

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1588

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Anne-Sophie BAJEOT**

le 08 septembre 2022

**Évaluation des différences clinico-biologiques et pronostiques des patients présentant un cancer de la prostate métastatique synchrone ou métachrone hormonosensible par une étude de vraie vie : les “RCP sentinelles”**

Directeur de thèse : Dr Mathieu ROUMIGUIÉ

**JURY**

Monsieur le Professeur Michel SOULIÉ	Président
Monsieur le Professeur Xavier GAMÉ	Assesseur
Monsieur le Docteur Mathieu ROUMIGUIÉ	Assesseur
Monsieur le Docteur Loïc MOUREY	Assesseur
Madame le Docteur Luana CARFAGNA	Suppléant

*A Sébastien,*

FACULTE DE SANTE  
Département Médecine Maieutique et  
Paramédicaux  
Tableau des personnels HU de médecine  
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe  
Professeur BOUTAULT Franck  
Professeur CARON Philippe  
Professeur CHAMONTIN Bernard  
Professeur CHAP Hugues  
Professeur GRAND Alain  
Professeur LAGARRIGUE Jacques  
Professeur LAURENT Guy  
Professeur LAZORTES Yves  
Professeur MAGNAVAL Jean-François  
Professeur MARCHOU Bruno  
Professeur PERRET Bertrand  
Professeur RISCHMANN Pascal  
Professeur RIVIERE Daniel  
Professeur ROUGE Daniel

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et**  
**Paramédicaux**

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés		
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b> M. ABITTEBOUL Yves M. BOYER Pierre M. CHICOULAA Bruno Mme IRI-DELAHAYE Motoko M. POUTRAIN Jean-Christophe M. STILLMUNKES André	
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire		
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique		
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique		
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence		
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie		
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie		
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie		
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique		
M. COGNARD Christophe	Radiologie		
Mme CORRE Jill	Hématologie		
Mme DALENC Florence	Cancérologie		
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie		<b>Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène</b> Mme MALAVALD Sandra
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie		
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie		
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie		
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale		
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie		
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique		
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie		
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie		
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail		
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire		
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie		
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique		
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique		
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction		
M. LOPEZ Raphael	Anatomie		
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire		
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales		
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie		
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie		
M. MEYER Nicolas	Dermatologie		
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire		
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie		
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive		
M. PUGNET Grégory	Médecine interne		
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique		
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie		
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie		
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire		
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale		
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation		
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie		
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie		
M. TACK Ivan	Physiologie		
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie		
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie		
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie		
M. YSEBAERT Loic	Hématologie		
<b>P.U. Médecine générale</b>			
M. MESTHÉ Pierre			
Mme. ROUGE-BUGAT Marie-Eve			

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie  
M. ESCOURROU Emile

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

M. BIREBENT Jordan  
Mme BOURGEOIS Odile  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme FREYENS Anne  
Mme LATROUS Leila  
M. PIPONNIER David  
Mme PUECH Marielle

A mon Maître et Président du jury.

**Monsieur le Professeur Michel Soulié,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury et de juger mon travail. Je vous remercie pour la rigueur que vous m'avez enseignée, les connaissances que vous m'avez transmises et pour la confiance que vous m'avez accordée en me permettant de mener ce projet.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A mon directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Mathieu Roumigué,**

Je te remercie de m'avoir encadrée pour ce travail, pour ceux déjà réalisés et ceux à venir. Ton enseignement tant au bloc qu'en consultation m'est précieux, merci pour ta patience, ta bienveillance et l'énergie que tu consacres à notre formation.

Trouve ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.



**Monsieur le Professeur Gamé,**

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury et d'évaluer ce travail auquel vous avez largement contribué à travers l'AFU. Vous m'avez enseigné l'art complexe de la neuro-urologie et à devenir toujours plus autonome. Je vous remercie pour les conseils et l'aide que vous m'avez souvent apportés.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

**Monsieur le Docteur Loïc Mourey,**

En tant qu'expert du domaine, tu me fais l'honneur de juger ce travail. Tu as participé à ma formation en cancérologie lors des RCP et de mon passage à l'IUC et je te remercie pour ta disponibilité et ton enseignement.

Sois assuré de mon respect et de l'estime que je porte à ton travail.

**Madame le Docteur Luana Carfagna,**

Tu me fais l'honneur de participer à mon jury en tant que représentante du laboratoire d'anatomie. Tu as avant tout assisté à mes débuts dans l'internat où tu as su être patiente et rassurante. Je te remercie pour ton accessibilité et me réjouis de travailler ensemble dans le cadre de l'anatomie.

Trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon respect.

Au service d'Urologie

**Au Professeur Pascal Rischmann,**

Merci pour l'enseignement aussi bien théorique que chirurgical que vous m'avez prodigué tout au long de ces années.

Soyez assuré de mon profond respect.

**Au Professeur Eric Huyghe,**

Merci pour l'intérêt que vous portez à la formation des internes.

Soyez assuré de l'estime que je porte à votre travail et de mon respect.

**Au Professeur Bernard Malavaud,**

J'ai beaucoup appris durant mon séjour à l'oncopole que ce soit en consultation, au bloc ou pour la rédaction de notre article. Merci de m'avoir présentée au LAAS et de m'avoir encadrée pendant mon Master 2.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

**Au Docteur Matthieu Thoulouzan,**

Merci pour l'ensemble de ces années et particulièrement pour les quelques mois passés en binôme. Tu as toujours pris le temps de discuter ensemble des cas complexes, de regarder les imageries avant chaque intervention afin de me transmettre ton expertise. Merci de ta confiance et de toujours essayer de nous pousser plus loin.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon amitié.

**Au Docteur Nicolas Doumerc,**

J'ai adoré travailler avec toi pendant toutes ces années. J'étais jeune semestre quand je suis passée en binôme avec toi et tu m'as fait progresser en me faisant confiance. Merci pour ta gentillesse et ton enseignement chirurgical. J'ai hâte de pouvoir continuer à travailler avec toi (un petit peu).

Trouve ici l'expression de mon amitié.

**Au Docteur Boris Delaunay,**

Je ne suis pas passée en binôme avec toi mais j'ai apprécié tous les blocs que l'on a pu faire ensemble. Merci pour l'expertise que tu nous apportes et ta disponibilité. Sois assuré de l'estime que je porte à ton travail et de mon amitié.

**Au Docteur Federico Sallusto,**

Merci pour votre enseignement dans le domaine de la transplantation rénale, j'ai hâte de continuer à me former à vos côtés.

Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

**Au Docteur Florian Laclergerie,**

Merci pour ces années où l'on a pu travailler ensemble dans la bonne humeur. Encore une nouvelle vague à former à l'HOLEP, courage !

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon amitié.

**Au Docteur Thibaut Brierre,**

De co-interne à chef ça a été un vrai plaisir de travailler avec toi. Merci pour l'aide quotidienne que tu nous apportes. Je te retrouverai en novembre comme PH et je m'en réjouis.

Sois assuré de mon amitié.

**Au Docteur Marine Lesourd,**

Ma conseillère en tout, merci pour ces années d'internat. J'ai pu compter sur toi et avoir ton avis honnête à chaque étape. Je te souhaite le meilleur pour cette nouvelle vie qui commence.

Sois assurée de mon amitié.

**Au Docteur Thomas prudhomme**

Je suis vraiment heureuse de commencer en novembre à tes côtés. Merci pour ton calme et ta clairvoyance. Ton avis m'est important et je pense qu'il me sera bien utile...

Sois assuré de mon amitié.

**Au Docteur Edouard Assaf,**

J'ai beaucoup d'admiration pour ton parcours, il n'est jamais simple de partir loin des siens. Merci pour le semestre mémorable passé ensemble. Je suis très heureuse pour l'avancée de tes projets et je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

Sois assuré de mon amitié.

Merci à l'ensemble de mes co-internes.

**Cécile**, l'aventure continue en novembre !

**Isabelle**, Zazou, depuis ton premier semestre, ça file ! Je suis ravie de te retrouver bientôt.

**Vincent**, je te souhaite une belle réussite dans la voie que tu as choisie

**Ibrahim**, Ibra, mais avant tout le prince, merci pour ton flegme légendaire

**Van-thi**, merci pour ton calme et ta gentillesse, je garde un super souvenir de notre semestre ensemble.

**Wafik**, ton calme est un bonheur, j'ai hâte de rebosser avec toi.

**Stéphan**, toujours motivé, on peut compter sur toi.

**Sabrina**, je n'ai pas renoncé à ton retour parmi nous.

**Cédric**, zinc, il est temps que tu rentres ça va bien maintenant.

**Eva**, merci pour la chaleur de Marseille que tu nous apportes

**Quentin**, toujours full motivation, garde la pêche !

**Lucas**, on ne se connaît pas bien encore mais tu me fais déjà bien rire

**Adrien et Camille**, nous n'avons pas encore eu l'occasion de travailler ensemble mais ça ne saurait tarder !

A Tous mes anciens chefs, PH, amis.

**A Jean-Baptiste**, pour la motivation que tu as mis dans la formation des internes, merci de ta franchise et de continuer à te soucier de nous !

Au duo **Thibaut et Alexandre**, c'était vraiment parfait de commencer l'internat avec vous comme chefs.

A **Pauline**, merci pour ton apprentissage en neuro-uro et pour le soutien pendant toutes ces années.

A **Joseph**, qui ne voit que le positif en toute situation, merci pour ta gentillesse, je te beaucoup de bonheur et de réussite.

A **Jérôme**, c'était un plaisir de bosser avec toi, on aura bien ri! Tu as l'air très heureux à Montauban et je ne te souhaite que le meilleur (A part une carrière politique brillante peut être)

A **Pierre-Marie**, Avec tes blagues justement placées qui résonnent dans mes oreilles, merci pour la bonne humeur que tu as toujours apportée au travail.

A l'Association Française d'Urologie, merci à tous les membres du bureau de m'avoir permis de réaliser ce travail.

Aux hors filière qui m'ont fait passer des semestres mémorables : **Kelig** (j'ai quand même failli te couper l'hallux), **Lucyle** (merci de ne pas venir ce soir afin de me laisser porter mes baskets défoncées en paix), **Léa** la douce.

A tous les interCHU qui sont passés dans le service, **Vivien, Zizou, Laure, Charles, Marie, Maxime, Caroline, Etienne**, c'est toujours cool d'avoir des amis partout.

A tous les anesthésistes,

**Antoine, Michel, Fouad, Karim, Aude, les Caroline, Lise, Soukaina, Pierre, Dalinda**, merci pour votre aide au bloc et dans le service pendant toutes ces années.

Aux secrétaires de Rangueil et de l'IUC, **Aurélie, Joëlle, Adeline, Florence, Karine, Anne-Marie, Véronique, Sylvie, Agnès, Virginie** et à celles que je ne connais pas encore, merci pour votre travail essentiel au fonctionnement du service.

Aux infirmières et anciennes infirmières du service, merci pour votre patience et votre aide précieuse pendant tout mon internat,

A **Carine, Gaétane et Virginie** merci pour votre expertise, c'est un plaisir de travailler avec vous.

**Caroline Garat**, merci pour ton aide toutes ces années, tu as rendu notre existence plus simple dans le service.

Aux IBODES, **Les Mumu, Florence, Marie Paule, Serge, Cécile, Sandra** et tous les autres j'ai vraiment hâte de tous(tes) vous retrouver en novembre !

Au Laboratoire d'Anatomie,

Au **Professeur Patrick Chaynes** et au **Professeur Raphael Lopez**, merci pour votre confiance et votre encadrement. Au professeur **Guillaume de Bonneze** et au **Professeur Elodie Chantalat**, merci pour votre disponibilité et votre engagement dans la formation des plus jeunes.

Au service d'Urologie de Cahors,

Au **Docteur Jacky Thanwerdas**, au **Docteur Ahmed Mansouri** et au **Docteur Youssef Bentaleb**, merci de votre bienveillance pendant mes premiers pas dans l'internat.

Merci à cette incroyable équipe d'internes de Cahors, **Kim, Thomas, Anna, Nico, Harold, Marion, Gautier, Arnaud** ... et à tous les autres qui ont rendu si doux mon début d'internat. A quand Labenne 3 ?

Au service de Chirurgie Pédiatrique

Au **professeur Philippe Galinier**, Vous m'avez appris à tenir un porte-aiguille et à faire du lancer de sabot, deux compétences qui se sont avérées essentielles dans ma formation. Merci de m'avoir fait aimer ce métier.

Au **Professeur Olivier Abbo** à qui j'aimerais ressembler, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance.

Au Docteur **Sofia Moutalib, Luana Carfagna, Aurélie Le Mandat**, merci de m'avoir encadrée lors de mon arrivée au CHU.

Au service de chirurgie viscérale,

Au **Professeur Nicolas Carrère**, merci de m'avoir accueillie dans votre service et formée pendant 6 mois.

Aux docteurs **Charles-Henri Julio, Laurent Gouthi, Géraud Tuyeras et Maël Chalret du Rieu**, merci de m'avoir initiée à la chirurgie digestive.



Aux excellents chefs, **Mathieu** le mystique, **Antoine** le référent TEPP et **Nico** le fantôme de l'internat.

Aux internes avec qui j'ai partagé ces 6 mois, **Fanny** qui a tout tenté pour me relooker, **Evan** le futur papa dandy, **Rado** qui a tant souffert pendant ce stage, **Manon** la force tranquille et **Guillaume** le montagnard. A tous les autres copains de chirurgie viscérale avec qui je n'ai pas eu l'honneur de partager un stage, **Elisa-mal-peignée**, **Anaëlle** (trop hâte de t'offrir un chien pour ta thèse), **Anthony**, **Julien**...

Au service de chirurgie vasculaire,

**Au Professeur Chauffour**, merci pour votre enseignement tant chirurgical que théorique et votre rigueur.

Aux **Docteurs Jean Ségal et Benoît Lebas**, merci pour ces 6 mois intenses.

A cette incroyable team Black hallux:

**A mon Pierrot**, merci de nous avoir guidé pendant ces 6 mois, tu pourrais devenir distributeur de mentale et donner des conseils à tous ceux qui se plaignent, merci pour ton optimisme et ton amitié.

**A Sylvie**, notre tata devenue maman, merci pour tes conseils et j'espère te voir bientôt.

**A Estelle** la princesse coupeuse de jambes, merci pour ton honnêteté et ta bonne humeur.

**A Axel**, le gars qui réussit tout et qui le mérite. Toujours calme face aux dead line qui approchent, tu sais me faire relativiser. Merci pour ce semestre

Et surtout à tous les **Armada**, **Pacifique +**, **Cobra**, **Anaconda**, **Roadrunner**, **Destroyer 5**, **Oulacestbouché 4**, **Basearte +**, et tous les autres, merci pour tout le travail que vous abattez chaque jour.

Au service d'Urologie du CHU Henri Mondor,

**Au Professeur Alexandre De la Taille**, merci de votre accueil, de l'énergie que vous mettez dans notre formation et de l'intérêt que vous portez à notre avenir.

**Au Docteur Cécile Champy**, merci de ton accueil, de l'organisation du service. C'était vraiment un grand plaisir de travailler avec toi, on aura bien ri !

**Au Docteur Alexandre Ingels**, Merci pour le semestre qui t'aura valu une clavicule et un genou... Merci de ton aide pour l'avenir.

**Au Docteur Dimitri Vordos**, merci pour ta gentillesse, ton accessibilité et ces bons moments passés au bloc.

**Au Docteur Andras Hoznek**, merci pour votre formation en mini perc

**Aux chefs, le docteur Tiphaine Pelegrin** (prochain séjour à Paris c'est toi qui m'emmènes en club), **le Docteur Florian Gerbaud** (on aura bien ramassé pendant les astreintes), **Mickael Miro Padovani** (pour tous ces grands bols d'air frais qu'on aura pris dans le bureau)

**A mes co-internes, Sophie** (tes chaussures croco me manquent presque), **Halim** (le plus courageux d'entre nous), **PEG** (le moins courageux d'entre nous), **Josselin** (notre papa), merci pour ce semestre, de m'avoir trainée dans Paris et vivement le congrès pour ce refaire un petit escape.

**Merci au restaurant le bonheur Thaiï**, cantine de l'urologie du CHU Henri Mondor, la où de grandes décisions ont été prises.

A l'équipe EliA du LAAS,

A **Laurent**, pour ta confiance pendant ce projet de M2, à **Julie** pour tes conseils et ta bienveillance, **aux Christophe**, à **Bastien**, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A tous les copains scientifiques, **Victor, Ianis, Claire, Elise, Jeanne, Ophélie, Mathieu, Elise, Victor** et tous les autres, merci pour votre accueil dans l'équipe.

A cette colloc improvisée de fin d'internat,

**A Monsieur Pierre**, co-interne devenu ami et vivant désormais dans la chambre d'à côté, merci pour ces quelques mois de douceur.

**A JB**, merci d'apprécier les mêmes choses que moi, je trouve que tu as beaucoup de goût.

**A Gwendo** l'éternel romantique, merci pour ces quelques mois passés avec "insane in the brain" dans la tête.

**A Joris**, je garde un souvenir ému de cette flèche tournoyante sur ton powerpoint de thèse.

**A Gautier**, cette thèse ne vaut rien à côté de tes mémoires.

Aux Grenoblois, Armand, Paul, Arthur, Fanny, Justin, Pili, Barry, Dhondt, Margaux, Elé, Nadime merci pour ces années d'externat, l'internat nous a éloignés mais la vie est longue.

Aux Lyonnais, Leo, Elo, Remi, Eve, Shag, Adri, Karo, maddy, Gomar, PEP et Alice, futurs bâtisseurs de l'Eco village, pas de remerciements mais une promesse, celle de rentrer fissa à la niche

**Grego**, pas de grand discours, un tour en clio, un coin de zinc, une HK et un ami pour débriefer, merci pour tout ça.

**A Thibault et Alexia**, ma famille d'adoption, merci d'avoir été là à chaque fois que j'ai perdu mon téléphone, oublié mes clefs, plus aucun vêtement propre, reperdu mon téléphone, oublié de faire les courses... Je suis heureuse que vous ayez trouvé un nid douillet où vous installer.

**A Noémie**, merci de m'avoir appris à voir autrement et ne pas tenir compte des limites.  
Tu me manques

A ma famille de Haute-Savoie et de Bretagne, merci à ceux qui ont pu venir et ceux qui n'ont pas pu mais me soutiennent depuis toujours. On ne choisit pas sa famille mais je ne changerai la mienne pour rien au monde. Je vous aime

A mes frères, **Nicolas et Stéphane**, chacun dans votre style vous m'avez toujours accompagnée. Bien avant le début des études et la distance que nous impose nos choix, nos liens ont été mis à rude épreuve sans jamais se briser. Nous sommes aujourd'hui adultes, installés dans une vie qui nous plait et pour ma part apaisée.

Libre à nous maintenant de rester unis.

Quoi qu'il arrive, je suis fière de vous et je vous aime.

A mes parents, **Isabelle et Yannick**, merci de votre soutien sans faille depuis toujours, de la protection dont vous nous avez entourés dans les moments les plus sombres, de l'absence de jugement au temps des erreurs, de votre confiance quant à nos succès et de vos mots balayant nos échecs.

Votre amour m'a poussée jusqu'à ce jour, je vous aime.

A **Clément**, une nouvelle page pour un nouveau chapitre de ma vie qui a commencé il y a 7 ans. Merci de me calmer et de me permettre de dormir. J'attends notre retour à la montagne avec impatience pour ne surtout jamais la quitter.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

<b>Chapitre 1. Le Cancer de la prostate métastatique : une situation clinique hétérogène .....</b>	<b>21</b>
I. Le cancer de la prostate - généralités .....	21
1. Épidémiologie .....	21
2. Anatomie et physiologie de la glande prostatique .....	22
a. Anatomie.....	22
b. Physiologie.....	26
3. Physiopathologie et histoire naturelle du cancer de la prostate .....	29
4. Facteurs de risque du Cancer de la prostate.....	31
5. Dépistage et diagnostic .....	32
6. Anatomopathologie et scores histopronostiques .....	33
7. Classifications TNM et pronostiques du cancer de la prostate .....	37
8. Traitement.....	41
A. Traitement initial de la maladie localisée .....	41
a. Surveillance active (SA).....	41
b. Prostatectomie totale (PT) .....	41
c. Radiothérapie prostatique (RT).....	42
d. Curiethérapie .....	42
e. Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU).....	42
f. Cryothérapie .....	43
B. Traitement de la récurrence après traitement local .....	43
C. Traitement de la maladie métastatique .....	44
a. Traitements systémiques .....	44
- Suppression androgénique .....	44
- Chimiothérapie .....	46
b. Traitement direct des métastases.....	46
c. Traitement local.....	46
D. Traitement à la phase de résistance à la castration (RC) .....	47
II. Le cancer de la prostate métastatique .....	48
1. Le CaPm synchrone vs métachrone hormonosensible .....	49
2. Problématique.....	52
 <b>Chapitre 2. Impact du caractère synchrone ou métachrone des métastases dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormonosensible.....</b>	<b>53</b>
1. Introduction .....	53
2. Matériel et méthodes .....	53
3. Résultats .....	54
4. Discussion .....	56
5. Conclusion .....	57
 <b>Chapitre 3. Description des caractéristiques clinico-biologiques et de la prise en charge des cancers de la prostate métastatiques synchrones et métachrones en France : une étude de vraie vie à partir des « RCP sentinelles » de l'AFU.....</b>	<b>67</b>
1. Introduction.....	67
2. Matériel et Méthodes.....	69
a. Mise en place des RCP sentinelles .....	69
b. Population d'étude .....	69
c. Statistiques .....	70
3. Résultats .....	71
a. Taux de participation des centres .....	71

b.	Description de la population générale à l'inclusion.....	73
c.	Traitement de la maladie localisée chez les MM .....	77
d.	Bilan d'extension au diagnostic .....	77
e.	Traitement au diagnostic de la maladie métastatique .....	83
f.	Suivi à M3 .....	85
g.	Suivi à M6 .....	88
4.	Discussion .....	91
5.	Conclusion.....	95
<b>Chapitre 4. Comparaison de la survie globale à 3 ans chez les patients métastatiques hormonosensibles et recherche de facteurs pronostiques spécifiques.....</b>		<b>96</b>
1.	Introduction.....	96
2.	Matériel et méthodes.....	98
a.	Population d'étude .....	98
b.	Facteurs pronostiques évalués.....	98
c.	Statistiques .....	100
3.	Résultats .....	101
a.	Population d'étude .....	101
b.	Survie globale .....	103
c.	Classifications pronostiques .....	104
d.	Facteurs de risque de décès dans la population MS.....	107
e.	Facteurs de risque de décès dans la population MMHS .....	108
4.	Discussion .....	111
5.	Conclusion.....	114
<b>Conclusion générale et perspectives.....</b>		<b>116</b>
<b>Bibliographie .....</b>		<b>118</b>
<b>Annexes .....</b>		<b>127</b>



## Liste des abréviations

ADK : adénocarcinome

AEG : Altération de l'état général

AFU : Association Française d'Urologie

CaP : Cancer de la prostate

CaPm : Cancer de la prostate métastatique

CNIL : Commission Nationale de l'informatique et des libertés

CNSA : Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie

BR : Bas risque

BV : Bas volume

CCAFU : Comité de cancérologie de l'AFU

DHEA: Déhydroépiandrostérone

DHT: Dihydrotestostérone

FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate

HS : Hormonosensible

HT : Hormonothérapie

HTNG : Hormonothérapie de nouvelle génération

HV : Haut volume

HR : haut risque

HR : Hazard ratio

HIFU : Ultrasons focalisés de haute intensité

IRM: Imagerie par résonance magnétique

ISUP: International society of urological pathology

LDL: Low-density lipoproteins

LDH: Lactate déshydrogénase

LH: Luteinizing Hormone

LHRH : Luteinizing hormone releasing hormone

MDPH : Maison départementale des personnes handicapées

MM : Métastatique métachrone

MMHS : Métastatique métachrone hormonosensible

MMRC : Métastatique métachrone résistant à la castration

MS : Métastatique synchrone

NIEHG : Néoplasie prostatique intra épithéliale de haut grade

PAL : Phosphatase alcaline

PFS2 : progression biochimique "secondaire"

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PS : performance status

PSA : Prostate specific antigen

PSMA : prostatic specific membrane antigen

RA : Récepteur aux androgènes

RB : Récidive biologique

RC : Résistance à la castration

SG : Survie Globale

# Chapitre 1. Le Cancer de la prostate métastatique : une situation clinique hétérogène

## I. Le cancer de la prostate - généralités

### 1. Épidémiologie

Avec 50400 nouveaux cas par an en France, le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent selon le rapport de l'institut national du cancer devant le cancer du poumon et le cancer colo-rectal. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans en 2018 avec environ 66% des cas diagnostiqués après 65 ans (1).

En France en 2017, 643 156 personnes vivaient avec un CaP. Au-delà du fort taux d'incidence, cette prévalence élevée reflète une maladie de bon pronostic avec une survie globale tous stades confondus à 5 ans de 93% (1).

