de la limitation de la consommation d'alcool.
  - D'apports calciques suffisant soit 1000 mg/jour en favorisant les apports alimentaires plutôt que la supplémentation médicamenteuse.
- D'apports en vitamine D suffisant

### 1.4.2.3- Modalités de prescription de ces thérapeutiques

- Grands Principes

Une consultation rhumatologique est souhaitable pour poser l'indication d'un traitement inhibant la résorption osseuse.

Tout patient présentant une ostéoporose nécessitera un traitement par biphosphonates avec comme bilan pré-thérapeutique :

- NFS, VS, CRP
- Electrophorèse des protéines sériques
- Calcémie, Calciurie des 24h, et vitamine D.
- Phosphatases alcalines.
- PTH
- TSH
- Créatininémie et albuminémie

- Panoramique dentaire et bilan stomatologie avec extractions dentaires si besoin.

En cas de DFG inférieur à 30 mL/min, les biphosphonates sont contre indiqués.

En cas d'antécédents d'œsophagite, ulcère gastroduodénale, de gastrite, il faudra prendre des précautions avec les biphosphonates oraux.

- **Les médicaments**

- Acide Zoledronique 5mg (ACLASTA®) :
  - 5 mg en une injection annuelle.
  - Associé à une supplémentation quotidienne en vitamine D 100 000 UI/ mois et calcium de 500 mg/j (eau de Contrexeville, par exemple)
- Risedronate (ACTONEL®) :
  - 35 mg /sem, avec un grand verre d'eau du robinet, 30 minutes avant toute prise de boissons ou d'aliments, et en restant debout les 30 minutes suivant la prise.
  - Pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (Cl > 30).
  - Associé à une supplémentation quotidienne en vitamine D 100 000 UI/ mois et calcium de 500 mg/j (eau de Contrexeville, par exemple)
- Alendronate monosodique (FOSAMAX®)
  - 1 cp à 10 mg/j strictement au lever, à jeun, avec un grand verre d'eau du robinet (ou une eau minérale faiblement minéralisée en calcium et en magnésium), en position assise ou debout, au moins une demi-heure avant l'absorption des premiers aliments ou d'une autre boisson
  - Assurer un apport adéquat en Calcium et en Vitamine D

Remarque : le Denosumab (PROLIA®) a l'AMM dans le Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures. Mais IL N'A PAS le remboursement.

▪ **Durée du traitement**

En cas d'ostéoporose confirmée, pendant environ 5 ans, puis il faut évaluer la situation (évolution de la DMO, nouvelle fracture ....) pour décider la poursuite ou l'arrêt du traitement anti ostéoporotique.

Dans la situation où le traitement a été prescrit pour prévenir la perte de la DMO, le traitement anti ostéoporotique devrait être poursuivi jusque 1 an après la fin du traitement hormono-suppresseur.

▪ **Effets indésirables notables**

Hypocalcémie

Fractures atypique du fémur.

Œsophagite pour les biphosphonates per os.

Ostéonécrose aseptique de la mâchoire.

**1.4.2.4-Contrôle de la trame osseuse**

-En cas de bilan ostéodensitométrique normal :

- On contrôlera la DMO après 1 an de traitement privatéur d'androgène
- Puis tous les 2 ans si la DMO à un an est normale.
- Un bilan vitamino calcique pourra être prescrit en vue des règles hygiéno-dietétiques qui seront mises en place dans tous les cas.

-En cas d'ostéopénie, un contrôle de la DMO devra être prévu 6 mois après le début du traitement hormono-suppresseur puis tous les 2 ans.

-En cas d'ostéoporose :

- Un contrôle de la DMO devra être prévu 6 mois après le début du traitement hormono-suppresseur.
- Puis tous les ans tant que le patient aura une hormonothérapie

**1.4.3. Prévention des risques cardio-vasculaires**

- Du fait du risque d'événement cardiovasculaire accru par une hormonothérapie, un examen cardio-vasculaire annuel auprès d'un cardiologue est recommandé

- Un exercice physique prolongé (marche rapide, vélo d'appartement) dans la mesure des possibilités du patient est recommandé

- La mesure du périmètre abdominal (prise de poids) par le médecin traitant est recommandée