



Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)

LES DÉFIS DE LA PRISE EN CHARGE DU CPRCnm

Préface du Pr Arnaud VILLERS
Urologue, CHU Lille



PRÉFACE



Le traitement par suppression androgénique (TSA) fait partie des standards de prise en charge des patients qui récidivent après un premier traitement local de la prostate par chirurgie ou radiothérapie.

Ce TSA est proposé en cas de récurrence biochimique avec élévation du PSA, à un stade souvent non métastatique extra-pelvien.

Cependant, que proposer lors de l'apparition du stade de résistance à la castration (CPRC) ? Jusqu'à récemment, la poursuite du TSA seul était l'unique option possible, avec un risque de développement de métastases à distance dans un délai médian de 2 à 2,5 ans.

Aujourd'hui, nous avons la possibilité d'accéder – pour le stade du CPRC non métastatique (CPRCnm) – aux thérapeutiques par Antagonisme du Récepteur aux Androgènes de 2^{ème} génération (ARA-2), déjà disponibles au stade du CPRC métastatique.

Une innovation thérapeutique qui, chez des patients avec un temps de doublement du PSA (TD-PSA) de moins de 10 mois et un bon état général, nous offre la possibilité de **relever un défi de prise en charge de taille : la préservation prolongée de la qualité de vie sans métastase.**

Pr Arnaud VILLERS
Urologue, CHU Lille



AFU : Association Française d'Urologie. ARA-2 : Antagonistes du récepteur aux androgènes de 2^{ème} génération. CPHSnm : Cancer de la prostate hormonosensible non métastatique. CHU : Centre hospitalier universitaire. CPHSm : Cancer de la prostate hormonosensible métastatique. CPL : Cancer de la prostate localisé. CPRCm : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique. CPRCnm : Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique. EAU : European Association of Urology. ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group. ESUR : European Society of Urogenital Radiology. ESTRO : European Society for Radiotherapy & Oncology. IRM : Imagerie par résonance magnétique. PSA : Prostate Specific Antigen. RR : Risque relatif. SIOG : International Society of Geriatric Oncology. TD-PSA : Temps de doublement du PSA. TSA : Traitement par suppression androgénique.

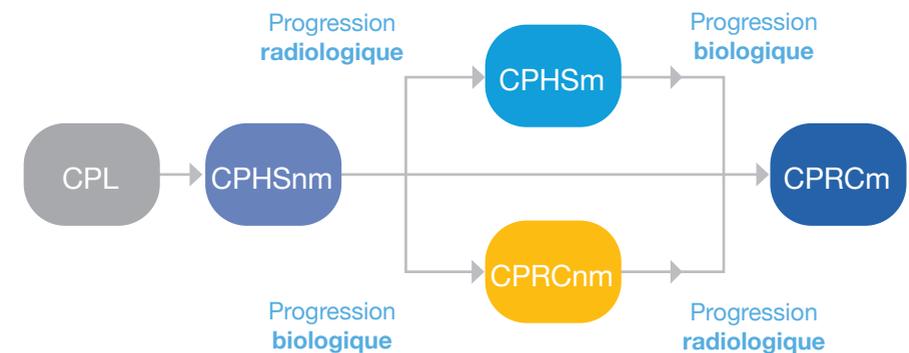
Après une suppression androgénique, une récurrence biologique presque inévitable^{1,2}

Une majorité de patients sous TSA développeront une résistance à la castration au fil du temps³⁻⁵

 **19,3**
mois

Après l'instauration d'un TSA, les patients finissent par développer un **état de résistance à la castration** après **19,3 mois** (temps médian)⁶.

STADES DU CANCER DE LA PROSTATE⁷



CPL : Cancer de la prostate localisé.
CPHSnm : Cancer de la prostate hormonosensible non métastatique.
CPHSm : Cancer de la prostate hormonosensible métastatique.
CPRCnm : Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique.
CPRCm : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique.

D'après Scher HI et al. 2011⁷

Au stade de CPRCnm, seule l'augmentation du PSA signale une aggravation de la maladie⁸

Le stade de **CPRC** est défini par l'Association Française d'Urologie (AFU) par un **taux de testostéronémie de castration < 50 ng/mL associée à une progression biochimique** (3 augmentations de PSA résultant en 2 augmentations de 50 % au-dessus du Nadir avec un PSA > 2 ng/mL)⁸.

En l'absence de métastases à distance, lorsque l'imagerie conventionnelle (scanner, IRM...) ne révèle pas de progression de la maladie, on parle de CPRC M0 ou **CRPCnm**³.