Deux situations cliniques sont à distinguer : le cancer localisé de la prostate, curable, dont le traitement repose sur la prise en charge locale de la maladie et le cancer de la prostate métastatique (CaPm), dont la prise en charge palliative est centrée sur les traitements systémiques. Le taux de mortalité est en baisse avec 8100 décès enregistrés en 2018 soit une diminution de 3,7% par an entre 2010 et 2015 (1). Cette diminution est en lien avec le développement du dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) permettant un diagnostic précoce de la maladie au stade localisé et le développement de nouvelles thérapeutiques pour les stades avancés (2).

## 2. Anatomie et physiologie de la glande prostatique

### a. Anatomie

La prostate est une glande exocrine appartenant au système reproducteur masculin, en lien étroit avec le tractus urinaire.

Il s'agit d'un organe pelvien médian dont le volume est d'environ 20cc.

Elle se trouve sous la vessie, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne. Située au carrefour urogénital, elle est traversée par l'urètre prostatique.

Elle possède globalement une forme conique, d'axe oblique de haut en bas et d'avant en arrière, dont la base est en contact avec le col vésical et le sommet, appelé apex, se prolonge par l'urètre membraneux (figure 1).

Les vésicules séminales sont situées en arrière de la prostate, elles rejoignent les ampoules déférentielles pour former les canaux éjaculateurs qui traversent la zone centrale avant de s'aboucher en regard du veru montanum (colliculus séminal) dans l'urètre prostatique (3).

La prostate est en rapport antérieur avec l'espace rétro pubien contenant le plexus veineux prostatique de Santorini. En postérieur, la prostate est séparée du rectum par le fascia de Denonvilliers. Sur les faces latérales cheminent les bandelettes vasculo-nerveuses contenant les nerfs caverneux impliqués dans l'érection. L'apex prostatique repose sur le plancher pelvien au contact des muscles releveurs de l'anus. Il est en rapport étroit avec le sphincter strié de l'urètre expliquant la présence éventuelle d'une incontinence urinaire d'effort après une prostatectomie totale (figure 1) (4).

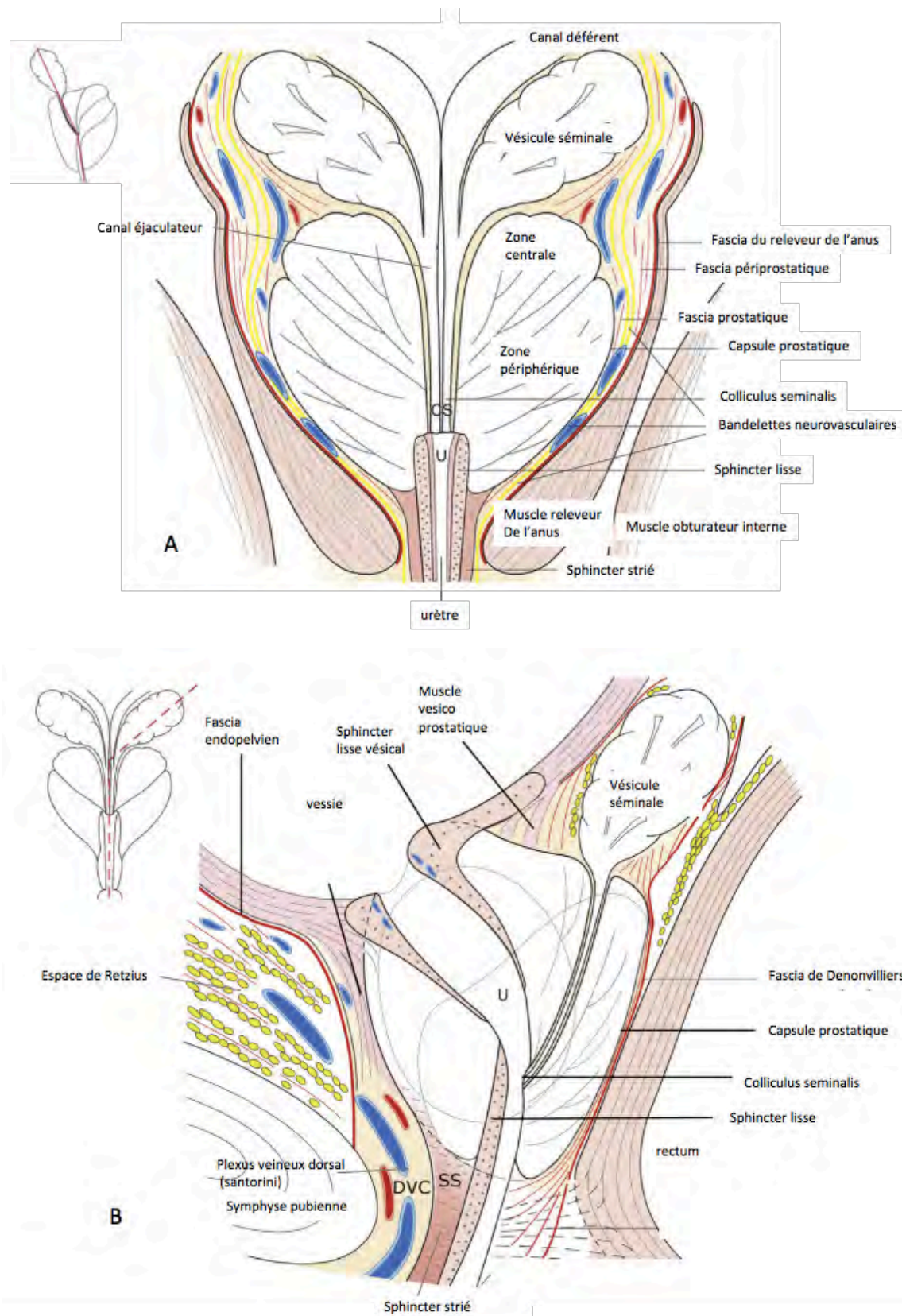


Figure 1. Anatomie prostatique et rapports anatomiques. A: coupe frontale; B: coupe sagittale (adaptée depuis J. Waltz et al, A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy of the prostate related to optimisation of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy: an update, Eur Urol, 2016 (4))

De nombreux modèles ont été proposés afin de décrire l'anatomie prostatique. Le plus communément admis est celui de McNeal datant de 1968 divisant la prostate en 4 zones selon leur localisation par rapport à l'urètre prostatique (5).

La zone de transition entoure l'urètre prostatique proximal et se divise en deux lobes. L'augmentation du volume prostatique avec l'âge se fait principalement au dépend de cette zone parfois responsable de symptômes du bas appareil urinaire invalidants. Elle est le lieu de développement de 20% des cancers de la prostate.

La zone centrale, postéro-basale, englobe les canaux éjaculateurs. Dix pour cent des cancers de la prostate sont situés dans cette zone.

La zone périphérique, postéro-latérale et inférieure, entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle est le lieu privilégié du développement du cancer de la prostate (70%).

Le stroma fibromusculaire antérieur (SFMA), composé de fibres musculaires lisses et striées est situé en avant de l'urètre prostatique.

La prostate est entourée d'une capsule fibromusculaire. La progression du cancer de la prostate se fait préférentiellement dans les zones où cette capsule est absente (col vésical, région vésiculo déférentielle, partie antérolatérale de l'apex).

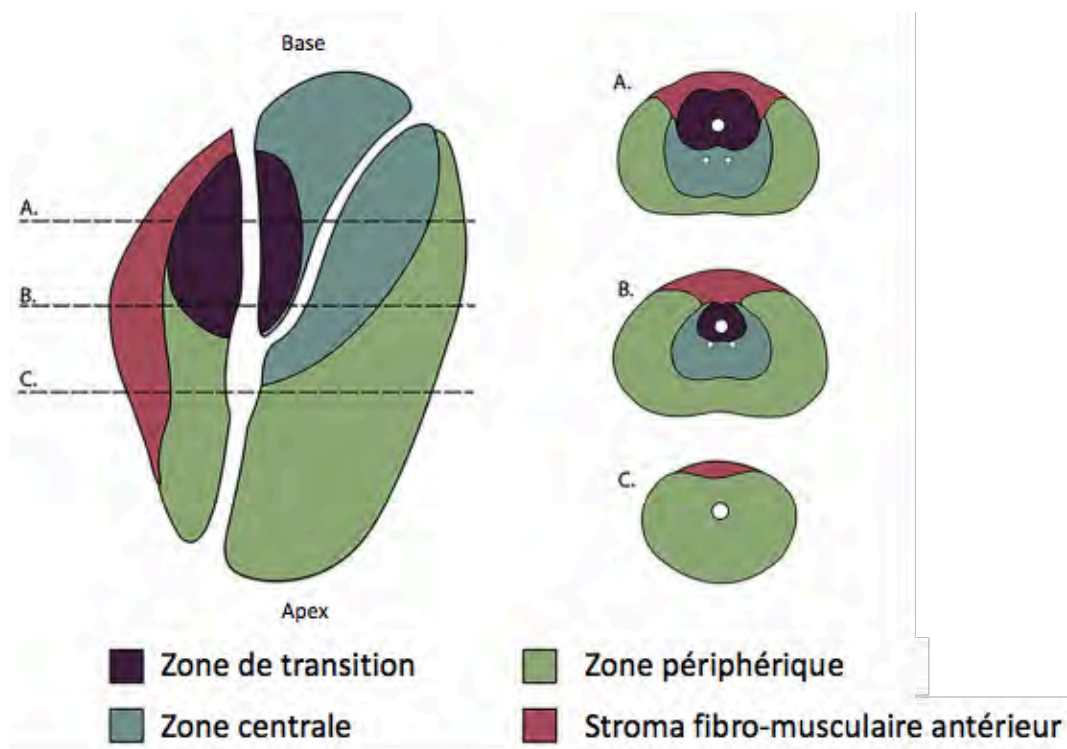


Figure 2. Anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal. À gauche: vue sagittale, À droite: A, B, C : vues transversales à différents niveaux de coupe. (Adaptée à partir de J. Yacoub et al, MR imaging of prostate zonal anatomy, radiologic clinics of north America, 2018, (6))

La prostate est constituée de tissu glandulaire, conjonctif et musculaire. La zone périphérique contient 70% du tissu glandulaire tandis que la zone centrale et de transition représentent respectivement 25% et 5% du tissu glandulaire total (3). Concernant l'anatomie fonctionnelle, la prostate se divise en 30 à 40 lobules constitués de canaux excréteurs et d'acini qui sont eux même composés d'un épithélium glandulaire séparé d'un stroma fibromusculaire par une membrane basale. Deux couches cellulaires composent l'épithélium glandulaire : les cellules basales en périphérie associées à de rares cellules neuroendocrines et les cellules luminales, au centre, qui produisent le liquide prostatique dont la Kallicréine 3 appelée également antigène spécifique de la prostate (PSA). Les canaux excréteurs transportent les sécrétions prostatiques et s'abouchent dans l'urètre prostatique (figure 3) (7,8).



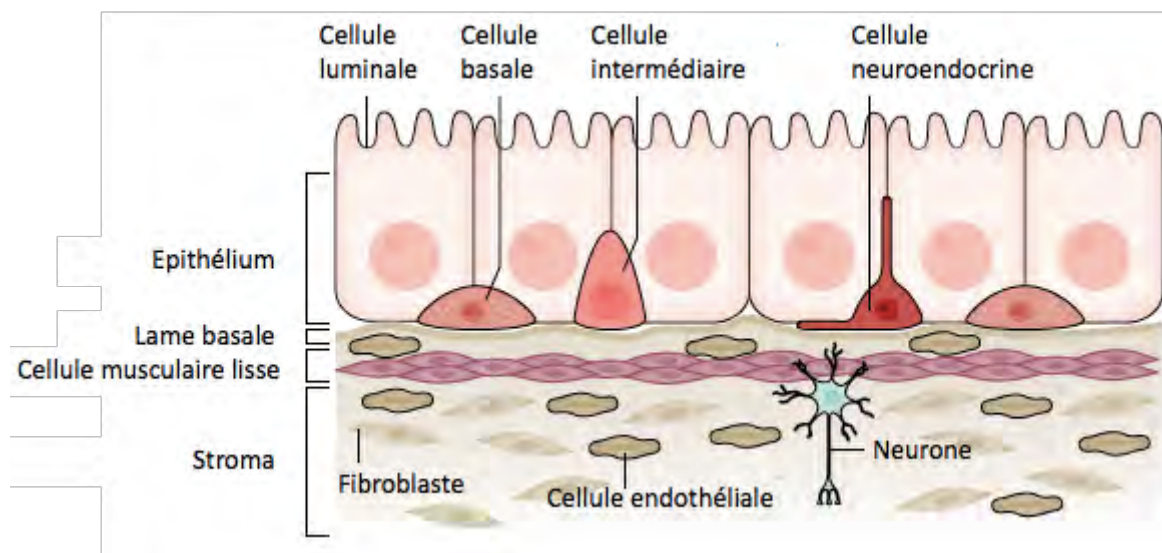


Figure 3. Epithélium glandulaire (Adaptée depuis J. Rebello, *Prostate cancer, nature reviews disease primers*, 2021 (9))

## b. Physiologie

La prostate participe à la formation du sperme. Les sécrétions prostatiques représentent 20% du volume total de l'éjaculat. Elles contiennent des éléments non protéiques comme les polyamines, la choline impliquée dans la capacitation des spermatozoïdes, les prostaglandines ayant un rôle dans la motilité des spermatozoïdes, le zinc ayant un effet antibactérien ou les lipides agissant comme stabilisateurs. Concernant les sécrétions protéiques, le PSA est impliqué dans la liquéfaction du sperme et constitue le principal marqueur sanguin du CaP. Les autres sécrétions protéiques sont la kallikréine 2 transformant le proPSA dans sa forme active, la transglutaminase 4, qui agit sur les séménogélines produites par les vésicules séminales entraînant la coagulation du sperme et le PSMA (prostatic specific membrane antigen) utilisé aujourd'hui comme radiotracer en tomographie par émission de positons (TEP-PSMA) (8).

L'homéostasie prostatique est sous contrôle des stéroïdes sexuels. La stéroïdogénèse est amorcée dans les cellules de Leydig testiculaires après stimulation par la LH (Luteinizing Hormone) produite par l'hypophyse dont la sécrétion est elle-même sous contrôle de la LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) hypothalamique. Le cholestérol issu des LDL (Low Density Lipoproteins) sanguin, des lipides membranaires et de l'acétate est transporté dans les mitochondries des cellules de Leydig grâce à la protéine activatrice de la stéroïdogénèse dont l'expression est



régulée par la LH. Le cholestérol est transformé en prégnénone par le cytochrome P450. La voie principale ( $\Delta 5$ ) de synthèse de la testostérone se poursuit dans le réticulum endoplasmique où la prégnénone est transformée en 17 alpha hydroxy prégnénone puis en déhydroépiandrostérone (DHEA). La DHEA est ensuite transformée en androsténédione puis en testostérone. La testostérone sera ensuite métabolisée en dihydrotestostérone (DHT), métabolite actif de la testostérone, par la 5 alpha réductase ou en oestradiol grâce à une aromatasase (Figure 4) (8,10).

La glande surrénale sécrète également des androgènes (DHEA qui sera transformée en DHT) en faible quantité au niveau de la zone réticulée (10).

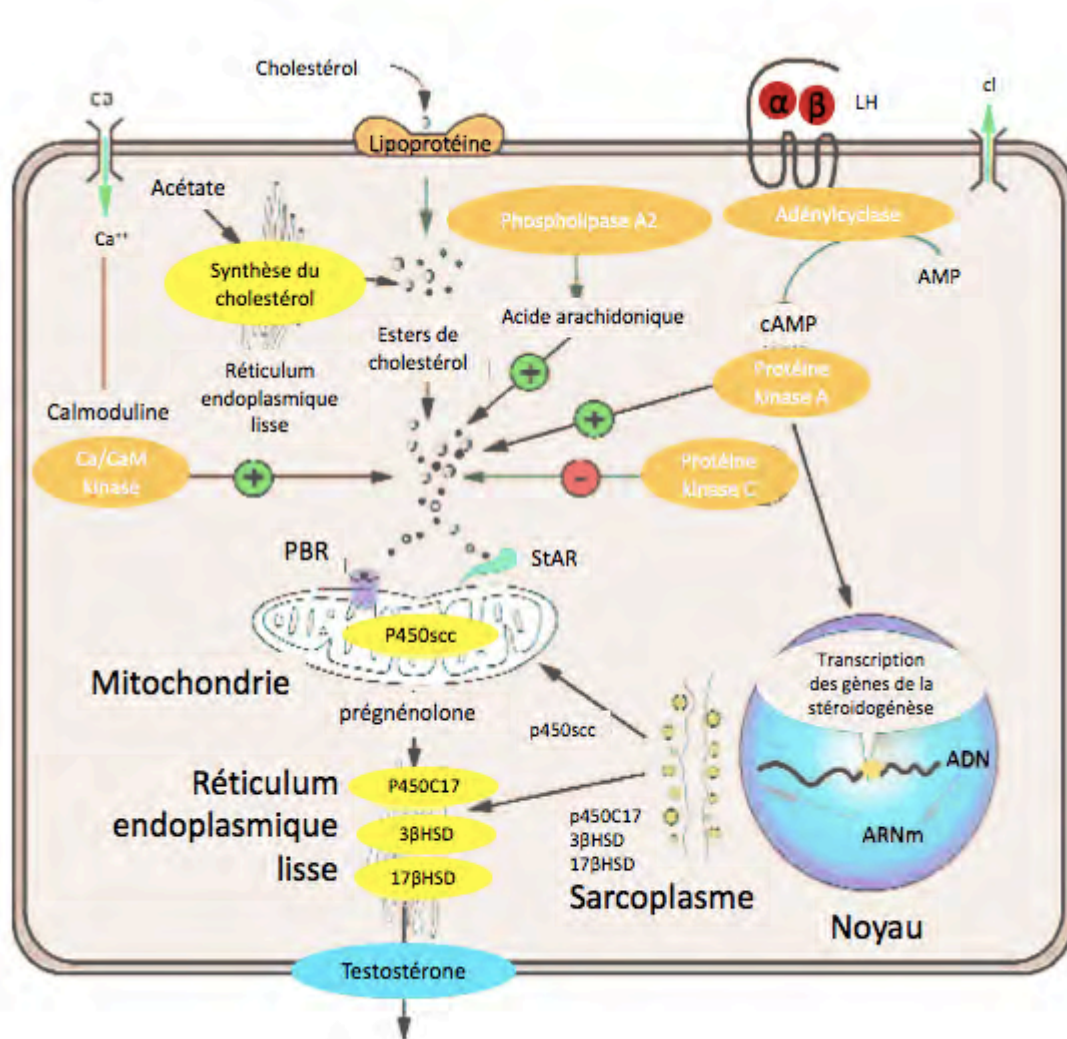


Figure 4. Stéroïdogénèse au niveau de la cellule de Leydig (Tostain et al. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte, Prog.Urol., 2004, (10))

La DHT se fixe au récepteur aux androgènes (RA) et entraîne sa phosphorylation et sa dimérisation. Le RA, ainsi activé dans le cytoplasme, migre dans le noyau où il possède un rôle de facteur de transcription. L'interaction DHT-RA au niveau des cellules luminales de l'épithélium glandulaire entraîne une sécrétion de PSA tandis qu'au niveau des cellules stromales, elle entraîne la production de facteurs de croissance et de cytokines permettant la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules prostatiques (figure 5). Les oestrogènes agissent sur l'homéostasie prostatique par le biais de deux récepteurs. L'activation du récepteur ER $\alpha$ , localisé au niveau des cellules stromales stimule la prolifération des cellules stromales. La liaison des oestrogènes au récepteur ER $\beta$  situé au sein des cellules épithéliales entraîne à l'inverse une action anti-proliférative, anti-inflammatoire et antioxydante (8)

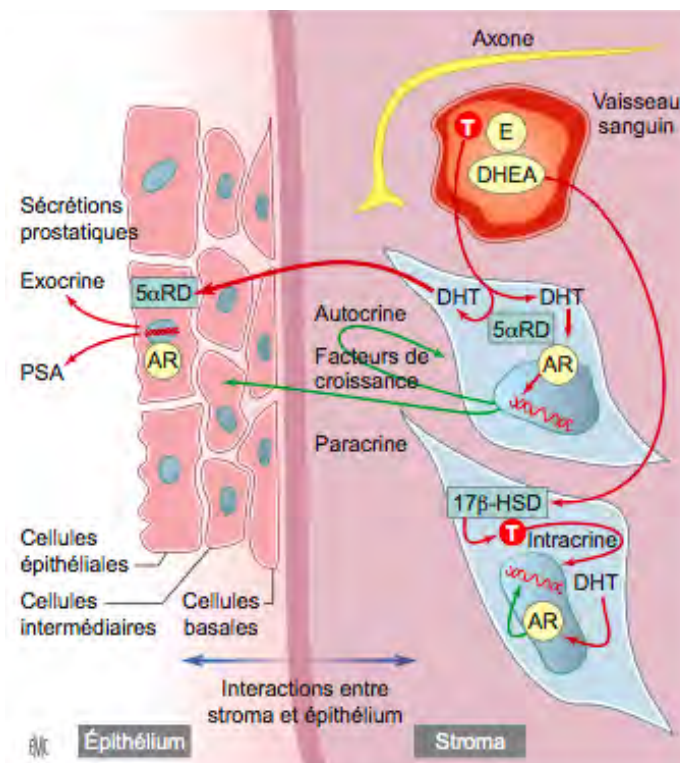


Figure 5. Action de la DHT au niveau des cellules épithéliales, des cellules basales et du stroma (figure adaptée depuis JN. Cornu, Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique, EMC, 2011 (8))

### 3. Physiopathologie et histoire naturelle du cancer de la prostate

L'adénocarcinome prostatique semble survenir au niveau des cellules basales ou luminales de l'épithélium prostatique en lien avec l'accumulation de mutations somatiques. Au stade localisé, la principale modification moléculaire est l'expression de gènes de fusion liant la région promotrice de la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) à la région codante de la famille des facteurs de transcription erythroblast specific transformation (ETS) qui est retrouvée dans 50% des tumeurs (11). La progression vers le stade métastatique semble être fortement liée à la mutation de gènes impliqués dans la croissance cellulaire et des gènes suppresseurs de tumeurs tels que PTEN (qui régule négativement la voie de signalisation PI3K-AKT ayant un rôle dans la survie et la prolifération cellulaire, TP53, RB1). Enfin, dans la maladie métastatique, les mutations des gènes de réparation de l'ADN sont fréquemment retrouvées (BRCA2, BRCA1, ATM) (9).

Depuis la mise en évidence du rôle des androgènes dans la progression et la survie des adénocarcinomes prostatiques en 1972, le blocage androgénique constitue la pierre angulaire de la prise en charge des cancers localement avancés, notamment en récurrence clinico biologique et métastatique (12). La suppression androgénique (Sad) peut être chirurgicale ou chimique. La Sad médicamenteuse de première génération vise à empêcher l'action de la testostérone que ce soit en freinant l'axe hypothalamo hypophysaire (antagonistes et agonistes de la LHRH) ou en bloquant le récepteur aux androgènes (anti androgènes). La majorité des patients recevant une Sad deviendront cependant résistants à la castration (RC). La RC se définit par un taux de testostéronémie effondré ( $<50$  ng/ml) et une progression radiographique (au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou la progression d'une lésion existante selon les critères RECIST) ou biochimique (trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations au-dessus du nadir avec un PSA  $>2$  ng/ml) (13). Sur une cohorte de 387 patients, Tamada et al. ont mis en évidence un délai médian de RC de 140 mois chez des patients ayant un CaP. Ce délai est cependant variable, dépendant des caractéristiques initiales de la maladie. Dans cette même étude, les patients métastatiques au diagnostic et les patients ayant une maladie localisée avec un PSA  $\geq 20$  ng/ml ou un ISUP  $\geq 4$  présentaient un délai de RC de respectivement 26,6 mois, 53,5 mois et de 56,8 mois (14). Les mécanismes de survenue d'une RC

impliquent largement le RA et le métabolisme des androgènes. Dans une revue de la littérature, Chandrasekar et al. ont décrit 5 mécanismes de résistances impliquant (15):

(1) La production extra gonadique d'androgènes : La DHEA est produite par la glande surrénale et elle est transformée en androstènedione par la 3 $\beta$ HSD. En cas de suppression androgénique, l'androstènedione est transformée en 5- $\alpha$ -dione (shuntant le passage en testostérone) puis en DHT.

(2) L'hypersensibilisation du RA par mutation et amplification : Il existe une augmentation de la sensibilité du RA malgré des taux faibles d'androgènes. Cela peut être dû à la mutation du RA permettant son activation par des stéroïdes autres que des androgènes comme la progestérone ou encore l'hydrocortisone ou par amplification du RA.

(3) L'activation constitutive du RA: Il a été mis en évidence l'existence de variants du RA activés de façon constitutive, indépendamment de la présence du ligand chez les patients sous Sad (16).

(4) L'activation aberrante du RA: L'activation du RA par des cytokines est également impliquée dans le mécanisme de RC. La perte du gène suppresseur de tumeur PTEN conduit à l'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT qui entraîne une phosphorylation directe (activation) du RA (17,18).

(5) La dysrégulation des co-activateurs et co-répresseurs du RA: Un nombre important de protéines ont été identifiées comme pouvant favoriser ou inhiber l'activité transcriptionnelle du RA. Lors de la RC on observe une diminution de l'activité des co-répresseurs (figure 6).

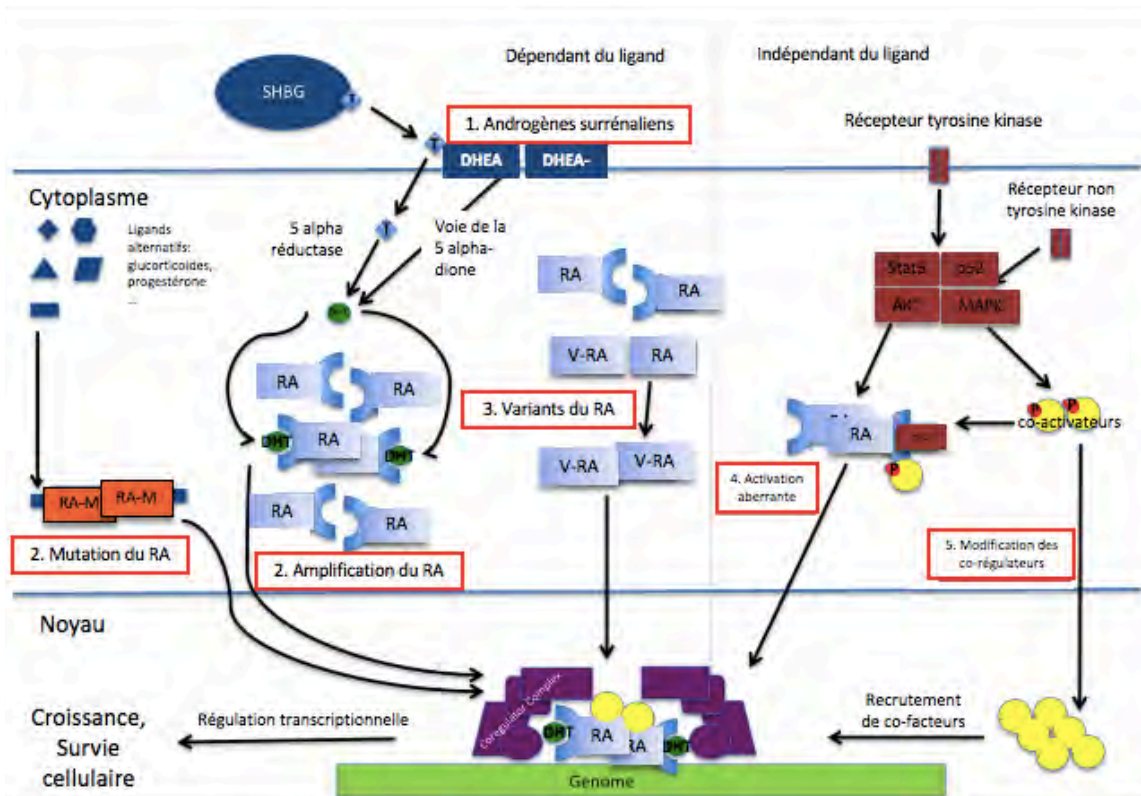


Figure 6. Les cinq mécanismes conduisant à l'hormono-résistance. (figure adaptée depuis chandrasekar et al., 2015 (15), T: testostérone, DHT: Dihydrotestostérone; SHBG: sex hormon binding globulin; RA-M : récepteur aux androgènes muté, V-AR: variant du RA)

#### 4. Facteurs de risque du Cancer de la prostate

Les principaux facteurs de risque du CaP sont l'âge, les antécédents familiaux de CaP et l'origine afro-antillaise.

La présence de 3 cas de CaP ou de 2 cas diagnostiqués avant 55 ans chez les apparentés de la même branche familiale du premier ou deuxième degré définit le caractère héréditaire du CaP (13). Les mutations germinales des gènes réparateurs de l'ADN ont été identifiées comme associées au développement d'un cancer de la prostate avancé, métastatique (19). Les principaux gènes impliqués sont BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2 et HOXB13. Une consultation en oncogénétique doit ainsi être proposée à tous les patients ayant soit une forme héréditaire de CaP soit une forme précoce avant 50 ans ou une forme associée aux cancers du sein ou de l'ovaire (13). Concernant les origines ethniques, il a été mis en évidence davantage de mutations constitutionnelles et tumorales du RA chez les patients d'origine Africaine tandis que

l'utilisation de la chlordécone comme pesticide dans les bananeraies est responsable du taux plus élevé de CaP dans les Antilles Françaises (20,21).

D'autres facteurs de risque semblent être associés à la survenue d'un CaP à savoir l'obésité et le syndrome métabolique. Le tissu adipeux entraîne la production de cytokines pro inflammatoires (CXCL1, CXCL2, IL6, IFN gamma..), d'insuline et d'insulin like growth factor 1 favorisant le recrutement de cellules immunitaires. Cet état pro inflammatoire auto-entretenu conduit à la production de radicaux libres de l'oxygène qui dégradent l'ADN et amorcent ainsi le processus de carcinogénèse (22).

## 5. Dépistage et diagnostic

Il n'existe pas de dépistage organisé du CaP comme pour le cancer du sein ou le cancer colorectal. Le comité de cancérologie de l'AFU (CCAFU) recommande la détection précoce chez les patients de 50 ans ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans. Chez les hommes à risque, le suivi peut débuter dès 40 ou 45 ans ou, en cas d'antécédents familiaux, 10 ans avant le cas le plus jeune diagnostiqué dans la famille. La fréquence du dépistage est de 2 à 4 ans en fonction du profil de risque du patient. Il repose sur le toucher rectal (TR) et le dosage du PSA. Une anomalie au TR ou une élévation du PSA doit conduire à la réalisation de biopsies prostatiques (13). Les essais MRI first, PRECISION et 4M ont montré que la réalisation d'une IRM prostatique pré-biopsies permettait d'augmenter la détection de CaP significatifs (ISUP>2) et de limiter le surdiagnostic (23–25). Elle est ainsi recommandée avant une première série de biopsies.

## 6. Anatomopathologie et scores histopronostiques

Le diagnostic positif du CaP repose sur l'analyse anatomopathologique du tissu prostatique. Les prélèvements sont obtenus par ponction biopsie prostatique réalisée par voie transrectale ou transpérinéale ou sur une biopsie d'une métastase. En cas de cible visualisée à l'IRM, des biopsies ciblées doivent être réalisées en complément de biopsies systématiques (13,26).

Le sous type histologique majoritaire est l'adénocarcinome (ADK) acinaire représentant 90% des cancers de la prostate. Le tableau 1 regroupe les ADK acinaires et les carcinomes non acinaires selon la classification de l'OMS 2016 et leurs implications cliniques (27,28).

Des tumeurs mésoenchymateuses (sarcome stromal, leiomyosarcome..) et lymphoïdes (lymphome B à grande cellules, folliculaire ..) sont également retrouvées mais leur fréquence est très faible.

Sous types	variants	Implication clinique
Adénocarcinome acinaire	Atrophique	Pas de différence pronostique par rapport à l'ADK acinaire standard
	Pseudohyperplasique	
	microkystique	
	Glande à cellules spumeuses	
	mucineux	
	A bague à chaton	Pronostic péjoratif par rapport à l'ADK acinaire standard
	cellules géantes pléomorphes	
	sarcomatoïde	
	adénocarcinome canalaire	
Néoplasie prostatique intra épithéliale de haut grade (NIEHG)		20-30% de risque de cancer à la suite d'une biopsie retrouvant une NIEHG (29)
Carcinome intracanaire		Pronostic péjoratif : survie médiane: 25 mois au stade métastatique (30)
Carcinome urothélial		Envahissement secondaire par un cancer de la vessie ou développement primaire au sein des canaux prostatiques excréteurs de gros diamètre. Pronostic dépendant du stade. PSA non augmenté
Carcinome épidermoïde		Très rare, agressif, diagnostiqué souvent après radiothérapie. Nécessite la vérification de l'absence de lésion vésicale
Carcinome basocellulaire		Très rare
Tumeurs neuroendocrines (TNE)	Adénocarcinome à différenciation neuro endocrine	Pronostic péjoratif: survie globale depuis la découverte de la maladie localisée: 54,4 mois. survie globale en cas de maladie métastatique: 25,4 mois (TNE à petites cellules) (31) PSA normal
	TNE bien différenciée	
	Carcinome NE à petites cellules	
	Carcinome NE à grandes cellules	

Tableau 1. Classification OMS 2016 des adénocarcinomes acinaires et des carcinomes non acinaires et leurs implications cliniques (TNE: tumeur neuroendocrine; NE: neuroendocrine; NIEHG: Néoplasie prostatique intra épithéliale de haut grade (27)).



Le compte rendu anatomopathologique issu des biopsies doit permettre l'évaluation de l'agressivité de la maladie. Il doit contenir au minimum la longueur des biopsies, la longueur de cancer, le type histologique, le groupe histopronostique et la présence de facteurs de mauvais pronostic : l'infiltration lympho-vasculaire, péri-nerveuse et la présence d'une extension extra capsulaire (13). La classification histopronostique décrite par Gleason et al. en 1966 est composée de 5 grades. Plus le grade est élevé et plus la maladie apparaît indifférenciée et de mauvais pronostic. En additionnant les grades des deux contingents les plus représentés dans le tissu tumoral, on obtient le score final allant de 2 à 10 (32). Le grade 4 de Gleason comprend 4 architectures principales : cribriforme, glomérulaire, fusionnée et mal formée. La présence d'une architecture glandulaire cribriforme apparaît comme un facteur pronostique important. Choy et al. ont montré que chez les patients présentant un CaP avec une morphologie cribriforme, la survie sans récurrence biochimique à 5 ans était de 68% contre 85% chez les patients n'ayant pas de composante cribriforme ( $p < 0,01$ ) (33,34).

Depuis 2014, l'international society of urological pathology (ISUP) recommande l'utilisation d'une nouvelle classification en 5 groupes pronostiques (tableau 2). L'intérêt principal de cette nouvelle classification, validée rétrospectivement, est la distinction des scores 7 de Gleason (3+4) et (4+3) (26,35).


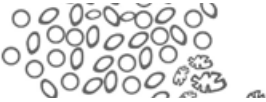


SCORE ISUP	SCORE DE GLEASON	ASPECT		Probabilité de survie sans récurrence biochimique à 5 ans [IC à 95%]
1	3+3 = 6	Glandes discrètes bien formées individuelles uniquement		96% [95-96]
2	3+4 = 7	Glandes principalement bien formées avec une composante mineure de glandes mal formées/fusionnées/cribriformes		88% [85-89]
3	4+3 = 7	Glandes principalement mal formées/fusionnées/cribriformes avec une composante mineure de glandes bien formées		63% [61-65]
4	3+5 = 8	Glandes principalement bien formées avec une composante mineure sans glandes (ou présentant une nécrose)		48% [44-52]
	4+4 = 8	Glandes mal formées/fusionnées/cribriformes uniquement		
	5+3 = 8	Zone principalement sans glandes avec une composante mineure de glandes bien formées (ou présence d'une nécrose)		
5	9-10	Aucune formation de glandes (ou présence d'une nécrose) avec ou sans glandes mal formées/fusionnées/cribriformes		26% [23-30]

Tableau 2. Classification pronostique de l'international society of urological pathology (ISUP) et probabilité de survie sans récurrence biochimique à 5 ans (35).

## 7. Classifications TNM et pronostiques du cancer de la prostate

La stadification repose sur la classification TNM 2016 (tableau 3).

T	Tx	Tumeur primitive non évaluable
	T0	Tumeur primitive non retrouvée
	T1	Tumeur non palpable au toucher rectal et non visible à l'imagerie - T1a : $\leq 5\%$ du tissu réséqué avec score de Gleason $< 7$ ou absence de grade 4 ou 5 - T1b : $> 5\%$ du tissu réséqué ou score de Gleason $\geq 7$ ou présence de grade 4 ou 5 - T1c : Découverte sur élévation du PSA
	T2	Tumeur limitée à la prostate - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteinte des 2 lobes - T2c : tumeur atteignant les 2 lobes
	T3	Extension au-delà de la capsule - T3a : Extension extracapsulaire uni ou bilatérale - T3b : Extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
	T4	Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter, rectum, muscle élévateur de l'anus, paroi pelvienne)
N	Nx	Ganglions régionaux non évaluables
	N0	Absence de métastase ganglionnaire
	N1	Atteinte ganglionnaire régionale N1mi : Métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)
M	Mx	Métastases à distance non évaluables
	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Métastase(s) à distance - M1a : Ganglions non régionaux - M1b : Os - M1c : Autres sites

Tableau 3. Classification TNM 2016.

Dans le cancer de la prostate localisé, trois groupes de risque ont été définis par d'Amico et al en 1998 à partir du dosage du PSA, du score ISUP et de la classification TNM basée sur le TR (36). Ces groupes de risques ont été initialement constitués afin de prédire le risque de récurrence biochimique après un traitement par radiothérapie, prostatectomie totale ou curiethérapie. Elle a ensuite été validée en termes de survie globale, de survie spécifique et de progression clinique (37) (tableau 4).

Groupe de risque	Définition	Survie sans récurrence métastatique à 10 ans*		Survie globale à 10 ans*		Survie spécifique à 10 ans*		Survie sans récurrence biochimique A 10 ans*		Survie sans récurrence locale à 10 ans*	
Faible	PSA ≤ 10 ng/ml et score de Gleason 6 et T1c ou T2a	99%	P < 0,001	91%	P < 0,001	99,7%	P < 0,001	82%	P < 0,001	97%	P < 0,001
Intermédiaire	10 ng/ml < PSA ≤ 20 ng/ml ou score de Gleason 7 (3+4) ou Gleason 7 (4+3) ou T2b	94%		84%		97%		65%		92%	
Élevé	PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason ≥ 8 ou T2c	89%		80%		95%		55%		90%	

\* après prostatectomie

Tableau 4. Classification D'Amico et survie en fonction des groupes de risque (37).

Cette classification est largement utilisée mais probablement imparfaite avec l'évolution des pratiques. L'avènement récent de l'IRM prostatique et son entrée dans les recommandations avant une première série de biopsies prostatiques remet en question la pertinence de cette classification. En effet, elle ne prend pas en compte l'évaluation du stade à l'IRM ni l'apport des biopsies ciblées ayant montré leur supériorité en association avec des biopsies systématisées dans la mise en évidence d'un cancer significatif (30).

Par ailleurs, le groupe intermédiaire est un groupe très hétérogène en termes de pronostic. Ainsi, Zumsteg et al. ont souhaité apporter une précision en distinguant les patients ayant un score ISUP 2 ou 3. On distingue alors le risque intermédiaire favorable défini par la présence d'un seul facteur de risque intermédiaire (selon d'Amico) ET un score ISUP 1 ou 2 ET < 50% des biopsies positives et le risque intermédiaire défavorable défini par la présence de 2 ou 3 facteurs de risque intermédiaire ET/OU un score ISUP 3 ET/OU >50% des biopsies positives (38,39).

De nouveaux modèles ont été proposés intégrant les données de l'IRM mais en l'absence de validation, la classification d'Amico est toujours utilisée et détermine encore aujourd'hui le bilan d'extension à réaliser et les options thérapeutiques au stade localisé (40).

Concernant le bilan d'extension, aucun examen complémentaire n'est recommandé chez les patients de faible risque (en dehors de l'IRM prostatique). Une scintigraphie osseuse doit être réalisée chez les patients de risque intermédiaire ayant un score ISUP  $\geq 3$  et une scintigraphie osseuse associée à une tomодensitométrie abdominopelvienne sont recommandées pour les patients de haut risque et les patients métastatiques.

La tomographie par émission de positons peut utiliser comme ligand la choline ou l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA). Malgré une sensibilité plus importante dans la détection de métastases précoces (en particulier la TEP PSMA), l'intérêt clinique de la détection de lésions à distance non vues par l'imagerie conventionnelle n'est pas encore confirmé et ce type d'examen reste en évaluation dans le bilan d'extension initial. Les TEP ne font donc pas partie du bilan standard lors de la stadification initiale. En revanche, en cas de récurrence biologique après traitement local, la TEP choline et PSMA peuvent être réalisées en première intention. Pour des taux de PSA très bas (<1 ng/ml), la TEP PSMA sera préférée à la TEP à la choline (13).

## 8. Traitement

### A. Traitement initial de la maladie localisée

#### a. Surveillance active (SA)

Elle permet de retarder voire d'éviter la prise en charge interventionnelle et les effets indésirables associés sans compromettre la sécurité carcinologique.

Les critères de sélection sont variables, les plus largement admis sont ceux du Johns Hopkins Hospital correspondant à un CaP de très bas risque : stade T1c ou T2a, PSA <10 ng/ml, densité de PSA <0,15 ng/ml, ISUP 1 et 1 à 2 biopsies positives envahissant moins de 50% des carottes (41). La réalisation d'une IRM et de biopsies ciblées diminue le risque de reclassification (42). Les modalités de surveillance proposées par le CCAFU consistent en des contrôles réguliers du PSA (tous 6 mois), un TR tous les ans et une IRM tous les ans en cas de lésion visible ou tous les deux ans en cas d'IRM normale. Les premières biopsies de réévaluation doivent être réalisées à 1 an du diagnostic et précédées d'une IRM (13). La progression est définie par la survenue d'un grade 4 sur les biopsies de surveillance et indique la réalisation d'un traitement radical. La durée médiane de la SA avant traitement radical est de 1,2 à 3 ans (43).

#### b. Prostatectomie totale (PT)

Dans les recommandations françaises, elle peut être proposée à des patients présentant un CaP de risque faible ou intermédiaire ayant une espérance de vie >10 ans. En cas de cancer de la prostate de haut risque, la prostatectomie doit être envisagée dans un contexte multimodal, avec une radiothérapie adjuvante (13). Un curage ganglionnaire étendu doit être réalisé dans le groupe de haut risque et dans le groupe de risque intermédiaire si le risque d'envahissement ganglionnaire est >5% selon le nomogramme de Briganti ou >7% selon le nomogramme de Gandaglia intégrant les données de l'IRM et des biopsies ciblées (44,45).

En cas de maladie classée pT3 ou R1, la surveillance biologique doit être rapprochée mais la RT adjuvante n'est plus recommandée d'emblée (46). Elle devra être réalisée de façon précoce en cas d'ascension du PSA (>0,1 ng/ml). Le PSA postopératoire doit être indétectable à 6 semaines. En cas de positivité, la prise en charge reste débattue. L'essai GETUG-AFU 22, compare l'efficacité de la RT de la loge à celle de la RT associée à une Sad courte de 6 mois. Les résultats portant sur l'efficacité n'ont pas encore été publiés mais la toxicité et la qualité de vie étaient similaires dans les deux bras à un an (47).

### c. Radiothérapie prostatique (RT)

La radiothérapie prostatique seule est indiquée chez les patients de risque faible et de risque intermédiaire favorable.

La radiothérapie associée à une hormonothérapie courte de 6 mois ou longue (2 à 3 ans) est recommandée respectivement pour les CaP de risque intermédiaire défavorable et les hauts risques. Un boost de curiethérapie peut être associé pour les lésions de stade T1-T2 (13).

### d. Curiethérapie

La curiethérapie seule peut être proposée pour les patients de faible risque et de risque intermédiaire favorable. Elle devra être évitée si le volume prostatique est supérieur à 60cc, avec un lobe médian et des antécédents de troubles mictionnels et de résection prostatique. La curiethérapie peut être envisagée dans le cadre d'un traitement focal, seulement dans un essai clinique (13,48).

### e. Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

Sur 1002 patients, Crouzet et al. ont mis en évidence une survie spécifique à 10 ans de respectivement 99% et de 98% chez les patients de risque faible et intermédiaire



traités par HIFU (49). L'HIFU peut être proposé pour les risques faibles et intermédiaires favorables chez les patients non éligibles à une radiothérapie ou une prostatectomie ou dans le cadre d'un essai clinique. L'HIFU peut être envisagé dans le cadre d'un traitement focal, seulement dans un essai clinique (13).

## f. Cryothérapie

Il s'agit d'une technique en cours d'évaluation. Dans le cadre du primo traitement, Elle ne peut être proposée que pour les patients non éligibles aux traitements recommandés, comme une alternative thérapeutique (13,50).

## B. Traitement de la récurrence après traitement local

La surveillance après primo traitement consiste en la réalisation de dosages réguliers du PSA et d'un examen clinique (TR). La récurrence biologique se définit en fonction du traitement initial reçu (tableau 5).

Traitement initial	Définition de la récurrence biochimique
PT	PSA > 0,2 ng/ml et ascendant sur 2 dosages consécutif
RT +/- HT	PSA nadir + 2 ng/ml
Curiothérapie	PSA nadir + 2 ng/ml

Tableau 5. Définition de la récurrence biologique en fonction du traitement initial (PT: prostatectomie totale; RT: radiothérapie; HT: hormonothérapie; RB: récurrence biologique (13))

Le bilan d'extension recommandé par le CCAFU lors de la récurrence biologique dépend du traitement initial. Après PT, si le PSA est < à 1 ng/ml, aucune imagerie ne doit être réalisée ou une TEP PSMA. Si le PSA est >1 ng/ml, une TEP choline ou PSMA peuvent être réalisées. Après RT, une TEP choline ou PSMA sont indiquées ainsi qu'une IRM pelvienne en cas de suspicion de récurrence locale (13).

En l'absence de dissémination métastatique, une surveillance pourra être proposée en cas de RB après PT si la récurrence est tardive (>3 ans), le temps de doublement du PSA

>12 mois et le score ISUP initial  $\leq 2$ . En dehors de ce cadre, une RT de rattrapage doit être proposée précocement et associée à une Sad si le taux de PSA est élevé avec un temps de doublement court et un score ISUP sur la pièce de PT  $\geq 3$  (51,52).

Dans le cas d'une récurrence locale après RT, un nouveau traitement local peut être réalisé après confirmation anatomopathologique. Les options thérapeutiques sont la PT, la curiethérapie, la radiothérapie stéréotaxique, l'HIFU ou la cryothérapie. Une Sad est associée en cas de temps de doublement du PSA <12 mois (13,53).

## C. Traitement de la maladie métastatique

La prise en charge de la maladie métastatique hormonosensible sera discutée dans le chapitre 2. Nous aborderons simplement ici les différents types de traitements disponibles

### a. Traitements systémiques

- Suppression androgénique

La Sad constitue la base du traitement des formes avancées métastatiques. Même au stade de la résistance à la castration, la Sad reste au cœur du traitement. L'action des différentes hormonothérapies est résumée dans la figure 7.

L'hormonothérapie de première génération regroupe les agonistes et les antagonistes de la LHRH et les antiandrogènes de première génération (bicalutamide, acetate de cyproterone, flutamide). La castration chirurgicale consiste en une pulpectomie bilatérale.

Afin d'optimiser l'action de la Sad durant la phase de résistance à la castration, de nouvelles cibles thérapeutiques ont été initialement développées. Elles ont ensuite été évaluées chez les patients hormonosensibles. Ces hormonothérapies de nouvelle génération comprennent l'Acétate d'abiratérone qui est un inhibiteur du cytochrome P450 17 et des antiandrogènes de nouvelle génération (HTNG) (Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamide).