Au stade de CPRCnm, un risque de développement rapide de métastases osseuses à distance⁹

Après quelques années, un risque de progression radiologique inéluctable (sans traitement)⁹

~ 1/2 46 % des patients CPRCnm progressent au stade CPRCm (≥ 1 métastase(s) osseuse(s)) dans les 2 ans⁹.

3,5 Plus de 60 % progressent dans les 5 ans⁹.

~ 2 ans Le délai médian d'apparition de métastases osseuses est de 25 mois⁹.

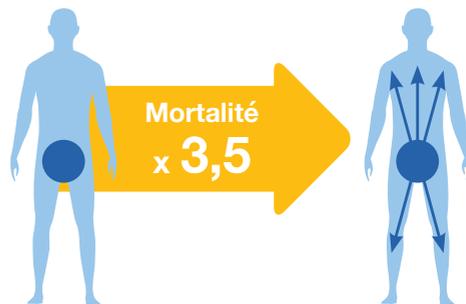
Un taux de survie à 5 ans qui chute dès l'apparition de lésions osseuses¹⁰

> 1/2 56 % des patients atteints de cancer de la prostate sans métastase osseuse survivent à 5 ans (87 % à 1 an)¹⁰.

3% Avec métastase(s) osseuse(s), seuls 47 et 3 % des patients survivent à 1 et 5 ans, respectivement¹⁰.

< 1% Avec métastase(s) osseuse(s) et événement(s) squelettique(s), seuls 40 et < 1 % des patients survivent à 1 et 5 ans, respectivement¹⁰.

La progression du CPRCnm vers un CPRCm augmente le risque de décès (56 % vs 16 %), toutes causes confondues¹¹ :



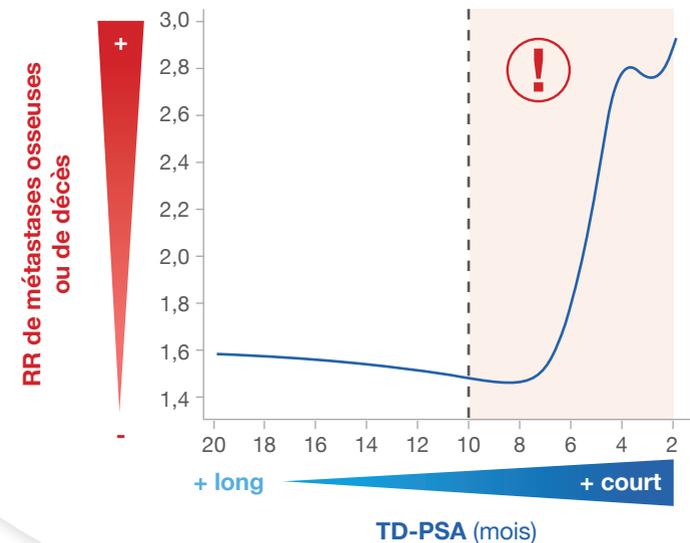
Un temps de doublement du PSA fiable pour l'identification des patients à haut risque¹²

Une vitesse de progression du PSA corrélée au risque de développement de métastases¹²

Le temps de doublement du PSA (TD-PSA) représente une valeur pronostique majeure au stade CPRCnm¹².

Le seuil de 10 mois est souvent retenu comme seuil pronostique fiable en cas de CPRCnm. Un TD-PSA ≤ 10 mois est ainsi associé à une augmentation significative du risque de développer des métastases et du risque de mortalité par cancer¹².

RELATION ENTRE LE TD-PSA ET LE RISQUE RELATIF (RR) DE PROGRESSION RADIOLOGIQUE OU DE DÉCÈS¹³



D'après Smith MR et al. 2013¹³

Lorsque le TD-PSA tombe sous le seuil de 10 mois, la survie sans métastases se voit raccourcie de moitié (~ 15 mois vs 30 mois), de même que la survie globale, qui baisse de 5 à 3 ans environ¹².

Des **attentes** fortes des patients en termes de **qualité de vie** ¹⁴

La qualité de vie, une priorité pour les patients

D'après une enquête européenne sur le cancer de la prostate, **le risque d'une espérance de vie réduite préoccupe moins les patients que les conséquences de la maladie sur leur qualité de vie** ¹⁴ :

PRINCIPALES INQUIÉTUDES EXPRIMÉES PAR LES PATIENTS ¹⁴



Des inquiétudes à prendre en considération lors de l'instauration d'un traitement

Les effets indésirables des traitements ont une influence majeure sur la **qualité de vie du patient** ⁴ : fatigue, humeur, libido, dépression, fonctions cognitives, symptômes urinaires...