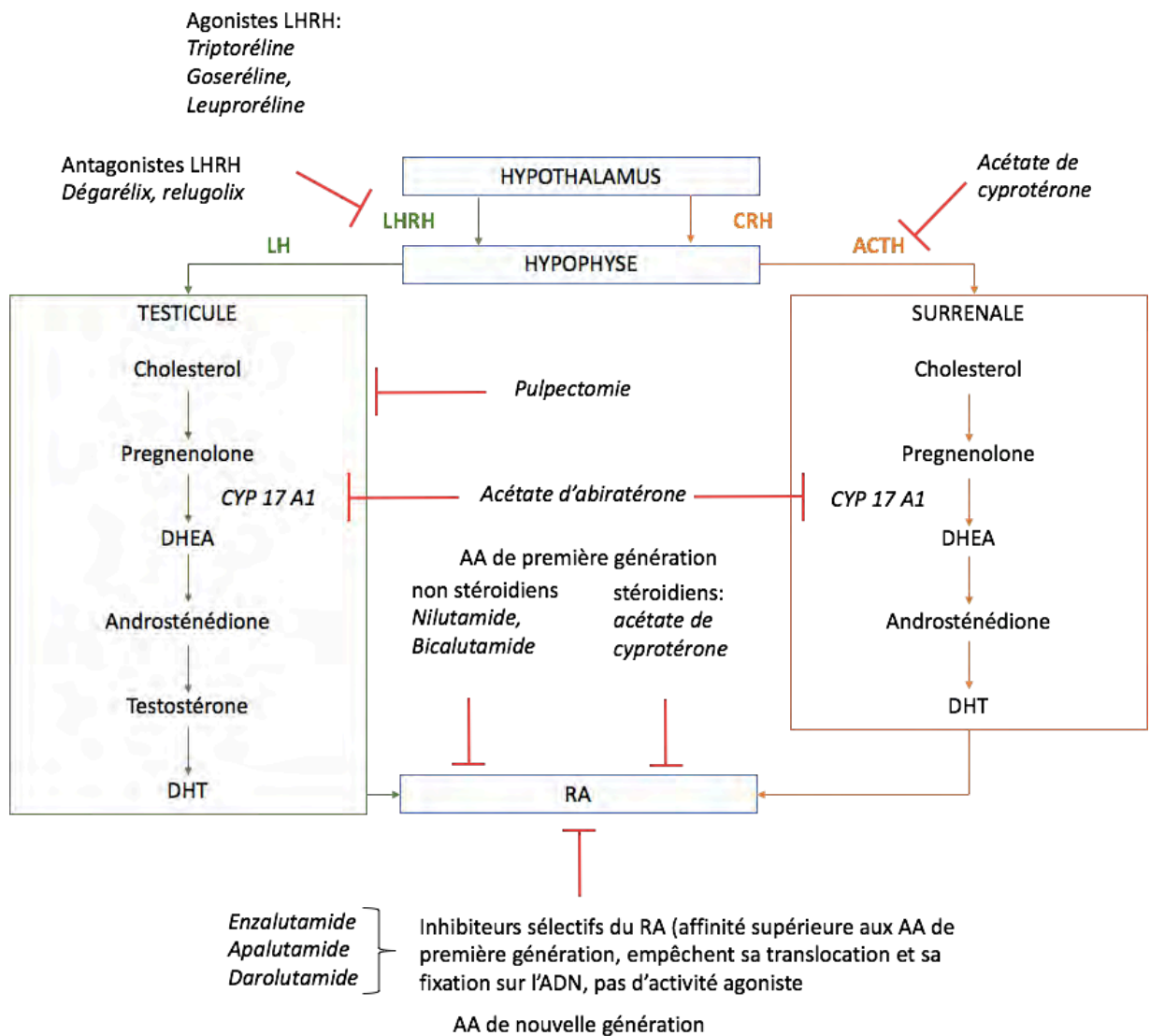


Figure 7: cibles thérapeutiques des différentes hormonothérapies (CRH: corticotropin releasing hormone; ACTH: Adrenocorticotropin Hormone; LH: Luteinizing Hormone; LHRH: Luteinizing hormone releasing hormone; CYP 17 A1: cytochrome P17 A1; DHEA: Déhydroépiandrostérone; DHT: Dihydrotestostérone; AA: antiandrogènes; RA: récepteur aux androgènes (13))

## - Chimiothérapie

La chimiothérapie peut être utilisée en complément d'une Sad dès le diagnostic de maladie métastatique ou lors de la phase de résistance à la castration. Le docétaxel est utilisé en première intention et en cas de progression, il sera remplacé par le cabazitaxel. Ils appartiennent à la classe des taxanes et agissent comme poisons du fuseau. Ils inhibent la dépolymérisation de la tubuline et empêchent ainsi la division cellulaire. (13)

## b. Traitement direct des métastases

En cas de CaP oligométastatique, un traitement direct des sites métastatiques peut être envisagé par chirurgie, radiologie interventionnelle ou radiothérapie stéréotaxique. Il semblerait que cette stratégie augmente la survie sans progression clinique et biochimique ainsi que la survie sans Sad (significatif dans l'essai ORIOLE mais pas dans l'essai de phase II STOMP) (54,55). Devant le peu de données prospectives disponibles, le traitement direct des métastases ne fait pas partie des recommandations à l'heure actuelle (13).

## c. Traitement local

Chez les patients présentant une maladie d'emblée métastatique, sans traitement local antérieur, la prise en charge de la tumeur primitive est encore peu évaluée dans la littérature et seulement dans des essais de faibles effectifs. L'essai STAMPEDE a mis en évidence un gain en survie globale chez les patients à faible volume métastatique ayant reçu une radiothérapie prostatique en plus d'une Sad. La radiothérapie locale est ainsi recommandée dans ce sous-groupe. Ce gain en survie n'était pas significatif dans l'essai HORRAD (13,56,57).

## D. Traitement à la phase de résistance à la castration (RC)

En cas de maladie non métastatique mais à haut risque de dissémination (avec temps de doublement du PSA <10 mois) il est recommandé d'associer une HTNG (enzalutamide, darolutamide ou apalutamide) à la Sad (58–60).

En cas de maladie métastatique RC, la prise en charge dépendra du traitement reçu à la phase d'hormonosensibilité et du statut génétique. La Sad reste indiquée sans manipulation hormonale avec un anti androgène de première génération. En cas de Sad seule à la phase d'hormonosensibilité, une chimiothérapie ou une HTNG pourra être prescrite indifféremment. Une chimiothérapie sera préférée en cas de traitement antérieur par HTNG et une HTNG sera conseillée en cas de chimiothérapie préalable. Lors de la progression malgré une première ligne de traitement au stade RC, la Sad reste indiquée et le changement de stratégie thérapeutique se fera au profit de la molécule non reçue en première ligne (chimiothérapie ou HTNG). Plus récemment, l'étude PROFOUND a mis en évidence un gain en survie globale et sans progression radiographique chez les patients métastatiques RC ayant progressé sous HTNG, présentant des altérations génomiques (BRCA1, BRCA2 et ATM) et recevant un traitement par olaparib (inhibiteur de PARP) (61,62).

Enfin, à ce stade de la maladie, il est recommandé de prévenir les complications osseuses chez les patients présentant des métastases osseuses (fractures, douleurs, compression médullaire...) par des traitements bloquant la résorption osseuse. Le denosumab est recommandé au diagnostic de la maladie métastatique RC pendant 24 mois au minimum (13)

## II. Le cancer de la prostate métastatique

La dissémination métastatique marque l'entrée dans une maladie incurable dont la prise en charge est palliative. La médiane de survie dans cette population est cependant longue estimée à 42 mois en cas de traitement par SaD seule (63). C'est également une situation fréquente avec environ 36 000 patients ayant un stade métastatique en France dont 55% hormonosensibles et 45% résistants à la castration (64).

Comme dans la majorité des tumeurs solides, les cellules tumorales prostatiques peuvent disséminer par voie hématogène ou lymphatique. Du fait de sa proximité avec le système nerveux, il existe dans la maladie prostatique une dissémination le long des fibres nerveuses. Il a en effet été montré que la présence d'un envahissement périnerveux sur les pièces de prostatectomie ou sur les biopsies était associée à un risque accru de métastases (65,66). Les mécanismes moléculaires impliqués dans la dissémination restent encore mal connus mais l'interaction entre le microenvironnement tumoral (MET) et la tumeur elle-même jouerait un rôle prépondérant dans la progression de la maladie (67). Cette communication intercellulaire semble largement médiée par les exosomes qui sont des nanovesicules produites par les cellules tumorales et qui contiennent, entre autres, des protéines, de l'ARN, de l'ADN favorisant le développement tumoral (68). Ils agissent au niveau du MET en stimulant la croissance tumorale et la dégradation de la matrice extracellulaire mais aussi à distance en créant des "niches pré-métastatiques" autorisant l'ensemencement par les cellules tumorales (69). Une théorie, encore très débattue à l'heure actuelle, propose que la survenue de nouveaux sites métastatiques était davantage liée à la dissémination à partir des précédentes localisations métastatiques plutôt qu'à des vagues successives provenant de la tumeur primitive (70). L'implication thérapeutique à cette question est cependant importante avec l'évaluation actuelle de l'intérêt de la prise en charge de la maladie primitive dans les formes métastatiques et du traitement direct des métastases en situation oligométastatique.

Par ordre de fréquence, les sites métastatiques sont l'os (84,4%), les ganglions (10,6%), le foie (10,2%), les poumons (9,1%) et enfin le cerveau (3,1%) (71).

Depuis les années 2000 les thérapeutiques ayant apporté un gain en survie globale chez les patients métastatiques se sont multipliées avec tout d'abord la chimiothérapie

(2004) puis les hormonothérapie de nouvelles génération (2011) et plus récemment les inhibiteurs de PARP dans la phase de résistance à la castration (2020) (72).

Ces nouvelles thérapies systémiques ont participé à la baisse du taux de mortalité de 3,7% en 5 ans (1).

Du fait d'une survie prolongée au stade métastatique et de cet enrichissement de l'arsenal thérapeutique, les patients sont confrontés à plusieurs lignes de traitement différents. Des lors, l'élaboration d'une séquence thérapeutique "optimale" permettant de prolonger la survie et l'hormonosensibilité tout en limitant les complications liées à la localisation métastatique et aux traitements introduits constitue une problématique nouvelle.

Au-delà du traitement initié à la découverte de la métastase, l'ordre dans lequel les différentes lignes de traitement sont prescrites possède un impact clinique important. Par exemple, la survie sans progression biochimique "secondaire" (PFS2) après un premier traitement est significativement plus courte chez les patients traités par Enzalutamide puis Acétate d'abiratérone que l'inverse chez les patients métastatiques résistants à la castration (15,2 mois vs 19,3 mois,  $p=0,036$ ) (73).

Afin de répondre à cet enjeu nouveau, la connaissance des facteurs pronostiques clinico biologiques définissant des profils évolutifs différents semble essentielle au développement de ces séquences thérapeutiques adaptées et anticipées.

## 1. Le CaPm synchrone vs métachrone hormonosensible

La maladie métastatique est une situation clinique hétérogène. Lors de la découverte de la métastase, on distingue les patients métastatiques synchrones ou de novo (MS) qui représentent 5 à 10% des cas incidents des Cap par an en France et les patients métastatiques métachrones (MM) dont l'évolution métastatique survient après la prise en charge de leur maladie localisée (74). Si les patients MS sont tous hormonosensibles, différents stades sont possibles chez les patients métastatiques métachrones. On distingue ainsi les patients MM hormonosensibles (MMHS), RC au stade localisé et connaissant une évolution métastatique et les patients devenant RC avec la découverte de la métastase. Dans la suite de ce chapitre, seuls les patients MMHS seront évalués parmi les patients MM.

La présentation clinique initiale est également très variable notamment en termes de charge métastatique faisant émerger la notion de maladie oligométastatique dont la définition communément admise est la présence de 5 métastases au maximum (75). Face à ces situations cliniques complexes et variées, la définition de critères pronostiques validés est nécessaire afin d'orienter les patients vers une prise en charge plus ou moins agressive. Une classification pronostique datant de 2003 a été validée concernant les patients métastatiques hormonosensibles. Il s'agit de la classification de Glass séparant la population HS en 3 groupes selon 4 facteurs: la présence d'une métastase osseuse extra axiale (en dehors du rachis et du pelvis), le PSA  $\geq 65$  ng/ml, l'altération de l'état général et le score ISUP (76). Plus récemment, deux classifications issues des essais cliniques CHARTED et LATITUDE évaluant le risque et le volume métastatique sont communément utilisées afin de stratifier les patients inclus dans les essais (77,78). Ces groupes ont été constitués sur la base du bilan d'imagerie standard c'est à dire une scintigraphie osseuse et un scanner TAP:

- Haut volume métastatique : 1 des 2 critères suivants (CHAARTED)
  - Une métastase viscérale
  - $\geq 4$  lésions osseuses dont une extra axiale
  
- Haut risque métastatique : 2 des 3 critères suivants (LATITUDE)
  - $\geq 3$  métastases osseuses
  - ISUP  $\geq 4$
  - Une métastase viscérale

Une étude conduite sur 532 patients ayant un CaPm hormono-naïf a mis en évidence un gain en survie globale et en survie sans RC entre les patients de haut/ bas volume et haut/bas risque métastatique confirmant la valeur pronostique de ces classifications dans une étude de vraie vie. (79)

Un autre facteur pronostique admis dans les recommandations françaises et européennes est le caractère synchrone des métastases. Deux études rétrospectives ont principalement contribué à la mise en évidence de ce critère pronostique (13,48):



Dans une étude de faible effectif (n=90 patients), Finianios et al. ont mis en évidence une différence de survie globale de 5,4 ans en faveur des patients MMHS par rapport aux patients MS (p=0,02) ainsi qu'une différence de survie sans RC de 41 mois également en faveur des patients MMHS (p≤0,0001). Cependant, peu de caractéristiques cliniques étaient renseignées et la charge métastatique était inconnue limitant la mise en évidence des facteurs pouvant expliquer ces différences de survie. On note tout de même un score de Gleason et un PSA plus élevé chez les patients de novo métastatique ainsi qu'une localisation ganglionnaire plus fréquente (80).

Francini et al. ont confirmé cette tendance dans une cohorte plus importante de 436 patients répartis en 4 groupes: les patients MS et de haut volume (HV) selon CHAARTED, les patients MS et de bas volume selon CHAARTED (BV), les patients MMHS et de HV et les patients MMHS et de BV. Dans les groupes à HV, il existait un gain en survie globale (SG) et en survie sans résistance à la castration chez les patients MMHS par rapport aux MS de respectivement 12 et 2,8 mois. Chez les patients MMHS à BV, le gain en survie globale et sans résistance à la castration était respectivement de 40,8 mois et de 7,7 mois par rapport aux MS de BV. Sur des statistiques purement descriptives réalisées, les patients MS présentaient plus fréquemment un score ISUP>4, des douleurs et un score ECOG≥1. Les patients MMHS présentaient en revanche plus de métastases viscérales. En dehors du haut volume métastatique qui apparaît comme un facteur de risque de décès et de résistance à la castration chez les MS et les MMHS, peu de données comparatives étaient là encore disponibles. Par ailleurs, l'association au volume métastatique lors de la constitution des groupes limitait la mise en évidence des facteurs de risque spécifiques aux populations métachrone et synchrone (81).

## 2. Problématique

Au total, il semble que les populations MS et MMHS possèdent un profil évolutif différent avec une survie globale plus courte chez les patients MS. Les facteurs pronostiques développés pour les patients HS ont été basés majoritairement sur des cohortes de patients MS et peu de données existent concernant les différences de caractéristiques cliniques entre ces deux populations.

Différentes problématiques découlent alors de ce constat :

- Comment le caractère MMHS/MS est-il pris en compte dans la conception des essais cliniques incluant des patients ayant CaPm HS ?
- Existe-t-il des spécificités clinico biologiques chez ces patients MMHS ?
- Est-il pertinent de transposer les classifications pronostiques définies sur les patients MS aux patients MMHS ?

Afin de répondre, chaque problématique a été traitée dans un chapitre dédié dont les objectifs étaient les suivants :

- Mettre en évidence la place du caractère MMHS/MS dans l'évaluation des nouvelles thérapies systémiques à travers une revue des essais cliniques incluant les patients ayant un CaPm HS. (Chapitre 2)
- Décrire et comparer en vie réelle les caractéristiques clinico biologiques et la prise en charge des patients présentant un CaPm synchrone ou métachrone (Chapitre 3).
- Évaluer la survie globale à 3 ans de la découverte de la maladie métastatique HS et déterminer les facteurs pronostiques spécifiques aux patients MS et MMHS (Chapitre 4)

# Chapitre 2. Impact du caractère synchrone ou métachrone des métastases dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormonosensible

## 1. Introduction

Depuis les années 2000, de nombreux essais cliniques ont été réalisés afin d'évaluer l'intérêt de la chimiothérapie et des hormonothérapies de nouvelle génération chez les patients ayant un CaPm HS. La stratification des populations selon différents critères pronostiques permet de mettre en évidence l'intérêt de la molécule étudiée dans des sous-groupes particuliers. L'objectif était d'évaluer la place du caractère MS/MMHS dans la conception des essais cliniques ayant participé à la modification des recommandations nationales.

## 2. Matériel et méthodes

Les essais cliniques de phase III évaluant l'intérêt de la chimiothérapie, des antiandrogènes de nouvelle génération ou de l'Acétate d'abiratérone chez les patients ayant un CaPm HS ont été analysés.

Les essais GETUG AFU 15, CHAARTED, LATITUDE, STAMPEDE, ARCHES, ENZAMET, TITAN, PEACE ONE et ARASENS ont été sélectionnés (82,83,77,84–95,78,96,97). Concernant l'essai STAMPEDE, seuls les patients métastatiques ont été pris en compte soit les bras C et E pour l'évaluation de la chimiothérapie et le bras G pour l'Acétate d'abiratérone. Les analyses intermédiaires, finales et les études post hoc disponibles ont été analysées.

Les résultats portant sur les critères de jugement principaux et secondaires ont été relevés.

L'effectif des patients MMHS était répertorié ainsi que la réalisation d'une stratification lors de la randomisation sur le caractère de novo/récurrent de la maladie. Enfin, les résultats des analyses en sous-groupes prenant en compte les patients MMHS ont été colligés.

### 3. Résultats

L'ensemble des essais ont inclus 10268 patients dont 1303 patients MMHS (12,7%). Les essais ayant inclus le plus de patients MMHS sont dans l'ordre : GETUG-AFU 15 (28,1%), ENZAMET (27,7%), CHAARTED (27,1%), ARCHES (21,4%), TITAN (13,7%), ARASENS (12,9%), STAMPEDE (bras G) (12,9%), STAMPEDE (bras Docetaxel C et E) (4,5%) (Figure 8).

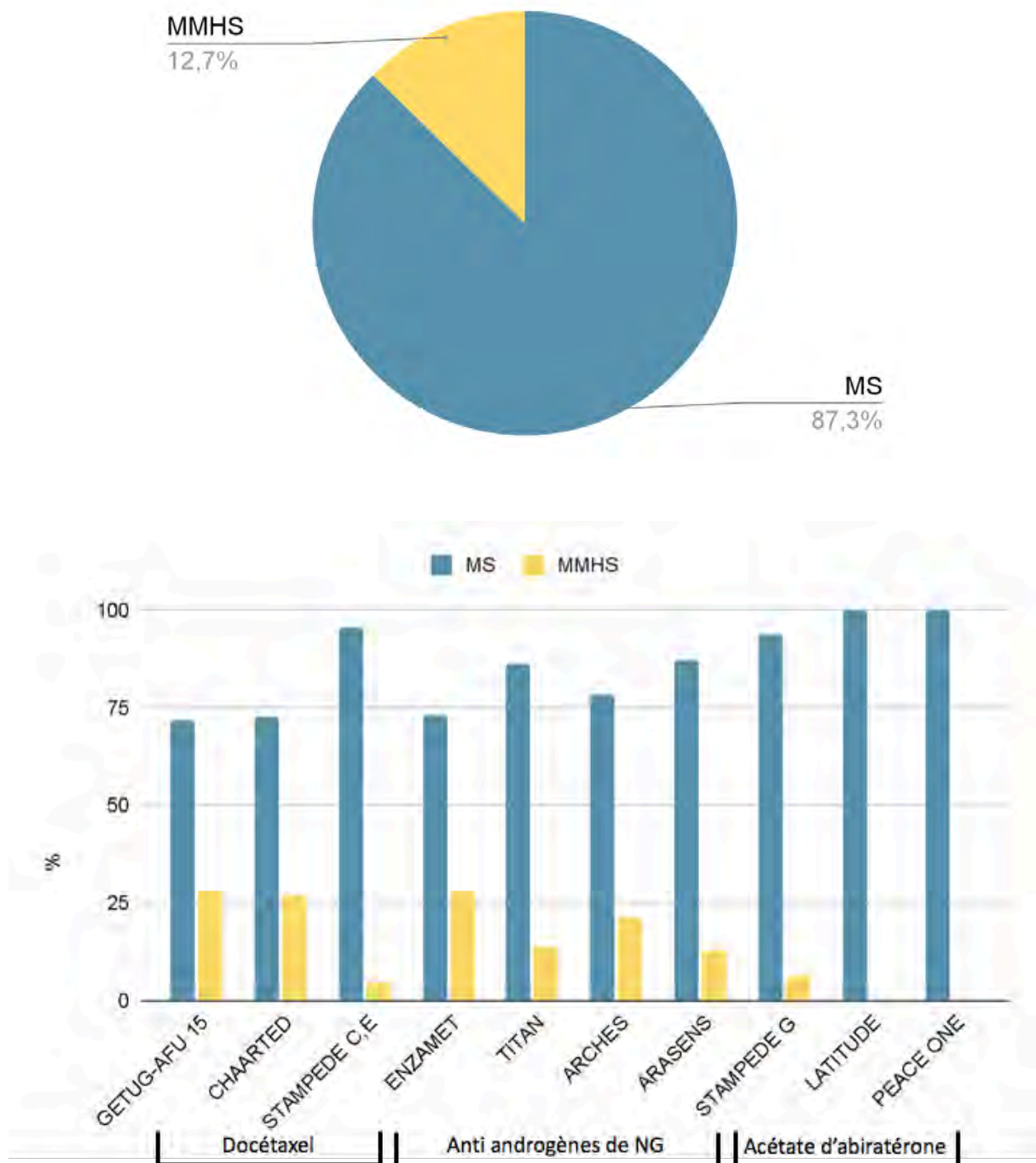


Figure 8. Répartition des patients MS/MMHS au sein des essais cliniques; En haut: sur l'ensemble des essais, en bas: dans les différents essais, stampede C,E: bras C et E évaluant la chimiothérapie, STAMPEDE G: bras G: évaluation de l'acétate d'abiratérone, NG: nouvelle génération)

En dehors des essais LATITUDE et PEACE ONE n'ayant inclus que des patients MS, aucune stratification sur le caractère MMHS/MS n'avait été réalisée lors de la randomisation. Des analyses en sous-groupes, ont tout de même été réalisées à partir des essais GETUG-AFU 15, CHAARTED, ENZAMET, TITAN, ARCHES et ARASENS.

Considérant uniquement les bras expérimentaux, Les patients MMHS présentaient une survie globale plus longue que les patients MS lors de l'évaluation du Docetaxel (GETUG AFU 15, CHAARTED), de l'Enzalutamide (ENZAMET, ARCHES) et du Darolutamide (ARASENS).

Sur l'ensemble des analyses en sous-groupes réalisées, seul l'Enzalutamide chez les patients de bas volume métastatique selon CHAARTED et l'apalutamide permettaient un gain en survie globale significatif par rapport au placebo au sein de la population MMHS (ENZAMET, TITAN). L'intérêt de l'acétate d'Abiraterone n'a pas été évalué dans le sous-groupe MMHS.

La classification portant sur le volume métastatique a été appliquée à la population MMHS dans les essais CHAARTED, ENZAMET et ARCHES. Ni l'utilisation du Docetaxel, ni de l'Enzalutamide n'a permis un gain en survie globale chez les patients MMHS de haut volume. L'analyse post-hoc combinée du GETUG AFU 15 et CHAARTED n'a pas non plus montré de gain en survie globale chez les patients MMHS de HV ayant reçu de Docétaxel. (Tableaux 6, 7 et 8)

## 4. Discussion

Seulement 12,7% des patients métastatiques hormonosensibles étaient des patients MMHS. Très peu de données épidémiologiques sont disponibles dans la littérature évaluant la répartition des patients MS/MMHS au sein des patients HS. Ce taux de 12,7% semble cependant faible d'après l'étude de Spandonaro et al. évaluant la proportion de patients MMHS à 25% contre 75% de patients MS (98). On note également une hétérogénéité dans la proportion de patients MMHS entre les différents essais. En effet, le taux de patients MMHS dans le GETUG AFU 15 et CHAARTED rejoignait les taux de la littérature (28% et 27%) contrairement à ceux de STAMPEDE et ARASENS (4,5% et 12,9%). Cette différence peut être en lien avec la définition des critères d'exclusion des patients MMHS concernant l'exposition préalable à une Sad. En effet, certains essais comme ARASENS n'autorisaient que les patients MM hormono naïfs tandis que d'autres acceptaient les antécédents de Sad (en traitement adjuvant) pour des durées variables (39 mois maximum pour ARCHES, 12 mois pour CHAARTED).

Dans les analyses en sous-groupes, très peu de traitements évalués constituaient un gain en survie significatif chez les patients MMHS. Ce constat est en accord avec le peu d'options thérapeutiques disponibles dans les recommandations nationales pour les patients MMHS où seuls l'Enzalutamide et l'Apalutamide sont recommandés (tableau 9) (13).

Par ailleurs, la transposition des facteurs pronostiques validés chez les MS aux patients MMHS semble peu adaptée avec l'absence de gain en survie globale dans le bras Docetaxel et Enzalutamide du sous-groupe MMHS de haut volume (CHAARTED, ENZAMET et ARCHES).

## 5. Conclusion

Au sein des patients ayant un CaPm hormonosensible, les patients métastatiques métachrones semblent avoir un meilleur pronostic que les patients MS. Peu de données comparatives sont cependant disponibles afin d'étayer ces différences de survie. La stratification des essais cliniques basée sur le caractère de novo/récurrent de la maladie semble nécessaire. Dans ce sens, l'essai ARANOTE évaluant l'intérêt du Darolutamide + Sad contre placebo a prévu une stratification sur les antécédents de traitement local au sein de la population métastatique hormonosensible.

Au total, Le manque de représentation des patients MMHS dans les essais cliniques et l'absence de classifications pronostiques spécifiques limitent les recommandations dans ce sous-groupe.

CHIMIOTHÉRAPIE			
ESSAI	GETUG AFU 15 (82,83,99)	CHAARTED (77,84,99)	STAMPEDE - BRAS C et E (85,86)
Inclusion	2004-2008	2006-2012	2005-2013
Statut hormonal	HS	HS	HS
MMHS	Oui	Oui	Oui
Schéma	Bras 1 : Sad seule Bras 2 : Sad + Docétaxel	Bras 1 : Sad seule Bras 2 : Sad + Docétaxel	Bras 1 : SOC Bras 2 : SOC + Docétaxel
CJP	SG	SG	SG
N	N = 385 dont 108 MMHS (28,1%) - Sad + Docétaxel : 192 (62 MMHS, 32,3%) - Sad : 193 (46 MMHS, 23,8%)	N = 790 dont 214 MMHS (27,1%) - Sad + Docétaxel : 397 (108 MMHS, 27,2%) - Sad seule : 393 (106 MMHS, 27%)	(Patients métastatiques uniquement) N= 1086 dont 49 MMHS (4,5%) et 1037 MS (95,5%) - Sad + Docétaxel: 362 (15 MMHS, 4,1%) - Sad: 724 (34 MMHS, 4,7%)
Suivi médian	83,9 mois	53,7 mois	78,2 mois
CJP (Population globale)	SG médiane : - Docétaxel : 62,1 mois - Sad seule : 48,6 mois HR : 1,01 [0,75-1,36] (p=0,3)	SG médiane : - Docétaxel : 57,6 mois - Sad seule : 47,2 mois HR : 0,72 [0,59-0,89] (p=0,0018)  Haut volume (HV) : - Docétaxel : 51,2 mois - Sad seule : 34,4 mois HR : 0,63 [0,50-0,79] (P<0,001)  Bas volume (BV) : - Docétaxel : 63,5 mois - Sad seule : NA HR : 1,04 [0,70-1,55] (p=0,86)	SG médiane : - Docétaxel : 59,1 mois - Sad seule : 43,1 mois HR : 0,81 [0,69-0,95] (p=0,003)



ESSAI	GETUG AFU 15 (82,83,99)	CHAARTED (77,84,99)	STAMPEDE - BRAS C et E (85,86)
CJS (Population globale)	<p>Survie sans progression biochimique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : 22,9 mois</li> <li>- Sad seule : 12,9 mois</li> </ul> <p>HR : 0,67 [0,54-0,84] (p&lt;0,001)</p> <p>Survie sans progression radiographique:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : 22,9 mois</li> <li>- Sad seule : 15,3 mois</li> </ul> <p>HR : 0,69 [0,55-0,87] (p=0,002)</p>	<p>Survie sans résistance à la castration :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : 19,4 mois</li> <li>- Sad seule : 11,7 mois</li> </ul> <p>HR : 0,61 [0,52-0,73] (p&lt;0,001)</p> <p>Survie sans progression clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : 33 mois</li> <li>- Sad seule : 19,8 mois</li> </ul> <p>HR : 0,62 [0,51-0,75] (p&lt;0,001)</p>	<p>Survie sans rechute (biochimique, décès spécifique, progression métastatique) à 5 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : 21%</li> <li>- Sad seule : 13%</li> </ul> <p>HR : 0,66 [0,57-0,76] (p&lt;0,001)</p> <p>Survie sans progression métastatique à 5 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : 38%</li> <li>- Sad seule : 28%</li> </ul> <p>HR : 0,72 [0,62-0,84] (p&lt;0,001)</p> <p>Survie spécifique à 5 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : 53%</li> <li>- Sad seule : 41%</li> </ul> <p>HR : 0,78 [0,66-0,93] (p=0,005)</p>
Stratification**	Non	Non	Non
Analyse en sous-groupe MMHS vs MS	<p>SG médiane population globale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>MMHS : 83,1 mois</b></li> <li>- MS : 46,5 mois</li> </ul> <p>HR : 1,57 [1,09-2,26] (p=0,015)</p> <p>SG médiane MS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : 52,6 mois</li> <li>- Sad seule : 41,5 mois</li> </ul> <p>HR : 0,93 [0,69-1,25] (p=0,6)</p> <p><b>SG médiane MMHS :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : NA</li> <li>- Sad seule : 69,8 mois</li> </ul> <p>HR : 0,83 [0,47-1,47] (p=0,5)</p>	<p>SG médiane :</p> <p>MS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : 52 mois</li> <li>- Sad seule : 39,5 mois</li> </ul> <p>HR : 0,66 [0,50-0,89]</p> <p><b>MMHS :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docétaxel : 67,4 mois</li> <li>- Sad seule : NA</li> </ul> <p>HR : 0,55 [0,23-1,31]</p>	

ESSAI	GETUG AFU 15 (82,83,99)	CHAARTED (77,84,99)	STAMPEDE - BRAS C et E (85,86)
Analyse en sous-groupe MMHS vs MS (suite)	<p>SG médiane : MS, HV*: - Docétaxel (n= 73) : 43,6 mois - Sad seule (n=80) : 34 mois (HR non disponible)</p> <p>MS, BV*: - Docétaxel (n= 55) : 69,1 mois - Sad seule (n=64) : 81,1 mois (HR non disponible)</p> <p><b>MMHS, HV*:</b> - Docétaxel (n=18) : 27 mois - Sad seule (n=11) : 45,4 mois (HR non disponible)</p> <p><b>MMHS, LV*:</b> - Docétaxel (n=44) : NA - Sad seule (n= 35) : NA (HR non disponible)</p>	<p>SG médiane MS, HV*: - Docétaxel (n=214) : 48 mois - Sad seule (n=207) : 33,1 mois HR : 0,63 [0,49-0,81] (p&lt;0,001)</p> <p>SG médiane MS, BV*: - Docétaxel (n=75) : 58,3 mois - Sad seule (n=79) : 59,8 mois HR : 0,86 [0,52-1,42] (p=0,55)</p> <p><b>SG médiane MMHS, HV* (49) :</b> - Docétaxel (n= 49) : 66,9 mois - Sad seule (n= 42) : 51,7 mois HR : 0,72 [0,36-1,46] (p=0,37)</p> <p><b>SG médiane MMHS, BV* :</b> - Docétaxel (n=59) : 69,6 mois - Sad seule (n=64) : NA HR : 1,25 [0,60-2,60] (p=0,55)</p> <p>Analyse poolée GETUG AFU 15 + CHAARTED</p> <p>SG médiane MS, HV* (Docétaxel vs Sad) : HR : 0,67 [0,55-0,83] p=0,002</p> <p>SG médiane MS, BV* (Docétaxel vs Sad) : HR : 1 [0,7-1,44] p&gt;0,9</p> <p><b>SG médiane MMHS, HV* (Docetaxel vs Sad) :</b> HR : 0,73 [0,4-1,32] p=0,3</p> <p><b>SG médiane MMHS, BV* (Docetaxel vs Sad) :</b> HR : 1,12 [0,66-1,9] p=0,7</p>	0

Tableau 6. Essais évaluant la chimiothérapie (HV\*selon CHAARTED ; BV\*: bas volume selon CHAARTED ; \*\*prévue lors de la randomisation; HS : hormonosensible, MMHS : métastatique hormonosensible, MS: métastatique synchrone, CJP: critère de jugement principal, CJS: critère de jugement secondaire, HR: hazard ratio, SG: survie globale, N: nombre de patients, NA: non atteint; HR: haut risque, BR: bas risque, SOC : standard of care)

**ANTI ANDROGÈNES DE SECONDE GÉNÉRATION**

ESSAI	<b>ENZAMET</b> (87,88) (100)	<b>TITAN</b> (89,90)	<b>ARCHES</b> (91,92) (101)	<b>ARASENS</b> (93)
Inclusion	2014-2017	2015-2017	2016-2018	2016-2023
Statut hormonal	HS	HS	HS	HS
MMHS	Oui	Oui	Oui	Oui
Schéma	Bras 1 : SOC Bras 2 : SOC + <b>Enzalutamide</b>	Bras 1 : SOC + placebo Bras 2 : SOC + <b>Apalutamide</b>	Bras 1 : Sad + placebo Bras 2 : Sad + <b>Enzalutamide</b>	Bras 1 : Sad + docétaxel + placebo Bras 2 : Sad + docétaxel + <b>Darolutamide</b>
CJP	SG	SG, survie sans progression radiographique	SG, survie sans progression radiographique	SG
N	N=1125 dont <b>312 MMHS (27,7%)</b> - Enzalutamide : 563 ( <b>155 MMHS, 27,5%</b> ) - SOC : 562 ( <b>157 MMHS, 27,9%</b> )	N = 1052 dont <b>144 MMHS (13,7%)</b> - Apalutamide : 525 ( <b>85 MMHS, 16,2%</b> ) - SOC + Placebo : 527 ( <b>59 MMHS, 11,2%</b> )	N = 1150 dont <b>246 MMHS (21,4%)</b> - Enzalutamide : 574 ( <b>117 MMHS, 20,4%</b> ) - Sad + Placebo : 576 ( <b>129 MMHS, 22,4%</b> )	N = 1305 dont <b>168 MMHS (12,9%)</b> - Darolutamide : 651 ( <b>86 MMHS, 13,2%</b> ) - Sad + Docetaxel + Placebo : 654 ( <b>82 MMHS, 12,5%</b> )
Suivi médian	68 mois	44 mois	44,6 mois	43,7 mois
CJP (Population globale)	SG médiane (analyse à 3 ans) : NA dans les deux groupes HR : 0,67 [0,52-0,86] (p<0,002)  Mise à jour ASCO 2022 Survie à 5 ans : - Enzalutamide : 67% - SOC : 57% HR : 0,70 [0,58-0,84]	SG médiane : - Apalutamide : NA - SOC + placebo : 52,2 mois HR : 0,65 [0,53-0,79] (p<0,0001)  Survie médiane sans progression radiographique : - Apalutamide : NA - SOC + placebo : 22,1 mois HR: 0,49 [0,40-0,61] (p<0,001)	SG médiane : NA dans les deux groupes HR : 0,66 [0,53-0,81] (p<0,001)  Survie médiane sans progression radiographique : - Enzalutamide : 49,8 mois - Sad + Placebo : 38,9 mois HR : 0,63 [0,52-0,76]	SG médiane : - Darolutamide : NA - Placebo : 48,9 mois HR : 0,68 [0,57-0,80] (p<0,001)

ESSAI	ENZAMET (87,88) (100)	TITAN (89,90)	ARCHES (91,92) (101)	ARASENS (93)
CJS (Population globale)	<p>Survie sans progression biochimique à 3 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide: 67%</li> <li>- SOC : 37%</li> </ul> <p>HR : 0,39 [0,33-0,47] (p&lt;0,001)</p> <p>Survie sans progression clinique cPFS à 3 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : 68%</li> <li>- SOC : 41%</li> </ul> <p>HR : 0,40 [0,33-0,49] (p&lt;0,001)</p>	<p>Survie médiane sans Chimiothérapie :</p> <p>NA dans les 2 bras</p> <p>HR : 0,47 [0,35-0,63] (p&lt;0,0001)</p> <p>Survie sans progression clinique (douleur) :</p> <p>NA dans les deux bras</p> <p>HR : 0,87 [0,7-1,08] (p=0,197)</p> <p>Survie sans progression clinique (événement osseux) :</p> <p>NA dans les deux bras</p> <p>HR : 0,86 [0,62-1,19] (p=0,361)</p> <p>Survie sans utilisation d'opioïdes :</p> <p>NA dans les deux bras</p> <p>HR : 0,79 [0,58-1,09] (p=0,156)</p> <p>Survie sans progression biochimique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apalutamide : NA</li> <li>- SOC + Placebo : 12,9 mois</li> </ul> <p>HR : 0,27 [0,22-0,33] (p&lt;0,0001)</p> <p>Survie sans progression secondaire (PFS2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apalutamide: NA</li> <li>- SOC + Placebo : 44 mois</li> </ul> <p>HR : 0,62 [0,51-0,75] (P&lt;0,0001)</p> <p>Survie sans Résistance à la castration :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apalutamide : NA</li> <li>- SOC + Placebo : 11,4 mois</li> </ul> <p>HR : 0,34 [0,29-0,41] (p&lt;0,0001)</p>	<p>Survie sans progression biochimique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide: NA</li> <li>- Sad + Placebo : 16,8 mois</li> </ul> <p>HR= 0,28</p> <p>Survie sans progression clinique (événement osseux) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : NA</li> <li>- Sad + Placebo : NA</li> </ul> <p>HR= 0,49</p> <p>Survie sans progression clinique (douleur)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : 8,5 mois</li> <li>- Sad + Placebo : 8,3 mois</li> </ul> <p>HR= 0,96</p> <p>Survie sans résistance à la castration :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : NA</li> <li>- Sad + Placebo : 14 mois</li> </ul> <p>HR= 0,39</p> <p>Délai médian avant nouveau traitement anticancéreux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : NA</li> <li>- Sad + Placebo : 40,5 mois</li> </ul> <p>HR= 0,38</p> <p>Survie médiane sans AEG :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : 11,6 mois</li> <li>- Sad + Placebo : 11,1 mois</li> </ul> <p>HR= 0,92</p> <p>Survie médiane sans aggravation des SBAU :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : 33,4 mois</li> <li>- Sad + Placebo : 19,6 mois</li> </ul> <p>HR= 0,88</p>	<p>Survie sans résistance à la castration :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darolutamide : NA</li> <li>- Placebo : 19,1 mois</li> </ul> <p>HR : 0,36 [0,30-0,42] (p&lt;0,001)</p> <p>Survie sans progression clinique (douleur) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darolutamide : NA</li> <li>- Placebo : 27,5 mois</li> </ul> <p>HR : 0,79 [0,66-0,95] (p=0,01)</p> <p>Survie sans progression clinique (événement osseux) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darolutamide : 51,2 mois</li> <li>- Placebo : 39,7 mois</li> </ul> <p>HR : 0,71 [0,54-0,94] (p=0,02)</p> <p>Délai médian avant nouveau traitement anticancéreux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darolutamide : NA</li> <li>- Placebo : 25,3 mois</li> </ul> <p>HR : 0,39 [0,33-0,46] (p&lt;0,001)</p> <p>Survie sans utilisation d'opioïdes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darolutamide : NA</li> <li>- Placebo : NA</li> </ul> <p>HR : 0,69 [0,52-0,91]</p>

ESSAI	ENZAMET (87,88) (100)	TITAN (89,90)	ARCHES (91,92) (101)	ARASENS (93)
Stratification **	Non	Non	Non	Non
Analyse en sous-groupe MMHS vs MS	<p>Taux de SG à 36 mois :</p> <p>MS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : 76%</li> <li>- Sad : 69%</li> </ul> <p>HR : 0,69 [0,52-0,91]</p> <p><b>MMHS :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : 89%</li> <li>- Sad : 83%</li> </ul> <p>HR : 0,56 [0,29-1,06]</p> <p>MS, HV* :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide (n=238) : 68%</li> <li>- Sad (n=243) : 60%</li> </ul> <p>HR: 0,79 [0,58-1,08]</p> <p>MS, BV*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide (n=170): 88%</li> <li>- Sad (n=162): 81%</li> </ul> <p>HR: 0,45 [0,24-0,83]</p> <p><b>MMHS, HV*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide (n=53): 82%</li> <li>- Sad (n=54): 84%</li> </ul> <p>HR: 0,86 [0,33-2,22]</p> <p><b>MMHS, BV*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide (n=102) : 92%</li> <li>- Sad (n=103) : 83%</li> </ul> <p>HR : 0,40 [0,16-0,97]</p>	<p>SG médiane (analyse finale) :</p> <p>MS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apalutamide : NA</li> <li>- SOC + Placebo : 48,7 mois</li> </ul> <p>HR : 0,68 [0,55-0,85]</p> <p><b>MMHS :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apalutamide : NA</li> <li>- SOC + Placebo : 41,2 mois</li> </ul> <p>HR : 0,39 [0,22-0,69]</p> <p>Survie sans progression radiographique intermédiaire (analyse)</p> <p>MS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apalutamide : NA</li> <li>- SOC + placebo : 22 mois</li> </ul> <p>HR : 0,49 [0,39-0,63]</p> <p><b>MMHS :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apalutamide : NA</li> <li>- SOC + placebo : NA</li> </ul> <p>HR : 0,41 [0,22-0,78]</p>	<p>Taux de SG à 48 mois :</p> <p>MS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : 71,7%</li> <li>- Sad + Placebo : 61,5%</li> </ul> <p>HR : 0,63 [0,50-0,79]</p> <p><b>MMHS :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide : 79,5%</li> <li>- Sad + Placebo : 76%</li> </ul> <p>HR : 0,71 [0,41-1,21]</p> <p>MS, HV*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide (n=297) : 66%</li> <li>- Sad + Placebo (n=303) : 56%</li> </ul> <p>HR : 0,63 [0,48-0,81]</p> <p>MS, LV*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide (n=151) : 82,8%</li> <li>- Sad + Placebo (n=133) : 74,4%</li> </ul> <p>HR : 0,65 [0,39-1,08]</p> <p><b>MMHS, HV*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide (n=54): 70,4%</li> <li>- Sad + Placebo (n= 62): 69,4%</li> </ul> <p>HR: 0,77 [0,39-1,50]</p> <p><b>MMHS, LV* :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzalutamide (n=63): 87,3%</li> <li>- Sad + Placebo (n=67) : 82,1%</li> </ul> <p>HR : 0,63 [0,26-1,54]</p>	<p>Taux de SG :</p> <p>MS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darolutamide : 63,1%</li> <li>- Placebo : 52,1%</li> </ul> <p>HR : 0,71 [0,59-0,86]</p> <p><b>MMHS :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darolutamide : 74,4%</li> <li>- Placebo : 63,4%</li> </ul> <p>HR : 0,61 [0,35-1,05]</p>

Tableau 7. Essais évaluant les antiandrogènes de nouvelle génération. (HV\*selon CHAARTED ; BV\*: bas volume selon CHAARTED; (\*\*prévue lors de la randomisation ; HS: hormonosensible, MMHS: métastatique hormonosensible, MS: métastatique synchrone, CJP: critère de jugement principal, CJS: critère de jugement secondaire, HR: hazard ratio, SG: survie globale, N: nombre de patients, NA: non atteint, HV: haut volume, BV: bas volume, SOC : standard of care; ASCO: American society of clinical oncology)

ACÉTATE D'ABIRATÉRONE			
ESSAI	STAMPEDE (94,95)	LATITUDE (78,96)	PEACE ONE (97)
Inclusion	2011-2014	2013-2016	2013-2018
Statut hormonal	HS	HS	HS
MMHS	Oui	Non	Non
Schéma	Bras 1 : Sad Bras 2 : Sad + Acétate d'abiratéronne (AA)	Bras 1 : Sad + placebo (P) Bras 2 : Sad + Acétate d'abiratéronne (AA)	Bras 1 : SOC Bras 2 : SOC + Acétate d'abiratéronne (AA) Bras 3 : SOC + RT Bras 4 : SOC + AA + RT
CJP	SG	SG, survie sans progression radiographique	SG, survie sans progression radiographique
N	<i>(Patients métastatiques uniquement)</i> N = 1003 (62 MMHS, 6,2%) - Acétate d'abiratéronne : 501 (35 MM, 7%) - Sad : 502 (27 MMHS, 5,4%)	N = 1199 - AA : 597 - Sad + Placebo : 602	N= 1173 - SOC : 296 - SOC + AA : 292 - SOC + RT : 293 - SOC + AA + RT : 291
Suivi médian	73 mois	51,8 mois	52,8 ans
CJP (Population globale)	SG médiane : - AA + Sad : 79 mois - Sad seule : 46 mois HR : 0,61 [0,50-0,71] (p<0,0001)	SG médiane : - Sad + AA : 53,3 mois - Sad + placebo : 36,5 mois HR : 0,66 [0,56-0,78] p<0,0001  Survie sans progression radiographique médiane - AA + Sad : 33 mois - Sad + Placebo : 14,8 mois HR : 0,46 [0,39-0,54] p<0,001	Bras avec AA SG médiane : HR : 0,82 [0,69-0,98] p=0,030 Survie médiane sans progression radiographique : HR : 0,54 [0,41-0,71] p<0,0001  Bras Docétaxel +/- AA SG : médiane : HR : 0,75 [0,59-0,95] p=0,017 Survie médiane sans progression radiographique : HR : 0,50 [0,34-0,71] p<0,0001

ESSAI	STAMPEDE (94,95)	LATITUDE (78,96)	PEACE ONE (97)
CJS (Population globale)	<p>Survie sans rechute (radiographique, biochimique, clinique, décès spécifique) à 5 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AA + Sad : 45%</li> <li>- Sad seule : 13%</li> </ul> <p>HR : 0,34 [0,29-0,40]</p> <p>Survie spécifique à 5 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AA : 72%</li> <li>- Sad seule : 50%</li> </ul> <p>HR : 0,49 [0,39-0,60] (p=0,0001)</p> <p>Survie sans progression clinique (événement osseux)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AA : 82%</li> <li>- Sad seule : 76%</li> </ul> <p>HR : 0,56 [0,41-0,76] (p=0,0008)</p>	<p>Survie médiane sans progression clinique (douleur) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AA : 47,4 mois</li> <li>- Sad + placebo : 16,6 mois</li> </ul> <p>HR : 0,72 [0,61-0,86] p&lt;0,00024</p> <p>Survie médiane sans progression biochimique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AA + Sad : 33,3 mois</li> <li>- Sad + placebo : 7,4 mois</li> </ul> <p>HR : 0,31 [0,27-0,36] p&lt;0,0001</p> <p>Survie médiane sans progression clinique (événement osseux) :</p> <p>NA dans les deux groupes</p> <p>HR : 0,75 [0,60-0,95] p=0,0181</p> <p>Délai médian avant chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AA + Sad : NA</li> <li>- Sad + placebo : 57,6 mois</li> </ul> <p>HR : 0,51 [0,41-0,63] p&lt;0,0001</p> <p>Délai médian avant un autre ttt du Capm :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-AA + Sad: 33,3 mois</li> <li>- placebo : 7,4 mois</li> </ul> <p>HR: 0,45 [0,38-0,53] p&lt;0,0001</p>	
Stratification*	Non	MS seulement	MS seulement
Analyse en sous-groupe MMHS vs MS	0	-	-

Tableau 8. Essais évaluant les antiandrogènes de nouvelle génération (\*prévue lors de la randomisation ; HS: hormonosensible, MMHS: métastatique hormonosensible, MS: métastatique synchrone, CJP: critère de jugement principal, CJS: critère de jugement secondaire, HR: hazard ratio, SG: survie globale, N: nombre de patients, NA: non atteint, HR: haut risque, BR: bas risque, SOC : standard of care)

Stade	Charge tumorale	Options thérapeutiques	Description	Grade de recommandation
M1 synchrones	Haut volume/ Haut risque	SAd* +Acétate d'abiratéronne ou Enzalutamide ou Apalutamide	Amélioration de la SG	Fort
		SAd* + Docétaxel	Amélioration de la SG	Fort
		Traitement local	Non recommandé	Fort
		Médicaments ciblant l'os	Non recommandés	Fort
	Bas volume/ Bas risque	SAd* +Acétate d'abiratéronne ou Enzalutamide ou Apalutamide	Amélioration de la SG	Fort
		Radiothérapie prostatique	Amélioration de la SG	Fort
Traitement local des métastases (oligométastases)		Pas de données suffisantes pour formuler des recommandations		

\* SAd : suppression androgénique (immédiate et continue).

M1 métachrones	Hormonothérapie immédiate et continue	- symptomatique : pour éviter les complications graves - asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications	Fort
	Sad*+ Enzalutamide ou Apalutamide	Améliorent la survie sans progression radiologique	Fort
	Hormonothérapie intermittente	Pauci-métastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA < 4 ng/mL après 6-9 mois de HT	Faible
	Traitement local des métastases (oligométastases)	Pas de données suffisantes pour formuler des recommandations	

Tableau 9. Recommandations CCAFU 2020-2022 pour la prise en charge du CaPm HS (13)



# Chapitre 3. Description des caractéristiques clinico-biologiques et de la prise en charge des cancers de la prostate métastatiques synchrones et métachrones en France : une étude de vraie vie à partir des « RCP sentinelles » de l'AFU

## 1. Introduction

Les essais cliniques peuvent entraîner une sur-sélection de patients finalement peu représentatifs de la population cible. Pour pallier ce phénomène, les études de “vraie vie” connaissent un essor important. Ces études ont pour but d’obtenir des données issues de la pratique courante, soit en collectant les informations au décours de situations de soin (consultation, hospitalisation) soit en interrogeant les bases de données nationales renseignant sur la consommation en soin et les marqueurs épidémiologiques. En France, les données de santé en cancérologie sont réparties en différents registres nationaux répondant chacun à une question précise. Ainsi le réseau FRANCIM coordonne les registres départementaux du cancer et informe sur leur incidence. La mortalité est évaluée par une équipe de l’INserm au travers du registre CépiDC et la consommation en soin est renseignée par le SNIIRAM. La base de données PMSI (programme de médicalisation des systèmes d’information) regroupe les activités des établissements de santé. Depuis la loi du 26 janvier 2016, Le cépiDC, Le SNIIRAM, le PMSI et les données relatives au handicap (MDPH, CNSA) sont regroupés au sein du système national des données de santé (SNDS) (102). La centralisation des données au sein du SNDS vise à favoriser l’évaluation des pratiques médicales, l’évaluation de la mise en œuvre des politiques de santé, la veille sanitaire ou encore à faciliter l'accès aux données de santé pour les études ayant un intérêt

public. Sous réserve de l'accord de la CNIL, toute personne ou structure peut en effet accéder aux données du SNDS. Récemment, l'utilisation de cet outil épidémiologique en urologie a permis de faire le point sur l'épidémiologie du cancer de la prostate résistant à la castration à travers l'étude CAMERRA (64). Cependant, le SNDS ne contient pas de données cliniques ni de résultats d'examen paracliniques (biologie, imagerie). Dès lors, l'identification et l'analyse de situations complexes, de par l'hétérogénéité des populations concernées ou la variabilité des traitements disponibles, peut être difficile par la seule analyse de ces recueils.