D'autant plus que les patients CPRC sont majoritairement encore actifs et en bon état de santé ¹⁵



« PHOTOGRAPHIE » DES PATIENTS CPRC ¹⁵

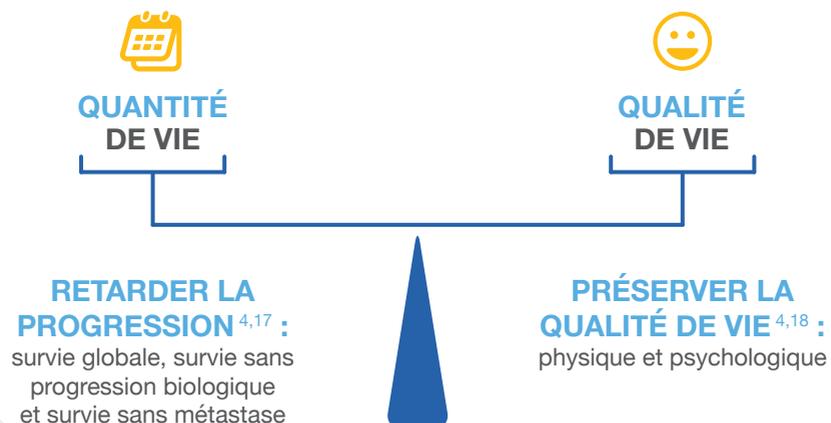
- **Un bon état général** pour **près de 90 %** des patients : score de performance **ECOG** de **0** (pleinement actifs) ou **1** (actifs mais activités physiques intenses réduites).
- **0 ou 1 seule comorbidité** pour **près de 50 %** des patients : score de comorbidité de **Charlson** ≤ 1 .

Un constat qui appelle à une **prise en charge efficace** avec des **objectifs thérapeutiques ambitieux**

Un double défi pour la prise en charge

Au stade CPRCnm, on cherche à **retarder l'apparition des métastases et à améliorer le pronostic et la qualité de vie** des patients ¹⁶.

En somme, un **double objectif de prise en charge indissociable** :





Les recommandations ont récemment évolué pour la prise en charge des patients en récurrence biologique après traitement local et sans métastases apparentes^{4,8} :

- Recommandations françaises **AFU 2020**⁸,
- Recommandations européennes **EAU-ESTRO-ESUR-SIOG 2018**⁴.

Il est maintenant recommandé de compléter la suppression androgénique par un antagoniste du récepteur aux androgènes de 2^{ème} génération (ARA-2), au stade de résistance à la castration, en cas d'augmentation rapide du taux de PSA^{4,8}.

BIBLIOGRAPHIE

1. Roviello G *et al.* Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol* 2020;22(7):1033-9.
2. Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(7):625-33.
3. Hess-Busch Y *et al.* MOCRPC overview of management options. *World J Urol* 2019. doi: 10.1007/s00345-019-02997-z.
4. Mottet N *et al.* EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2018. pp. 1-145.
5. Karantanos T *et al.* Understanding the Mechanisms of Androgen Deprivation Resistance in Prostate Cancer at the Molecular Level. *Eur Urol* 2015;67(3):470-9.
6. Sharifi N *et al.* A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(7):985-9.
7. Scher HI *et al.* End Points and Outcomes in Castration-Resistant Prostate Cancer: From Clinical Trials to Clinical Practice. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3695-704.
8. Rozet F *et al.* Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU - Actualisation 2020-2022 : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2020;30(12S):S136-S251.
9. Smith MR *et al.* Disease and Host Characteristics as Predictors of Time to First Bone Metastasis and Death in Men With Progressive Castration-Resistant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Cancer* 2010;117(10):2077-85.
10. Nørgaard M *et al.* Skeletal Related Events, Bone Metastasis and Survival of Prostate Cancer: A Population Based Cohort Study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol* 2010;184(1):162-7.
11. Scher HI *et al.* Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One* 2015;10(10):e0139440. doi: 10.1371/journal.pone.0139440.
12. Ploussard G, Cornu JN. Cancer de la prostate résistant à la castration. *Prog Urol* 2019;29(1HS):10-4.
13. Smith MR *et al.* Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analyses by Baseline Prostate-Specific Antigen Doubling Time. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3800-6.
14. Denis L. Cancer de la prostate : Vivre, pas seulement survivre. 2015.
15. Koo KC *et al.* Impact of clinical trial participation on survival in patients with castration-resistant prostate cancer: a multi-center analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):468. doi: 10.1186/s12885-018-4390-x.
16. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 12 juin 2019.
17. Heidegger I *et al.* Treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer in 2020: What is the best? *Urol Oncol* 2020;38(4):129-36.
18. HAS, INCa. Guide Affection de Longue Durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de la prostate. Janvier 2012.