Comme décrit dans le chapitre précédent, le cancer de la prostate métastatique fait partie de ces situations complexes mais fréquentes pour lesquelles l'analyse des registres nationaux semble insuffisante.

La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'onco-urologie regroupe les praticiens de différentes spécialités impliqués dans la prise en charge du patient. Les informations disponibles lors de cette réunion représentent donc une source importante de données de "vraie vie" puisqu'elles conditionnent la décision thérapeutique. L'analyse de ces données directement issues des RCP permettrait ainsi la description des histoires cliniques nécessaires à la compréhension des prises de décisions lors de situations complexes en cancérologie. A l'heure actuelle, un compte rendu sous forme de fiche RCP est conservé dans les registres régionaux de cancérologie mais ne sont pas toujours détaillés et ne rendent pas compte des discussions entre les spécialistes impliqués lors de la RCP. Dans ce sens, l'Association Française d'Urologie a organisé un recueil prospectif de données de vraie vie à partir des RCP qualifiées alors de "sentinelles" colligeant les données clinico-biologiques, histologiques, d'imagerie ainsi que la prise en charge initiale des patients présentant un CaPm.

L'objectif de cette étude pilote nationale et observationnelle était d'évaluer le concept des « RCP sentinelles » à travers la description et la comparaison des caractéristiques clinico-biologiques, de la prise en charge et du suivi à 6 mois des patients présentant un CaPm synchrone ou métachrone en 2018.

## 2. Matériel et Méthodes

### a. Mise en place des RCP sentinelles

Une proposition d'ouverture de « RCP sentinelles », basée sur le volontariat, a été envoyée à 150 centres urologiques publics ou privés répartis sur l'ensemble du territoire, du 01/09/2017 au 31/12/2017.

Un questionnaire national a été établi assurant un recueil standardisé des données. Un serveur informatique national sécurisé et indépendant de l'AFU a été ouvert, permettant à chaque centre d'accéder au consentement patient, de remplir les questionnaires en ligne ainsi que l'évolution de la maladie à 3 et 6 mois. S'agissant d'une enquête non interventionnelle rétrospective avec collection prospective des données, l'accord du CPP n'était pas nécessaire, mais une demande auprès de la CNIL a été faite (numéro de déclaration 2126349 v 0) (Annexe 1).

### b. Population d'étude

Tous les patients présentant un CaP métastatique synchrone (MS) ou métachrone (MM) diagnostiqué entre le 01/01/2018 et le 30/11/2018 étaient inclus dans le registre prospectif. Les patients étaient répartis en 3 groupes : les patients MS, MMHS et les patients MM résistants à la castration (MMRC). L'ensemble des patients MM (RC et HS) ont été comparés aux patients MS. Afin de faire ressortir les caractéristiques des patients MMHS, les patients du groupe MM ont été comparés entre eux (MMHS vs MMRC) et une comparaison a également été réalisée au sein des patients ayant un CaPm hormonosensible (MS vs MMHS). Lorsque le caractère hormonosensible ou résistant à la castration n'était pas clairement précisé par les centres, les patients MM étaient considérés comme résistants à la castration en cas de testostéronémie <0,5 ng/ml lors de la découverte de la métastase et en cas de traitement reçu n'ayant d'indication en 2018 qu'au stade de résistance à la castration (HTNG, chimiothérapie). La date d'inclusion dans l'étude correspondait au jour de présentation en RCP du dossier validant le diagnostic de maladie métastatique (M0). Un suivi était ensuite réalisé à 3 (M3) et 6 mois (M6). L'évaluation à M0 comportait des données cliniques

(antécédents, âge, facteurs de risque de cancer de la prostate, traitement de la maladie localisée, symptômes au diagnostic), biologiques, anatomopathologiques (biopsies de prostate, biopsies de la métastase), d'imagerie et la prise en charge retenue lors de la RCP.

L'évaluation à 3 et 6 mois portait sur la modification des symptômes, l'évolution du PSA, le changement de stratégie thérapeutique et la survie globale.

Concernant les données anatomopathologiques, le score ISUP (International Society of Urological Pathology) était évalué à partir de biopsies prostatiques ou de biopsies d'une métastase. Pour les patients MM n'ayant pas eu de réévaluation anatomopathologique, le score ISUP au diagnostic de la maladie localisée était renseigné. Le seuil de castration retenu était de 0,5 ng/ml pour la testostéronémie. Le taux normal de LDH et de PAL était respectivement de 125 à 220 UI/L et de 40 à 150 UI/L. Seuls le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) et la scintigraphie osseuse faisaient partie du bilan d'extension standard.

La manipulation hormonale était définie par le changement, l'ajout ou le retrait d'une hormonothérapie de première génération.

Le volume et le risque métastatique étaient définis selon CHAARTED et LATITUDE (77,78).

### c. Statistiques

Les variables qualitatives et quantitatives ont été décrites sous forme de pourcentages et de médianes (intervalles interquartiles) ou moyennes (écarts types), respectivement.

Un test du chi-2 ou un test exact de Fischer était utilisé pour la comparaison des données qualitatives et un test t de Student pour les données quantitatives. Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata (StataCorp, College Station, TX, USA). Le risque alpha était fixé à 5%.

## 3. Résultats

### a. Taux de participation des centres

Au 31 décembre 2017, 72 centres urologiques sur les 150 sollicités (48%) ont accepté d'être un centre de RCP sentinelle. Parmi les 72 RCP sentinelles, 39 centres ont finalement complété le questionnaire, représentant un taux de réponse de 54% (39/72).

Il s'agissait de 13 centres privés et 26 centres publics (Figure 9). La liste des centres participants ainsi que les coordinateurs affiliés sont disponibles en Annexe 2.

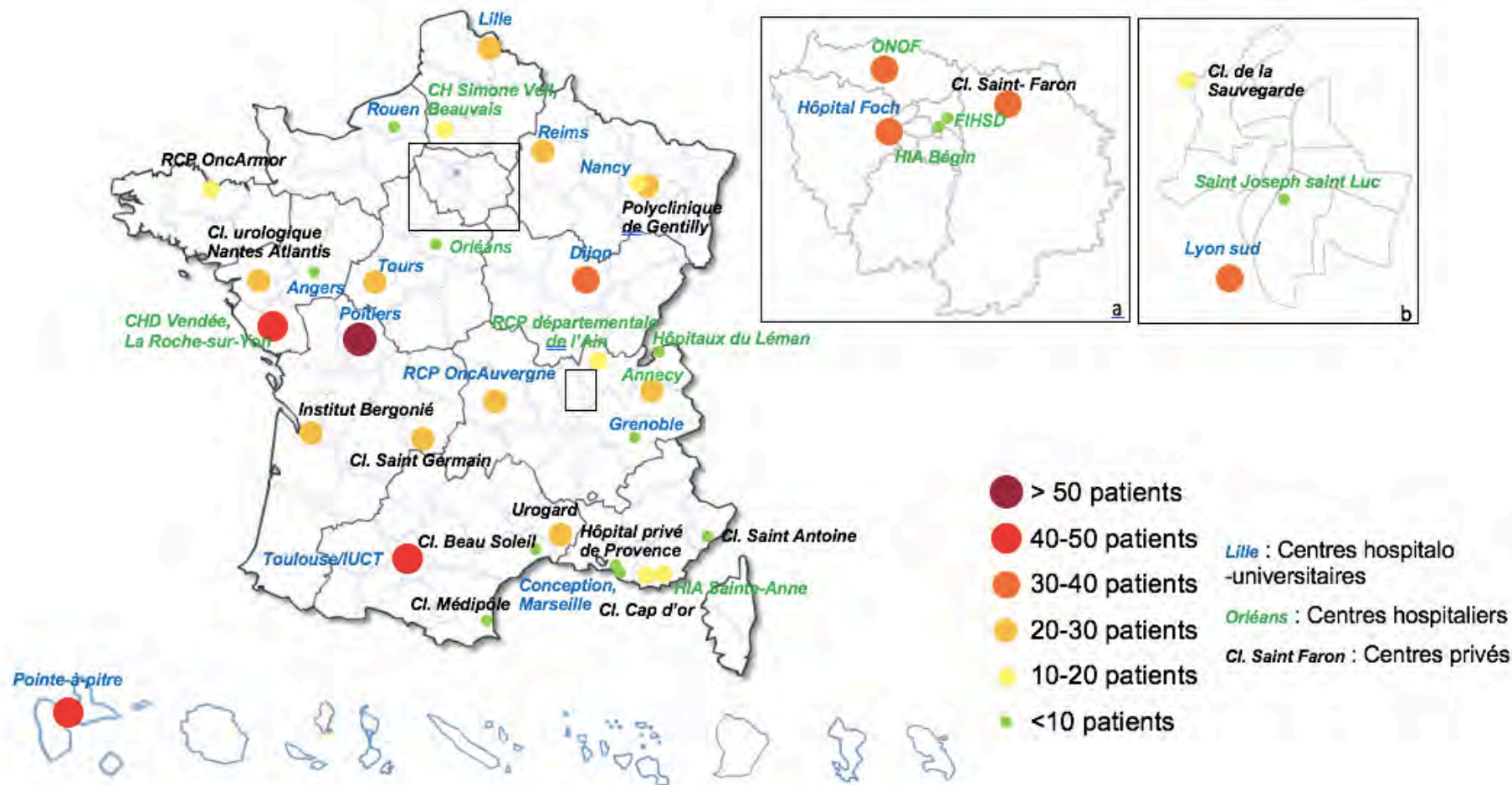


Figure 9. Répartition sur le territoire français des centres participants. a : Ile-de-France ; b : Lyon ; (Cl : clinique ; FIHSD : Fédération Inter-Hospitalière Saint Denis ; ONOF : réseau d'Oncologie du Nord-Ouest Francilien ; RCP OncArmor : Saint Briec, Guingamp, Lannion ; CHD : Centre Hospitalier Départemental ; IUCT : Institut Universitaire Du Cancer de Toulouse, HIA : Hôpital d'Instruction des Armées)

## b. Description de la population générale à l'inclusion

Au total, 780 patients présentant un CaPm en 2018 ont été inclus à M0 dont 408 patients MS (52,3%) et 372 patients MM (47,7%). Parmi les patients MM, 188/372 étaient hormonosensibles (MMHS) (50,5%) et 184/372 étaient résistants à la castration (MMRC) (49,5%). Concernant le suivi, les données ont été recueillies pour 414 patients à M3 (414/780=53,1%) et 388 patients à M6 (388/780=49,7%) (Figure 10).

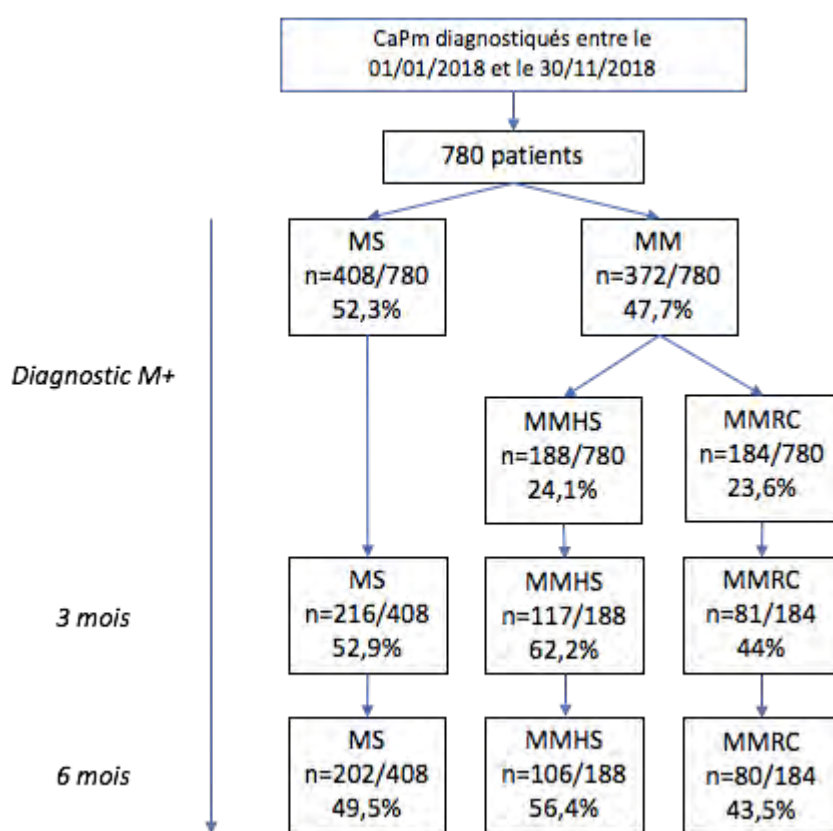


Figure 10. Diagramme de flux. Nombre de patients présentant un cancer de la prostate diagnostiqué au stade métastatique en 2018 et taux de réponse des centres au suivi à 3 et 6 mois (MS : métastatique synchrone ; MMHS : Métastatique métachrone hormonosensible ; MMRC : Métastatique métachrone résistant à la castration).

L'âge moyen au diagnostic de la maladie métastatique était de 73,5 ans ( $\pm 10$ ) ans dans le groupe MS, de 73,5 ans ( $\pm 8,2$ ) ans dans le groupe MMHS et de 75,7 ans ( $\pm 8,2$ ) dans le groupe MMRC (MS vs MMHS :  $p=0,959$  ; MMHS vs MMRC :  $p=0,017$ ).

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 10.

Parmi les patients hormonosensibles, Les patients symptomatiques au diagnostic étaient significativement plus nombreux dans le groupe MS que dans le groupe MMHS, en termes de douleurs, d'altération de l'état général (AEG) ou de symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) (respectivement 22,1% vs 5,9%  $p<0,001$ ; 15,7% vs 3,7%  $p<0,001$  et 27,7% vs 8,5%  $p<0,001$ ). Seule la douleur était statistiquement plus présente chez les patients MMRC au sein du groupe MM (MMHS : 5,9% vs MMRC : 13,6%  $p=0,012$ )

Le PSA médian au diagnostic de la maladie métastatique était de 110 ng/ml [23,4-344] chez les patients MS et de 10,2 ng/ml [3,5-38,3] chez les patients MM ( $p=0,001$ ). Cette différence restait significative entre les patients MS et MMHS (MS : 110 ng/ml [23,4-344] vs MMHS : 6,01 ng/ml [2,28-17],  $p<0,001$ ) mais pas au sein du groupe MM (MMHS : 6,01 ng/ml [2,28-17] vs MMRC : 17,9 ng/ml [5,9-83,1],  $p=0,114$ )

Concernant les données anatomopathologiques, les patients MMHS présentaient moins de score ISUP  $\geq 4$  que les patients MMRC (26,1% vs 39,1%  $p=0,004$ ) et que les patients MS (26,1% vs 61%,  $p<0,001$ )



<b>Caractéristiques</b>	<b>Population globale N=780</b>	<b>MS N=408</b>	<b>MM N=372</b>	<b>MMHS N=188</b>	<b>MMRC N=184</b>	<b>MS vs MM</b>	<b>MS vs MMHS</b>	<b>MMHS vs MMHR</b>
<b>Age</b> (années ± écart-type)	74 (±9,5)	73,5 (±10)	74,5 (±8,9)	73,5 (±8,2)	75,7 (±8,2)	0,124	0,959	0,017
<b>Origine ethnique :</b> - Caucasiens - Afro-antillais - autres - DM	314 (40,3%) 74 (9,5%) 7 (0,9%) 385 (49,3%)	172 (42,2%) 37 (9,1%) 4 (1%) 195 (47,8%)	142 (38,2%) 37 (9,9%) 3 (0,8%) 190 (51,1%)	79 (42%) 15 (8%) 2 (1,1%) 92 (48,9%)	63 (34,2%) 22 (12%) 1 (0,5%) 98 (53,3%)	0,784	0,926	0,232
<b>Toucher rectal</b> - Normal - T2 - T3 - T4 - DM	68 (8,7%) 137 (17,6%) 201 (25,8%) 53 (6,8%) 321 (41,1%)	26 (6,4%) 62 (15,2%) 118 (28,9%) 44 (10,8%) 158 (38,7%)	42 (11,3%) 75 (20,2%) 83 (22,3%) 9 (2,4%) 163 (43,8%)	24 (12,8%) 37 (19,7%) 37 (19,7%) 3 (1,6%) 87 (46,2%)	18 (9,8%) 38 (20,7%) 46 (25%) 6 (3,3%) 76 (41,2%)	<0,001	<0,001	0,455
<b>Motif de consultation*</b> - Élévation du PSA - DM - Douleurs - DM - AEG - DM - SBAU - DM	623 (79,9%) 18 (2,3%) 126 (16,2%) 0 82 (10,5%) 0 148 (19%) 30 (3,8%)	293 (71,8%) 13 (3,2%) 90 (22,1%) 0 64 (15,7%) 0 113 (27,7%) 19 (4,7%)	330 (88,7%) 5 (1,3%) 36 (9,7%) 0 18 (4,8%) 0 35 (9,4%) 11 (3%)	169 (89,9%) 1 (0,5%) 11 (5,9%) 0 7 (3,7%) 0 16 (8,5%) 4 (2,1%)	161 (87,5%) 4 (2,2%) 25 (13,6%) 0 11 (6%) 0 19 (10,3%) 7 (3,8%)	<0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001	<0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001	0,767 0,012 0,311 0,513
<b>ISUP</b> - <3 - ≥3 - DM	247 (31,7%) 511 (65,5%) 22 (2,8%)	100 (24,5%) 306 (75%) 2 (0,5%)	147 (39,5%) 205 (55,1%) 20 (5,4%)	86 (45,7%) 94 (50%) 8 (4,3%)	61 (33,2%) 111 (60,3%) 12 (6,5%)	<0,001	<0,001	0,019

Caractéristiques	Population globale N=780	MS N=408	MM N=372	MMHS N=188	MMRC N=184	MS vs MM	MS vs MMHS	MMHS vs MMHR
<b>ISUP</b>								
- <4	388 (49,7%)	157 (38,5%)	31 (62,1%)	131 (69,7%)	100 (54,3%)	<0,001	<0,001	<0,004
- ≥4	370 (47,5%)	249 (61%)	121 (32,5%)	49 (26,1%)	72 (39,1%)			
- DM	22 (2,8%)	2 (0,5%)	20 (5,4%)	8 (4,2%)	12 (6,6%)			
<b>PSA médian (ng/ml)</b>	33,8 [8,0-181,6]	110 [23,4-344]	10,2 [3,5-38,3]	6,01 [2,28-17]	17,9 [5,9-83,1]	<0,001	<0,001	0,114
<b>PAL normale</b>						0,328	NR	NR
- Oui	29 (3,7%)	15 (3,7%)	14 (3,8%)	2 (1,1%)	12 (6,5%)			
- Non	23 (3,0%)	15 (3,7%)	8 (2,1%)	1 (0,5%)	7 (3,8%)			
- Dosage non fait	727 (93,2%)	377 (92,4%)	350 (94,1%)	185 (98,4%)	165 (89,7%)			
- DM	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0	0	0			
<b>LDH normale</b>						0,691	NR	NR
- Oui	8 (1,0%)	3 (0,8%)	5 (1,3%)	0	5 (2,7%)			
- Non	24 (3,1%)	12 (2,9%)	12 (3,2%)	0	12 (6,5%)			
- Dosage non fait	748 (95,9%)	393 (96,3%)	355 (95,5%)	188 (100%)	167 (90,8%)			
- DM	0	0	0	0	0			

Tableau 10. Caractéristiques cliniques, biologiques et anatomopathologiques des patients inclus à M0. (AEG : altération de l'état général ; SBAU : symptômes du bas appareil urinaire ; ISUP : International Society of Urological Pathology ; DM : données manquantes ; \*plusieurs symptômes pouvaient être présents chez un même patient, MS : métastatique synchrone; MMHS : Métastatique métachrone hormonosensible; MMRC: Métastatique métachrone résistant à la castration; PAL: phosphatase alcaline; LDH: lactate déshydrogénase; NR: non réalisable)

### c. Traitement de la maladie localisée chez les MM

Chez les patients MM, le PSA médian au diagnostic de cancer localisé de la prostate était de 12,2 ng/ml [7,5-21,4]. Les patients MMHS ont été traités par une prostatectomie totale dans 54,3% (102/188) des cas et parmi eux, 52,9% (54/102) avaient reçu une radiothérapie complémentaire. La radiothérapie externe en primo traitement avait été réalisée chez 20,7% (39/188) des patients et associée à une hormonothérapie chez 71,8% (28/39) de ces patients. A l'inverse, les patients MMRC avaient davantage été traités par radiothérapie externe (62/184, 34%) que par prostatectomie radicale (49/184, 26,6%) (avec une radiothérapie complémentaire dans 73,5% des cas, 36/49). Une minorité de patients avait reçu une curiethérapie ou des ultrasons focalisés de haute intensité sur l'ensemble de la population MM (respectivement 8/372, 2,2% et 10/372, 2,7%). Les données étaient manquantes chez 102/372 patients (27,4%).

### d. Bilan d'extension au diagnostic

Concernant le bilan d'extension standard (BS), 491/780 (62,9%) patients avaient réalisé une scintigraphie osseuse et 429/780 (55%) patients une tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) sur l'ensemble de la population. Les résultats de ces examens sont résumés dans le tableau 11. Le bilan conventionnel avait permis de mettre en évidence l'évolutivité métastatique chez 83,8% (342/408) des MS, 38,8% (73/188) des MMHS et 65,8% (121/184) des MMRC. La charge métastatique osseuse apparaissait plus importante dans le groupe MS. En effet, 55,6% (175/315) des patients MS ayant eu une scintigraphie osseuse avaient au moins 5 métastases osseuses contre 22,7% (17/75) des patients MMHS ( $p < 0,001$ ) et 36,6% (37/101) des patients MMRC. La charge métastatique apparaissait significativement plus importante chez les patients MMRC au sein du groupe MM ( $p = 0,047$ ). Il n'existait pas de différence significative entre les groupes concernant la localisation appendiculaire sur les scintigraphies osseuses réalisées (MS : 76/315 24,1% ; MMHS : 12/75 16%, MMRC : 21/101, 20,8%; MS vs MM  $p = 0,111$ ; MS vs MMHS  $p = 0,096$ ; MMHS vs MMRC  $p = 0,421$ ).

Concernant les TDM TAP revenues positives, il existait une différence statistiquement significative entre les groupes synchrone et métachrone en termes d'atteinte osseuse (68,5% des patients MS vs 49,1% des patients MM,  $p < 0,001$ ) et ganglionnaire (38,5% des patients MS vs 25,4% des patients MM,  $p = 0,002$ ). En ne considérant que les patients hormonosensibles, les patients MS présentaient significativement plus de lésions viscérales (24,6% vs 13,2%  $p = 0,040$ ), osseuses (68,5% vs 39,7%  $p < 0,001$ ) et ganglionnaires (38,5% vs 23,5%  $p = 0,011$ ) que les patients MMHS. Seules les lésions osseuses étaient significativement plus présentes chez les patients MMRC que chez les patients MMHS (55,4% vs 39,7%  $p = 0,015$ ).

Type d'examen	Résultats	Population générale (n=780)	MS (n=408)	MM (n=372)	MMHS (n=188)	MMRC (n=184)	MS vs MM	MS vs MMHS	MMHS vs MMRC	
SO	Réalisées DM	491(62,9%) 21(2,7%)	315 (77,2%) 8 (2%)	176(47,3%) 13 (3,5%)	75 (39,9%) 6 (3,2%)	101 (54,9%) 7 (3,8%)	<0,001	<0,001	0,003	
	Positives DM	412/491 (83,9%) 0	284/315 (90,2%) 0	128/176 (72,7%) 0	50/75 (66,7%) 0	78/101 (77,2%) 0	<0,001	<0,001	0,120	
	Charge métastatique : ≥ 5 lésions DM	229/491 (46,6%) 1/491 (0,2%)	175/315 (55,6%) 1/315 (0,3%)	54/176 (30,7%) 0	17/75 (22,7%) 0	37/101 (36,6%) 0	<0,001	<0,001	0,047	
TDM TAP	Réalisées DM	429 (55%) 26 (3,3%)	260 (63,7%) 13 (3,2%)	169 (45,4%) 13 (3,5%)	68 (36,2%) 6 (3,2%)	101 (54,9%) 7 (3,8%)	0,001	<0,001	<0,001	
	Positives DM	348/429 (81,1%) 5/429 (1,2%)	223/260 (85,8%) 4/260 (1,5%)	125/169 (74%) 1/169 (0,6%)	43/68 (63,2%) 0	83/101 (82,2%) 1/101 (1%)	0,001	<0,001	0,006	
	Loc	Viscérales* DM	96/429 (22,3%) 11/429 (2,6%)	64/260 (24,6%) 7/260 (2,7%)	32/169 (18,9%) 4/169 (2,4%)	9/68 (13,2%) 1/68 (1,5%)	23/101 (22,8%) 3/101 (3%)	0,161	0,040	0,109
		Osseuses DM	261/429 (60,8%) 7/429 (1,6%)	178/260 (68,5%) 4/260 (1,5%)	83/169 (49,1%) 3/169 (1,8%)	27/68 (39,7%) 0	56/101(55,4%) 3/101 (3%)	<0,001	<0,001	0,015
Ganglionnaires DM		143/429 (33,3%) 9/429 (2,1%)	100/260 (38,5%) 8/260 (3,1%)	43/169 (25,4%) 1/169 (0,6%)	16/68 (23,5%) 0	27/101 (26,7%) 1/101 (1%)	0,002	0,011	0,587	

Tableau 11. Bilan d'extension standard au diagnostic (TDM TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ; SO : scintigraphie osseuse \*métastases hépatiques et/ou pulmonaires ; DM : données manquantes ; Loc : localisation métastatique, MS: métastatique synchrone; MMHS: Métastatique métachrone hormonosensible; MMRC: Métastatique métachrone résistant à la castration)

Concernant les examens métaboliques, les patients MM avaient été plus exposés aux TEP choline (186/372, 50%) et aux TEP PSMA (19/372, 5,1%) par rapport aux patients MS (59/408, 14,5% TEP choline,  $p < 0,001$  ; 4/408, 1% TEP PSMA  $p = 0,001$ ). Parmi les patients MM, 61,8% (115/186) des TEP choline et 89,5% (17/19) des TEP PSMA réalisées concernaient les patients MMHS (MMHS vs MMRC : TEP choline :  $p < 0,001$  ; TEP PSMA :  $p = 0,001$ ).

Les indications de réalisation des TEP sont illustrées dans les figures 11, 12 et en annexes 3 et 4. Dans la population MM, la majorité des TEP choline étaient réalisées sans bilan standard (BS) au préalable ou dans les suites d'un BS négatif (141/186, 75,8%). Cette répartition restait vraie dans les deux groupes de patients MM (MMHS : 93/115, 80,9% ; MMRC : 48/71, 67,6%). En termes de rendement diagnostique dans l'ensemble de la population MM, 86,5% des 141 TEP choline réalisées sans bilan standard (BS) au préalable ou dans les suites d'un BS négatif, ont mis en évidence la métastase. Ce rendement était de 83,9% (78/93) dans la population MMHS et de 91,7% (44/48) dans la population MMRC. Dix-sept TEP PSMA ont été réalisées à la suite d'une TEP choline négative avec un taux de positivité de 94,1% (16/17) dans l'ensemble de la population MM soit respectivement 93,3% (14/15) et 100% (2/2) chez les MMHS et MMRC (Annexe 3 et 4).

Concernant les patients MS, la TEP choline était le plus souvent réalisée en complément d'un BS déjà positif (34/59, 57,6%). Parmi celles prescrites en cas de BS non fait ou négatif (23/59), 95,7% (22/23) étaient positives. L'ensemble des TEP PSMA réalisées chez les MS étaient positives (4/4).

Au total, l'évolution métastatique a été révélée par les examens métaboliques (TEP PSMA ou TEP choline) et non par le bilan conventionnel chez 5,6% (23/408) des patients MS, 47,9% des MMHS (90/188) et 25% (46/184) des MMRC.

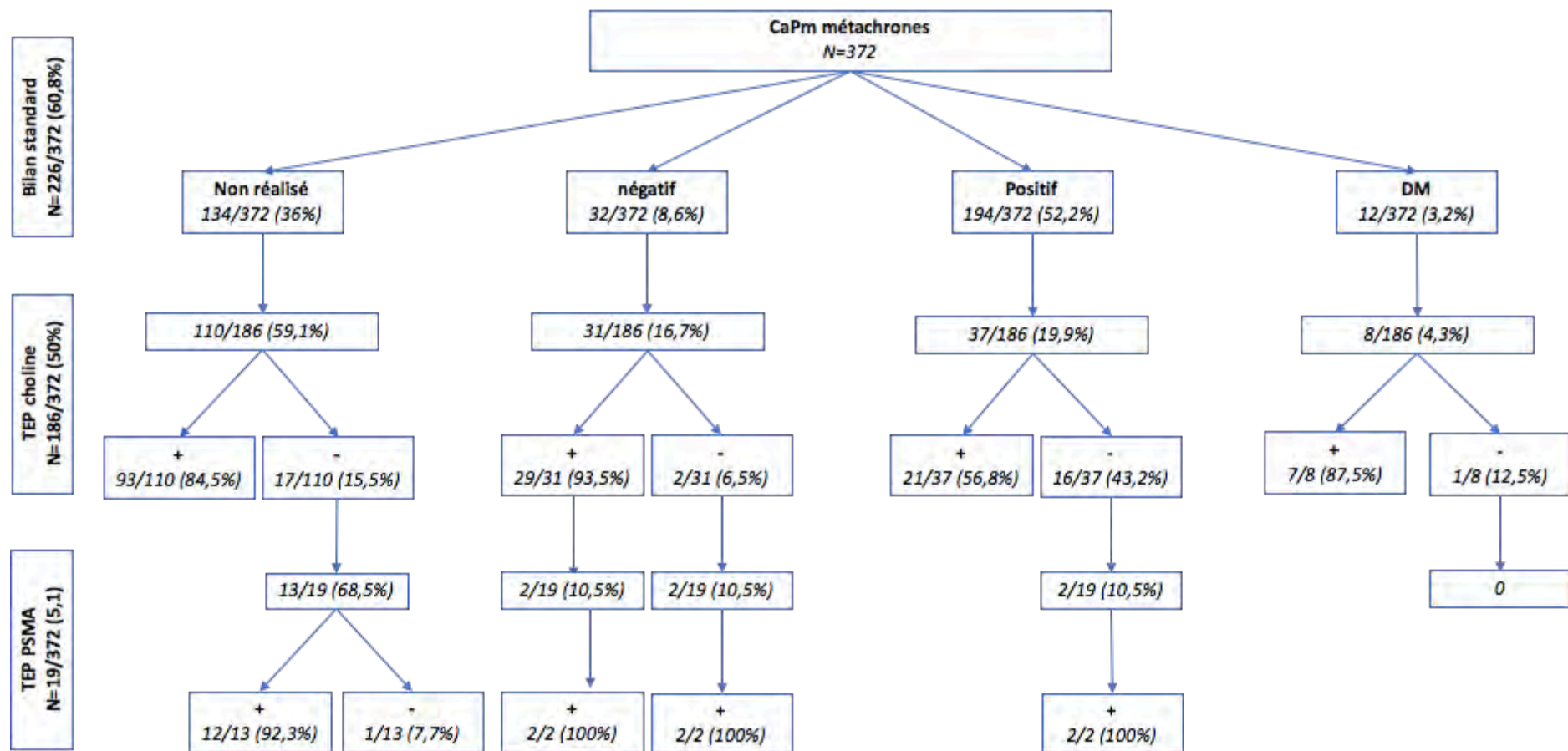


Figure 11. Conditions de réalisation d'un bilan tomographique en fonction du résultat du bilan standard chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique métachrone. (Bilan standard : scintigraphie osseuse et/ou TDM TAP; + : détection d'une métastase ; - : pas de détection de métastase)

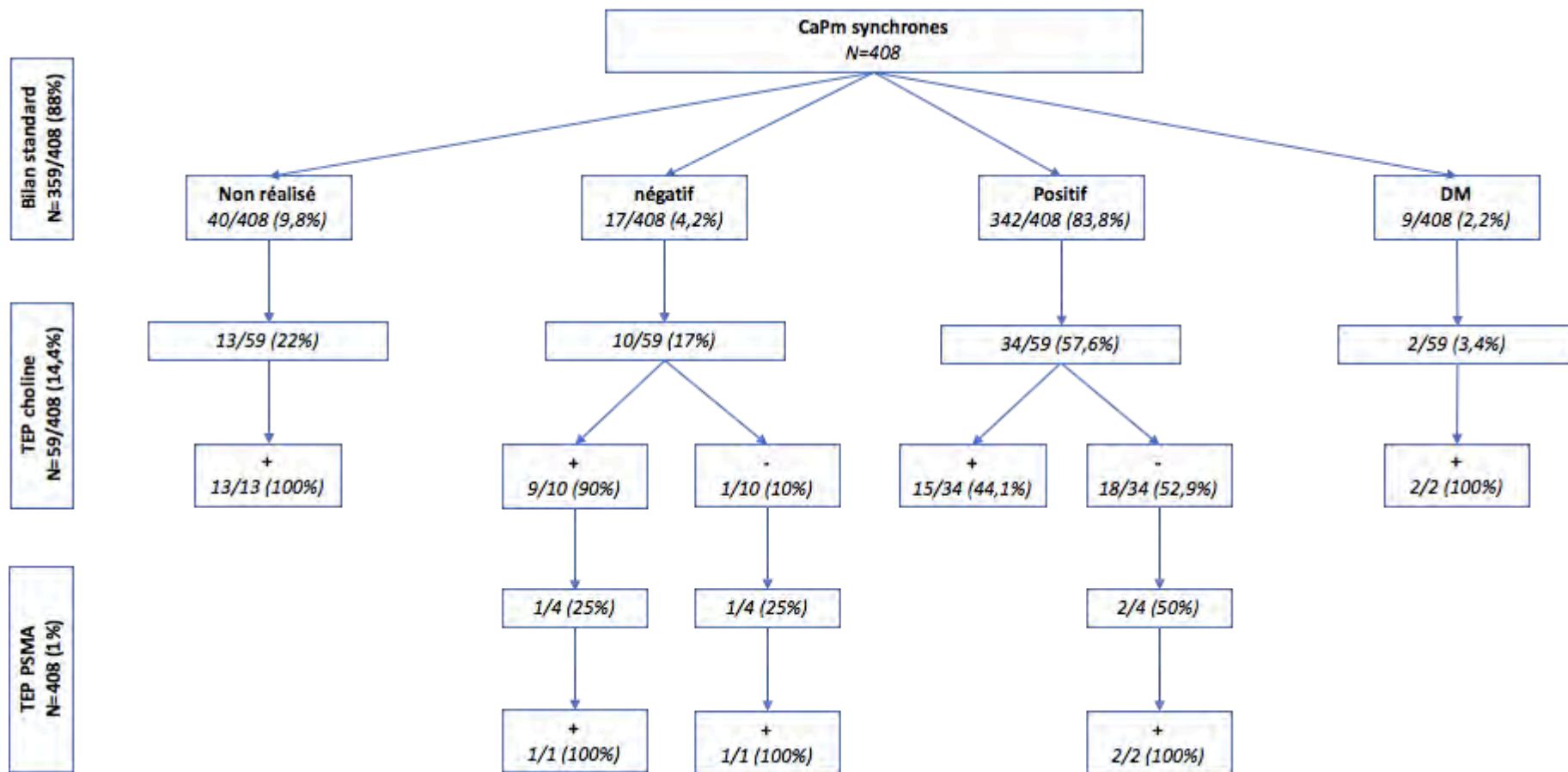


Figure 12. Conditions de réalisation d'un bilan tomographique en fonction du résultat du bilan standard chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique synchrone (MS). (Bilan standard : scintigraphie osseuse et/ou TDM TAP; + : détection d'une métastase ; - : pas de détection de métastase)



## e. Traitement au diagnostic de la maladie métastatique

La prise en charge initiale était envisagée selon 3 catégories : le traitement systémique, le traitement direct des métastases en cas de maladie oligométastatique et le traitement local de la maladie (tableau 12).

Chez les patients MS, les données disponibles ont permis de classer respectivement 300/408 (73,5%) et 247/408 (60,5%) patients selon le risque et le volume métastatique. Parmi ces patients, 177/300 (59%) étaient à haut risque et 127/247 (51,4%) à haut volume métastatique.

La chimiothérapie a été proposée chez 47,2% (60/127) des patients à haut volume et l'HTNG a été prescrite chez 15,3% (27/177) des patients à haut risque. Il s'agissait de l'Acétate d'abiratérone pour 24/27 (88,9%) patients et la spécialité n'était pas précisée pour 3/27 (11,1%).

Type de traitement		Population générale (N=780)	MS (N=408)	MM (N=372)	MMHS (N=188)	MMRC (N=184)	MS vs MM	MS vs MMHS	MMHS vs MMRC
Traitement systémique	Sad seule : DM	378 (48,5%) 82 (10,5%)	196 (48%) 28 (6,9%)	182 (48,9%) 54 (14,5%)	123 (65,4%) 40 (21,3%)	59 (32,1%) 14 (7,6%)	0,135	<0,001	<0,001
	HTNG (+Sad) : DM Acétate d'abiratéron Enzalutamide DM	121 (15,5%) 146 (18,7%) 74/121 (61,1%) 29/121 (24%) 18/121(14,9%)	45 (11%) 78 (19,1%) 36/45 (80%) 2/45 (4,4%) 7/45 (15,6%)	76 (20,4%) 68 (18,3%) 38/76 (50%) 27/76 (35,5%) 11/76 (14,5%)	11 (5,9%) 40 (21,3%) 4/11 (36,4%) 4/11 (36,4%) 3/11 (27,3%)	65 (35,3%) 28 (15,2%) 34/65 (52,3%) 23 (35,4%) 8 (12,3%)	<0,001	0,051	<0,001
	Chimiothérapie (Sad) : DM	194 (24,9%) 22 (2,8%)	141 (34,6%) 10 (2,5%)	53 (14,2%) 12 (3,2%)	4 (2,1%) 9 (4,8%)	49 (26,6%) 3 (1,6%)	<0,001	<0,001	<0,001
Traitement direct des métastases	RT* DM	120 (15,4%) 22 (2,8%)	45 (11%) 9 (2,2%)	75 (20,2%) 12 (3,2%)	61 (32,4%) 9 (4,8%)	14 (7,6%) 3 (1,6%)	<0,001	<0,001	<0,001
Traitement local	RT loge prostatique : DM	13 (3,5%) 12 (3,2%)	0	13 (3,5%) 12 (3,2%)	10 (5,3%) 9 (4,8%)	3 (1,6%) 3 (1,6%)	-	-	0,052
	RT pelvienne : DM	41 (5,3%) 21 (2,7%)	31 (7,6%) 9 (2,2%)	10 (2,7%) 12 (3,2%)	8 (4,3%) 9 (4,8%)	2 (1,1%) 3 (1,6%)	0,002	0,144	0,061

Tableau 12. Traitement instauré au diagnostic. (Sad : Suppression androgénique, HTNG : hormonothérapie de nouvelle génération, RT : radiothérapie, DCI : dénomination commune internationale, DM : données manquantes \*radiothérapie de l'ensemble des lésions métastatiques, MS : métastatique synchrone ; MMHS : Métastatique métachrone hormonosensible; MMRC: Métastatique métachrone résistant à la castration)

## f. Suivi à M3

A 3 mois de suivi, les données ont été recueillies pour 414/780 (53,1%) patients dont 216/408 (52,9%) patients MS, 117/188 (62,2%) patients MMHS et 81/184 (44%) patients MMRC.

Dans la population globale à M3, 37,2% (154/414) des patients étaient asymptomatiques contre 58,5% (456/780) au diagnostic. La douleur, l'AEG et les SBAU étaient présents chez respectivement 17,9% (74/414), 15,7% (65/414) et 17,6% (73/414) des patients.

La proportion des symptômes cliniques présentés par les patients ayant un CaPm métachrone ou synchrone à 3 mois est représentée dans la figure 13. La seule différence significative persistante entre l'ensemble des patients MM et les patients MS était les SBAU, toujours plus présents dans le groupe MS (22,2% vs 12,6%,  $p=0,013$ ).

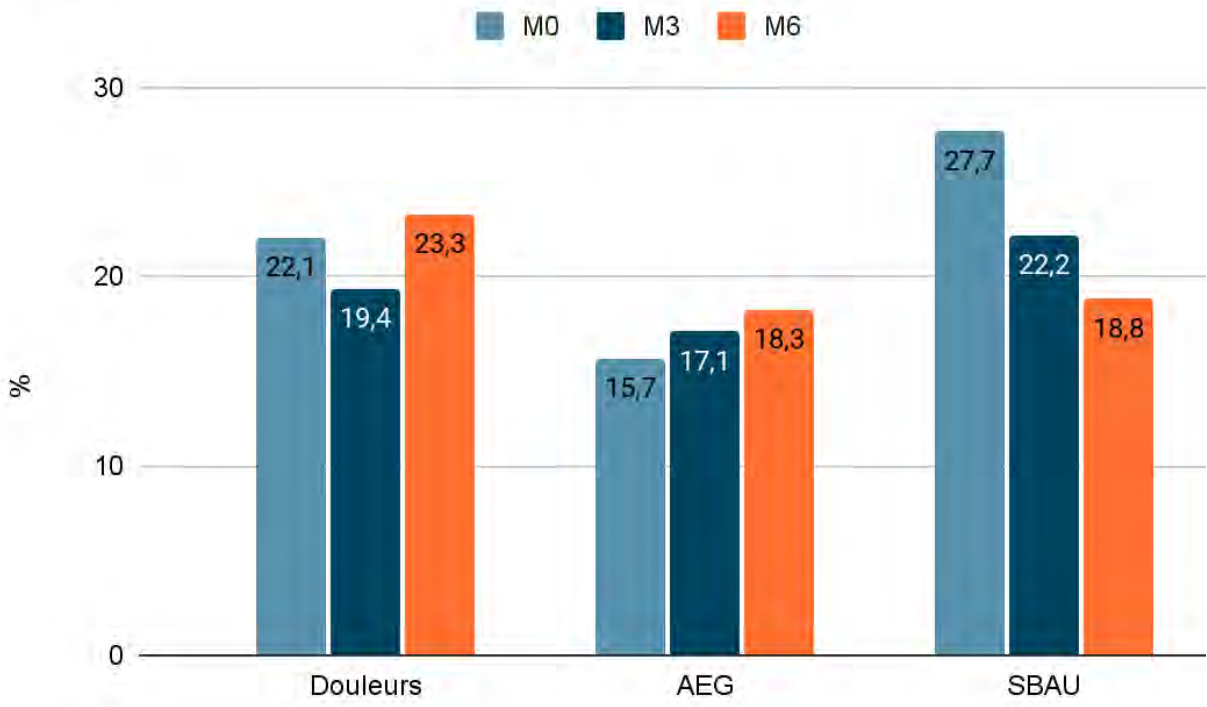
A 3 mois, l'AEG et les SBAU étaient toujours significativement plus fréquents dans la population MS que dans la population MMHS (respectivement 17,1% vs 7,7%,  $p=0,019$  ; 22,2% vs 8,5%  $p=0,002$ ). Il n'y avait plus de différence significative concernant la douleur entre ces deux groupes.

Au sein de la population MM, les patients MMRC avaient significativement plus d'AEG et de SBAU que les patients MMHS (respectivement 23,5% vs 7,7%  $p=0,001$ ; 18,5% vs 8,5%  $p=0,040$ ). Là encore, il n'y avait pas de différence sur la douleur. Sur le plan biologique, le PSA total médian était à 3,62 ng/ml [0,73-16,92] pour les MS, à 1,75 ng/ml [0,35-7,66] chez les MMHS et à 8,6 ng/ml [1,97-44] chez les MMRC. La mortalité globale à M3 était de 2,9% avec 12 décès dénombrés dont 7 dans le groupe MMRC (7/12; 58,4%), 4 dans le groupe MS (4/12; 33,3%) et 1 dans le groupe MMHS (1/12; 8,3%).

Concernant la prise en charge à M3, 43/414 (10,4%) patients ont eu une modification de stratégie thérapeutique. Par ordre de fréquence, ces modifications étaient la manipulation hormonale (14/43, 32,6% des modifications, MS: 11/14; MMHS: 3/14; MMRC: 0), l'ajout d'une HTNG (9/43, 20,9%; MS:3/9; MMHS: 4/9; MMRC: 2/9), la mise sous chimiothérapie (5/43, 11,6%; MS: 2/5 ; MMHS: 1/5 ; MMRC: 2/5), la réalisation d'une radiothérapie pelvienne (5/43, 11,6%; MS: 3/5 ; MMHS: 2/5 ; MMRC: 0) ou stéréotaxique (4/43, 9,3%; MS:2/4 ; MMHS: 1/4 ; MMRC: 1/4), l'arrêt de l'HTNG (3/43,

7%, MS: 2/3 ; MMHS: 0; MMRC: 1/3 ) le changement d'HTNG (2/43, 4,7%; MS: 0; MMHS: 1/2 ; MMRC: 1/2) et l'arrêt des traitements curatifs (1/43, 2,3% MS:0; MMHS: 1; MMRC:0). Il n'existait pas de différence significative entre les groupes concernant le changement de traitement.

# MS



# MMHS



## MMRC

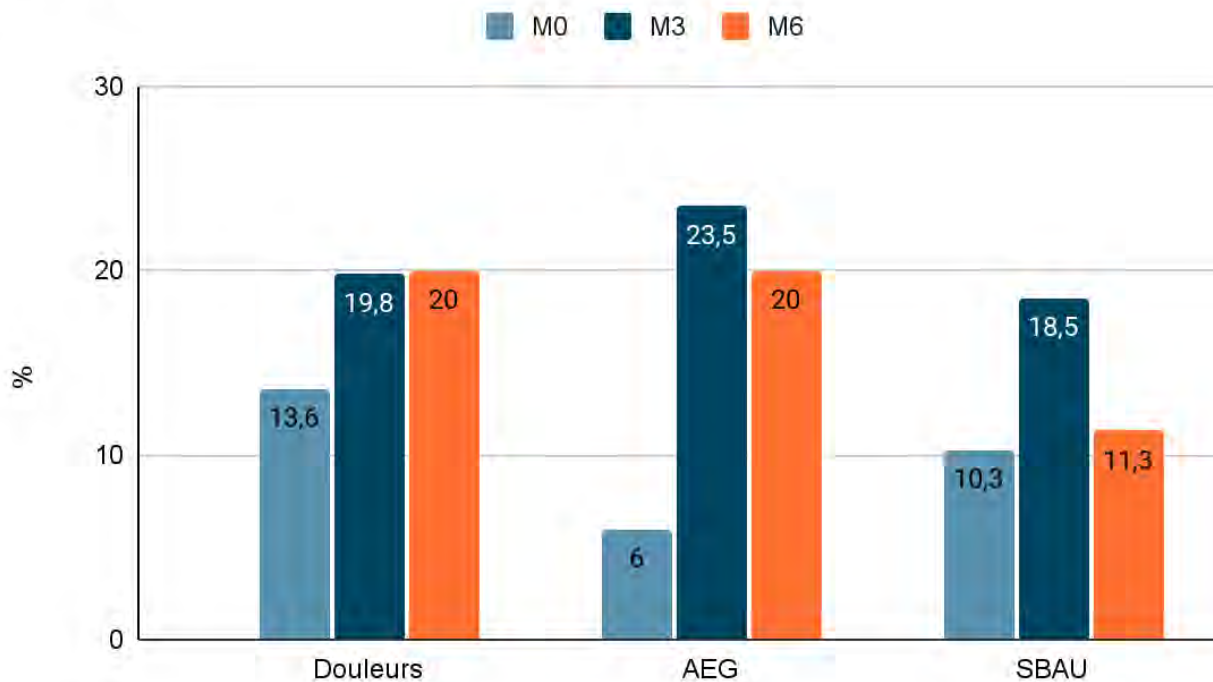


Figure 13. Proportion de symptômes à M0, M3 et M6 chez les patients métastatiques synchrones, métastatiques métachrones hormonosensibles et métastatiques métachrones résistants à la castration (c). AEG : altération de l'état général, SBAU : symptômes du bas appareil urinaire.

### g. Suivi à M6

A 6 mois du diagnostic, les données de suivi étaient disponibles pour 388/780 (49,7%) patients (202/388, 52,1% patients MS, 106/388, 27,3% MMHS et 80/388, 20,6% MMRC).

Chez les patients MS, les taux d'AEG et de patients douloureux étaient en augmentation à M6 alors que la fréquence des SBAU avait diminué, passant de 27,7% (M0) à 18,8% (M6). Chez les patients MMHS, une augmentation du taux d'AEG, de douleurs et de SBAU est constatée entre M0 et M6. En ce qui concerne les patients MMRC, la douleur, l'AEG et les SBAU étaient plus fréquemment rapportés à M3 par rapport à M0 mais une stabilité voire une décroissance des symptômes était observée entre M3 et M6 (figure 13). Il n'existait plus de différence clinique significative entre les différents groupes à M6. Concernant l'évolution des symptômes chez un même patient

entre M0 et M6, 15,8% (32/202) des MS, 12,3% (13/106) des MMHS et 17,5% (14/80) des MMRC sont devenus douloureux. Une AEG est apparue chez respectivement 12,9% (26/202) des MS, 11,3% (12/106) des MMHS et 16,3% (13/80) des MMRC. Enfin, 9,9% (20/202) des patients MS, 11,3% (12/106) des patients MMHS et 10% (8/80) des patients MMRC rapportaient des SBAU à M6 non présents à M0. Le PSA médian était en baisse dans les trois groupes sur les 270 dosages réalisés à M6. Il était mesuré à 1,88 ng/ml [0,29-10,62] pour les MS, 1,1 ng/ml [0,09-4,4] chez les MMHS et 4,05 ng/ml [0,70-39,7] dans la population MMRC (Figure 14). Le taux de patients ayant un PSA<4 ng/ml était de 71,3% (57/80 dosages réalisés) chez les MMHS, 50% (24/48 dosages réalisés) chez les MMRC et 61% (87/143 dosages réalisés) chez les MS (MS vs MM : p= 0,679; MMHS vs MS : p=0,119; MMHS vs MMRC : p=0,016). A M6, 71 patients ayant un CaPm hormonosensible avaient eu un dosage de la testostéronémie et 5% (1/20) des patients MMHS n'étaient pas castrés contre 13,7% (7/51) des patients MS (p=0,296).

Parmi les 55 patients (55/388, 14,2%) ayant eu une modifications de stratégie thérapeutique à M6, 38,2% (21/55) correspondaient à l'ajout d'une HTNG (MS:11/21; MMHS: 5/21; MMRC 5/21) , 23,6% (13/55) à la prescription d'une chimiothérapie (MS: 8/13, MMHS: 1/13; MMRC: 4/13) 14,6% (8/55) à une manipulation hormonale (MS: 6/8 ; MMHS: 1/8 ; MMRC: 1/8), 9,1% (5/55) à l'arrêt du traitement curatif (MS: 3/5 ; MMHS: 2/5 ; MMRC: 0), 7,3% (4/55) au changement de ligne de chimiothérapie (MS:1/4 ; MMHS:0 ; MMRC: 3/4 ) , 3,6% (2/55) à l'arrêt d'une HTNG (MS:0; MMHS:1/2 ; MMRC:1/2) , 1,8% (1/55) au changement d'HTNG (MS: 1/1 ; MMHS: 0; MMRC: 0) et 1,8% (1/55) à la réalisation d'un traitement direct des métastases (radiothérapie) (MS: 1/1 ; MMHS: 0; MMRC:0).

Enfin, la mortalité globale cumulée à 6 mois était de 4,9% (19/388) dont 8/19 (42,1%) MS, 2/19 (10,5%) MMHS et 9/19 (47,4%) MMRC.

## Evolution du PSA

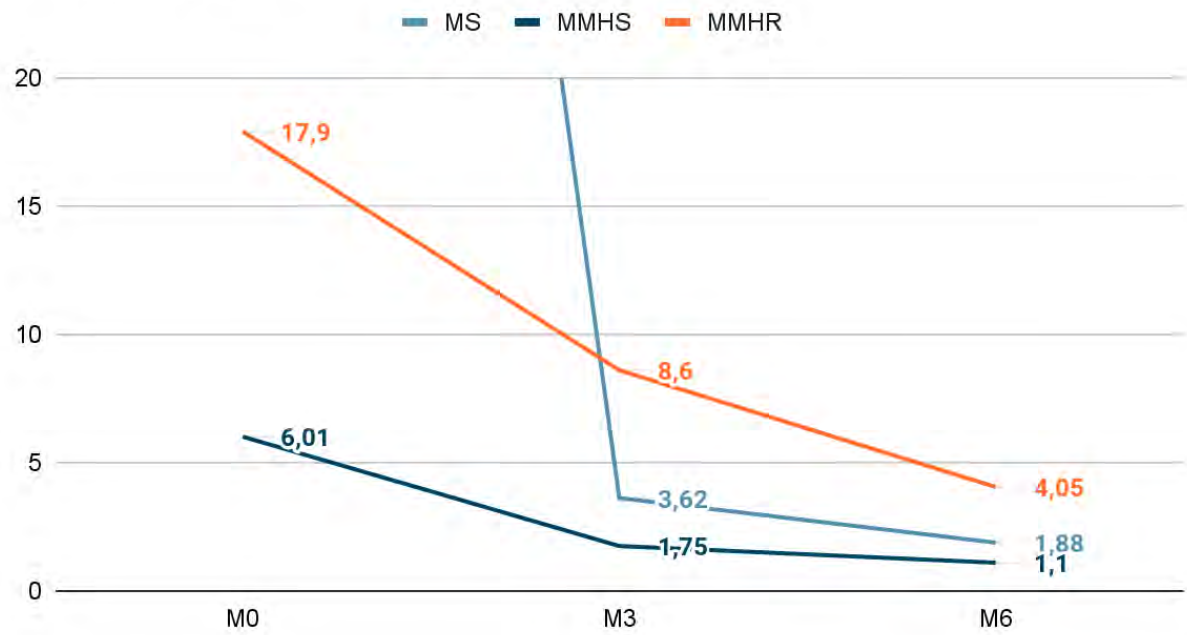


Figure 14. Évolution du PSA. Courbe des patients MS tronquée (PSA MS à M0=110 ng/ml)



## 4. Discussion

Avec presque 800 patients inclus dans cette étude, le concept des «RCP sentinelles» de l'AFU a permis de faire une comparaison entre les patients présentant un CaPm synchrone ou métachrone en matière de présentation clinique, de bilan d'extension réalisé, de prise en charge thérapeutique et d'évolution clinico-biologique à 3 et 6 mois. Au-delà du recueil de données de "vraie vie", l'utilisation de la RCP, étape clef et commune à tous les centres français dans la prise en charge des patients en cancérologie, permet d'intégrer cette stratégie dans une dynamique de partage des données à l'échelle nationale (103). Les données collectées provenaient de 39 centres de taille différente (CH, CHU), privés ou publics équitablement répartis sur le territoire français assurant ainsi une bonne représentativité des pratiques françaises. Le taux de participation était moyen (54%), mais superposable aux études publiées, basées sur des questionnaires dans le domaine chirurgical (104). Cette stratégie des « RCP sentinelles » existant depuis 2016 en Angleterre a permis le développement d'un nouveau programme de collecte des données directement issues du dossier médical du médecin traitant, appelé «General Practice Data for Planning and Research» sous la responsabilité du National Health Service digital (105,106). En France, on peut imaginer que la création de l'outil « Mon espace Santé » devrait permettre la constitution automatique de ce type de registre réduisant ainsi l'écueil des données manquantes. Il est cependant à noter la perte d'information d'environ 50% à M3 et M6. Si la RCP permet une collection facilitée des données, le suivi dans le cadre d'une étude de "vraie vie" n'est balisé par aucune consultation dédiée contrairement à la planification stricte des visites médicales dans les essais cliniques. Le chaînage des patients avec les données du SNDS permettrait de suivre la modification des traitements chez un même patient mais limiterait l'évaluation de leur évolution clinique. Au total, il semble que la collecte d'informations en vie réelle soit particulièrement adaptée lors de situations cliniques standardisées, appartenant néanmoins à la pratique courante, comme l'est la RCP. Cette méthodologie semble moins adaptée pour le suivi des patients.

Concernant les résultats de cette étude, il s'agit, à notre connaissance, de la plus importante cohorte européenne récente comparant les patients présentant un CaPm synchrone ou métachrone. Au diagnostic de la maladie métastatique, la valeur de PSA

était plus élevée chez les patients MS, ce qui correspond aux données de la littérature avec un taux de PSA médian de 279,4 ng/ml chez les MS et 12,5 ng/ml chez les MM dans l'étude de Finianos et al. (80).

Les résultats anatomopathologiques montraient un score ISUP plus élevé chez les patients MS. Ce résultat est à nuancer car les données histologiques pouvaient être celles obtenues lors du diagnostic de la maladie localisée chez les patients MM. Par ailleurs, Presque un quart des patients MS présentait une maladie de faible agressivité (ISUP 1 ou 2), ce qui est nettement supérieur au taux de 10,7% de CaPm de novo métastatiques avec un score ISUP  $\leq 3$  rapporté par Shiota et al. Ils avaient également mis en évidence une association significative entre le volume métastatique et l'ISUP. Or, Dans notre étude, 44,4% (140/315) des patients MS présentaient moins de 5 métastases osseuses, ce qui pourrait en partie expliquer cette différence (107). Concernant le bilan d'extension, chez les patients MS, le bilan standard permettait de dépister la métastase chez 95,3% des patients (342 positifs sur 359 réalisés). Malgré ce diagnostic positif, 34/342 (9,9%) patients avaient eu une TEP choline. Deux explications peuvent être avancées, à savoir la présence d'un doute diagnostique et la confirmation du caractère oligométastatique si un traitement direct des métastases était envisagé (108,109).

Chez les patients MM, la TEP choline était réalisée sans bilan d'extension standard au préalable dans 59,1% (110/186) des cas. Parmi ces patients, le PSA moyen était de 8,9 ng/ml pouvant justifier la réalisation d'emblée d'une TEP choline en 2018 (110).

Concernant les traitements prescrits, 15,3% des patients MS de haut risque ont reçu une HTNG et 47,2% des patients MS de haut volume ont reçu une chimiothérapie. Les résultats des essais CHAARTED et LATITUDE ont été publiés en 2015 et 2017 avec une mise à jour des recommandations françaises en 2018. La période d'inclusion correspondait ainsi à une période d'adaptation des recommandations pouvant probablement expliquer ces taux peu importants (10). Enfin, 37% (66/177) des patients de haut risque et 38% (48/127) des patients de haut volume étaient symptomatiques (douleurs et/ou AEG) au diagnostic pouvant expliquer le choix préférentiel d'une chimiothérapie première sur la base des données de 2018 (77,111).

Parmi les patients MMHS, la majorité des patients ont reçu une hormonothérapie seule correspondant aux recommandations de 2018. Les patients MMHS ayant reçu une chimiothérapie ou une HTNG (respectivement 5,9 et 2,1 % des patients) pouvaient avoir été inclus dans un essai clinique en cours en 2018.

Dans le groupe des patients MMRC, 61,9% des patients avaient reçu une chimiothérapie ou une HTNG, en accord avec les recommandations de 2018. Cependant, 32,1% des MMRC avaient eu comme seul traitement systémique une hormonothérapie de première génération (maintien ou manipulation hormonale) comme traitement systémique. Une partie de ces patients, 23,7% (14/59) ont eu un traitement direct des métastases associé pouvant expliquer l'absence d'escalade thérapeutique systémique bien que non recommandé en 2018. Depuis, les résultats des essais STOMP et ORIOLE portant sur l'intérêt du traitement direct des métastases sont parus mais seuls des patients MMHS avaient été inclus (54,55). Or, on constate dans notre étude que 59/120 (49,2%) patients ayant eu un traitement direct des métastases n'étaient pas des patients MMHS (14 MMRC et 45 MS). Il semble ainsi important d'évaluer cette stratégie dans ces différents sous-groupes au sein d'essais cliniques. Les essais NCT03298087, PLATON et METACURE pour les patients MS et l'essai ARTO pour les patients métastatiques résistants à la castration permettront d'évaluer l'intérêt du traitement direct des métastases par radiothérapie dans ces populations (112–115).

Au cours du suivi, seulement 62% (144/223) des patients hormonosensibles avaient un PSA < 4 ng/ml à 6 mois, ce qui est inférieur aux données de la littérature avec 85% de patients ayant un PSA < 4 ng/ml à 7 mois dans l'étude d'Hussain et al. (116). Peu de dosages de la testostéronémie étaient cependant disponibles pour étayer cette mauvaise décroissance du PSA, mais parmi les 71 dosages réalisés à M6, 9,9% des patients n'étaient pas castrés. Par ailleurs, le PSA  $\geq 4$  à 7 mois apparaissait comme un facteur pronostique important dans l'étude de Hussain et al. Malgré la définition de ce facteur pronostique sur une population MS, le taux de patients ayant un PSA  $\geq 4$  ng/ml plus important dans le groupe MS que MMHS renforce l'idée d'une différence pronostique entre ces deux populations.

Sur le plan clinique, les patients MS étaient plus symptomatiques au diagnostic que les patients MM. Concernant la douleur et l'altération de l'état général, cela peut s'expliquer par la charge métastatique osseuse significativement plus élevée chez les patients MS (107). Au sein du groupe MM, seule la douleur était plus présente chez les patients MMRC sans différence significative sur la charge métastatique. Par ailleurs, on observe une augmentation du taux de patients ayant une AEG ou des douleurs entre M0 et M6 dans tous les sous-groupes. Avec un recul de seulement 6 mois, la survenue d'une AEG peut être la conséquence de l'initiation du traitement

hormonal ou de la chimiothérapie. Morgans et al. ont en effet montré l'impact de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie sur la qualité de vie des patients métastatiques hormonosensibles par l'évaluation du score FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate). Ils ont observé une altération de la qualité de vie à 3 mois puis une amélioration à partir de 12 mois après le début du traitement (117). Dans leur étude prospective Joly et al. ont également montré une détérioration de la qualité de vie et une majoration des douleurs chez respectivement 37,5% et 20,5% des patients présentant un CaPm résistant à la castration à 1 mois d'un traitement par cabazitaxel (118). Les SBAU étaient davantage présents chez les patients MS mais seul ce sous-groupe de patients connaissait une décroissance de leurs SBAU entre M0 et M6 comme décrit dans l'essai clinique d'Axcrone et al. où une diminution du score IPSS était observée dès le premier mois de traitement par suppression androgénique (119,120). Malgré cette amélioration, 18% des patients restaient symptomatiques posant la question de l'intérêt d'un traitement local associé à la fois sur le plan carcinologique mais aussi fonctionnel. Wang et al. ont montré dans une étude rétrospective l'amélioration de la survie globale et des symptômes urinaires chez les patients métastatiques synchrones ayant eu une cryoablation de la prostate associée à une suppression androgénique (121). En 2018, le traitement local n'était autorisé que dans le cadre d'un protocole de recherche clinique. Depuis, les résultats de l'essai STAMPEDE ont mis en évidence un gain en survie globale chez les patients MS de faible volume métastatique ayant une radiothérapie prostatique associée au traitement systémique permettant d'intégrer la radiothérapie prostatique aux recommandations dans ce sous-groupe (122).

Les limites de cette étude sont le suivi de 6 mois seulement, ne permettant pas la réalisation d'une analyse de survie et l'exhaustivité des données qui était limitée par la perte d'informations à M3 et M6.

## 5. Conclusion

Avec des taux de participation satisfaisants et une bonne représentativité des pratiques françaises, cette étude pilote de l'AFU valide le concept de « RCP sentinelles » comme source d'informations fiables à l'échelle nationale mais semble peu adapté pour le suivi des patients. Concernant l'objectif clinique, les patients devenus métastatiques en 2018, étaient MS pour la moitié de la population, MMHS pour un quart et MMHR pour le quart restant. Parmi les patients ayant un CaPm hormonosensible, les patients MS étaient plus symptomatiques au diagnostic, présentaient un grade tumoral et une charge métastatique plus élevés et davantage de métastases viscérales que les patients MMHS. Au sein du groupe MM, les patients MMRC étaient plus douloureux au diagnostic et avaient un grade tumoral plus élevé que les patients MMHS mais la dissémination métastatique était comparable en termes de volume et de localisation. La chimiothérapie d'emblée était majoritairement prescrite aux patients MS tandis que l'HTNG était davantage prescrite aux patients MMRC, en accord avec les recommandations de 2018. A 6 mois, les patients MMHS présentaient plus fréquemment un taux de PSA  $\leq 4$  ng/ml que les patients MMRC et MS mais il n'existait plus de différence significative en termes de présentation clinique entre les différents groupes.

# Chapitre 4. Comparaison de la survie globale à 3 ans chez les patients métastatiques hormonosensibles et recherche de facteurs pronostiques spécifiques

## 1. Introduction

La richesse de l'arsenal thérapeutique actuel dans la maladie prostatique métastatique permet une prise en charge personnalisée des patients. Des critères précis et spécifiques sont néanmoins nécessaires afin de guider la prescription personnalisée des molécules disponibles.

Comme décrit dans le chapitre 2, seule une classification pronostique basée sur les caractéristiques clinico-biologiques initiales des patients a été validée, la classification de GLASS, à partir de l'essai du SWOG 8894 où seule la Sad était alors disponible. Depuis, deux autres classifications évaluant le risque, issue de l'essai LATITUDE, et le volume métastatique, issue de l'essai CHAARTED, sont habituellement utilisées afin de stratifier les patients dans les essais cliniques. Ces classifications ne s'intéressent qu'aux patients métastatiques hormonosensibles et principalement aux patients MS. L'essai LATITUDE et le SWOG 8894 n'ont en effet inclus que des patients MS et seuls 27% des patients de l'essai CHAARTED étaient MMHS (76–78,123).

Malgré l'introduction du caractère MM et MS dans les recommandations françaises actuelles, les indications de traitement selon les critères de risque et de volume métastatique ne sont validées que pour les patients MS (13).

Ces classifications sont - elles adaptées à la population MMHS ? Dans plusieurs analyses post hoc les patients MMHS ont été classés selon le volume métastatique mais ni le Docetaxel ni l'Enzalutamide n'ont permis une amélioration de la survie chez les patients MM de haut volume dans les essais CHAARTED et ENZAMET (84,88).

Avec des données de vraie vie recueillies au diagnostic de la maladie métastatique, une description fiable des caractéristiques des patients MS et MMHS a été réalisée

(124). Dès lors, l'impact sur la survie de ces paramètres clinico biologiques recueillis en situation de vie réelle pourrait représenter une méthodologie solide pour la définition de facteurs pronostiques.

L'objectif principal était d'évaluer la survie globale à 3 ans du diagnostic de la maladie métastatique et de la pertinence des classifications pronostiques dans les populations métastatiques synchrones et métachrones hormonosensibles.

L'objectif secondaire était de déterminer les facteurs de risque de décès spécifiques à chacune de ces deux populations.

## 2. Matériel et méthodes

### a. Population d'étude

Les patients métastatiques synchrones (MS) et métachrones hormonosensibles (MMHS) à la découverte de la métastase issus de l'étude des "RCP sentinelles" ont été inclus (124).

Les données de survie ont été mises à jour à l'aide des registres nationaux de décès et en sollicitant les 39 centres de "RCP sentinelles".

Les patients ayant été inclus de janvier 2018 à novembre 2018, l'analyse de survie a été bornée à 40 mois à partir de la date d'inclusion de chaque patient.

### b. Facteurs pronostiques évalués

La classification pronostique de GLASS a été appliquée aux populations MS et MMHS d'étude ainsi que la définition du haut risque (HR) selon LATITUDE et du haut volume (HV) métastatique selon CHAARTED.

Concernant la classification de GLASS, celle-ci comprend 4 facteurs de risque à savoir l'atteinte appendiculaire osseuse, le PSA, le grade tumoral et le performance status (PS). Gravis et al. ont étudié cette classification en ajoutant la notion de métastase viscérale sur la population du GETUG-AFU 15. Cette classification intégrant les métastases viscérales a été utilisée (tableau 13) (125).

Pour la répartition des patients en haut risque et haut volume, seuls les résultats du bilan standard (scintigraphie osseuse et TDM TAP) ont été pris en compte. Le nombre de métastases osseuses était évalué sur la scintigraphie osseuse (tableau 14). Les patients ayant eu un bilan standard négatif mais une TEP positive étaient considérés à faible volume et faible risque métastatique. L'atteinte appendiculaire était définie par la présence d'une lésion osseuse située en dehors du rachis et du pelvis.



Groupe pronostique	Critères
Bon	Absence d'atteinte appendiculaire et absence de métastase viscérale ou Atteinte appendiculaire et/ou atteinte viscérale et PS = 0 et score de Gleason <8
Intermédiaire	Atteinte appendiculaire et/ou atteinte viscérale et PS=0 et score de Gleason ≥8 ou Atteinte appendiculaire et/ou atteinte viscérale et PS≥1 et PSA<65 ng/ml
Mauvais	Atteinte appendiculaire et/ou atteinte viscérale et PS≥1 et PSA≥65 ng/ml

Tableau 13. Classification pronostique de Glass.

Haut Volume (CHAARTED)	≥4 métastases osseuses dont une extra-axiale ou ≥ 1 métastase viscérale
Haut Risque (LATITUDE)	2 des 3 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥3 métastases osseuses</li> <li>• ≥1 métastase viscérale</li> <li>• ISUP≥4</li> </ul>

Tableau 14. Définition du haut volume et du haut risque métastatique. (PS : Performance Status ; ISUP : International Society of Urological Pathology)

Afin de déterminer les facteurs de risque de décès, chaque critère des différentes classifications a été étudié. Les données clinico biologiques à la découverte de la métastase ont été ajoutées à savoir la douleur, les troubles mictionnels, l'âge, le PSA, le taux de lactate déshydrogénase (LDH) et de phosphatase alcaline (PAL). Pour les patients MMHS, le délai de survenue de la métastase par rapport au diagnostic de la maladie localisée et le type de traitement local reçu a été évalué.

Le traitement de la maladie métastatique a également été pris en compte afin de pouvoir conclure sur l'indépendance des facteurs étudiés.

### c. Statistiques

La survie globale a été représentée par une courbe de Kaplan Meier.

Un test du log rank pour les variables qualitatives et une régression de COX pour les variables quantitatives ont été utilisés pour l'analyse univariée. Une régression de COX a été utilisée pour l'analyse multivariée.

Les variables statistiquement significatives ou avec une p-value  $< 0,150$  dans l'analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée. Le seuil de significativité était fixé à 0,5. Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata (StataCorp, College Station, TX, USA).

### 3. Résultats

#### a. Population d'étude

Dans l'étude des RCP sentinelles, 596 patients HS ont été inclus dont 408 (68,5%) patients MS et 188 (31,5%) MMHS.

Les caractéristiques cliniques au diagnostic de la maladie métastatique ont été majoritairement décrites dans le chapitre 3 mais sont rappelées dans le tableau 15.

Le délai médian entre le diagnostic de la maladie localisée chez les MMHS et la mise en évidence de la métastase était de 73 mois [36-138,5].

Caractéristiques de la population	MS (n=408)	MMHS (n=188)	p
Age, moyenne (±écart type)	73,5 (±10)	73,5 (±8,5)	0,959
Délai médian maladie localisée-découverte de la métastase (mois)	-	73 [36-138,5]	NR
Traitement de la maladie localisée : - Prostatectomie - Radiothérapie - DM	-	102 (54,3%) 39 (20,7%) 47 (25%)	NR
PS - 0 - ≥1 - DM	243 (59,6%) 165 (40,4%) 0	142 (75,5%) 46 (24,5%) 0	0,001
Toucher rectal, stade - 1 - 2 - 3 - 4 - DM	26 (6,4%) 62 (15,2%) 118 (28,9%) 44 (10,8%) 158 (38,7%)	24 (12,8%) 37 (19,7%) 37 (19,7%) 3 (1,6%) 87 (46,2%)	<0,001
Douleurs - oui - non - DM	90 (22,1%) 318 (77,9%) 0	11 (5,9%) 177 (94,1%) 0	<0,001
SBAU - oui - non - DM	113 (27,7%) 276 (67,6%) 19 (4,7%)	16 (8,5%) 168 (89,4%) 4 (2,1%)	<0,001

Caractéristiques de la population	MS (n=408)	MMHS (n=188)	p
PSA - ≥65 ng/ml - <65 ng/ml - DM	234 (57,4%) 157 (38,4%) 17 (4,2%)	19 (10,1%) 158 (84%) 11 (5,9%)	<0,001
Lactate déshydrogénase normale - Oui - Non - Dosage non réalisé - DM	3 (0,8%) 12 (2,9%) 393 (96,3%) 0	0 0 188/188 (100%) 0	NR
Phosphatase alcaline normale - Oui - Non - Dosage non réalisé - DM	15 (3,7%) 15 (3,7%) 377 (92,4%) 1 (0,2%)	2 (1,1%) 1 (0,5%) 185 (98,4%) 0	NR
ISUP - <4 - ≥4 - DM	157 (38,5%) 249 (61%) 2 (0,5%)	131 (69,7%) 49 (26,1%) 8 (4,2%)	<0,001
Métastases osseuses (SO)* - ≥3 - <3 - DM	216/315* (68,6%) 98/315 (31,1%) 1/315 (0,3%)	30/75 (40%) 45/75 (60%) 0	<0,001
Atteinte appendiculaire - Oui - Non - DM	76/315 (24,1%) 227/315 (72,1%) 12/315 (3,8%)	12/75 (16%) 63/75 (84%) 0	0,096
Atteinte viscérale* - Oui - non - DM	64/260 (24,6%) 189/260 (72,7%) 7/260 (2,7%)	9/68 (13,2%) 58/68 (85,3%) 1 (1,5%)	0,040
Traitement systémique mis en place à la découverte de la métastase : - Sad seule - Chimiothérapie - HTNG	196/408 (48%) 141/408 (34,6%) 45/408 (11%)	123/188 (65,4%) 11/188 (5,9%) 4/188 (2,1%)	<0,001 <0,001 0,051
Traitement direct des métastases - Oui - Non - DM	45/408 (11%) 354/408 (86,8%) 9/408 (2,2%)	61/188 (32,4%) 118/188 (62,8%) 9/188 (4,8%)	<0,001
Radiothérapie pelvienne - Oui - Non - DM	31/408 (7,6%) 368/408 (90,2%) 9/408 (2,2%)	8/188 (4,3%) 171/188 (90,9%) 9/188 (4,8%)	0,144

Tableau 15. Caractéristiques des patients MS et MMHS au diagnostic de la maladie métastatique (\*sur l'ensemble des examens réalisés. DM: données manquantes; Sad: suppression androgénique; HTNG: hormonothérapie de nouvelle génération; PS: performance status; SO: scintigraphie osseuse; SBAU: symptômes du bas appareil urinaire; NR: non réalisable)

## b. Survie globale

Le suivi médian était de 40 mois [21-40] dans l'ensemble de la population.

Le taux de décès à 40 mois était de 44,4% (181/408) chez les patients métastatiques synchrones et de 25,5% (48/188) dans la population MMHS ( $p < 0,0001$ ). La survie médiane n'était pas atteinte (NA) dans les deux groupes (MMHS : NA [39-NA] vs MS: NA [20-NA],  $p < 0,0001$ ) (Figure 15). Les données de survie des patients MM résistants à la castration sont disponibles en annexe 5.

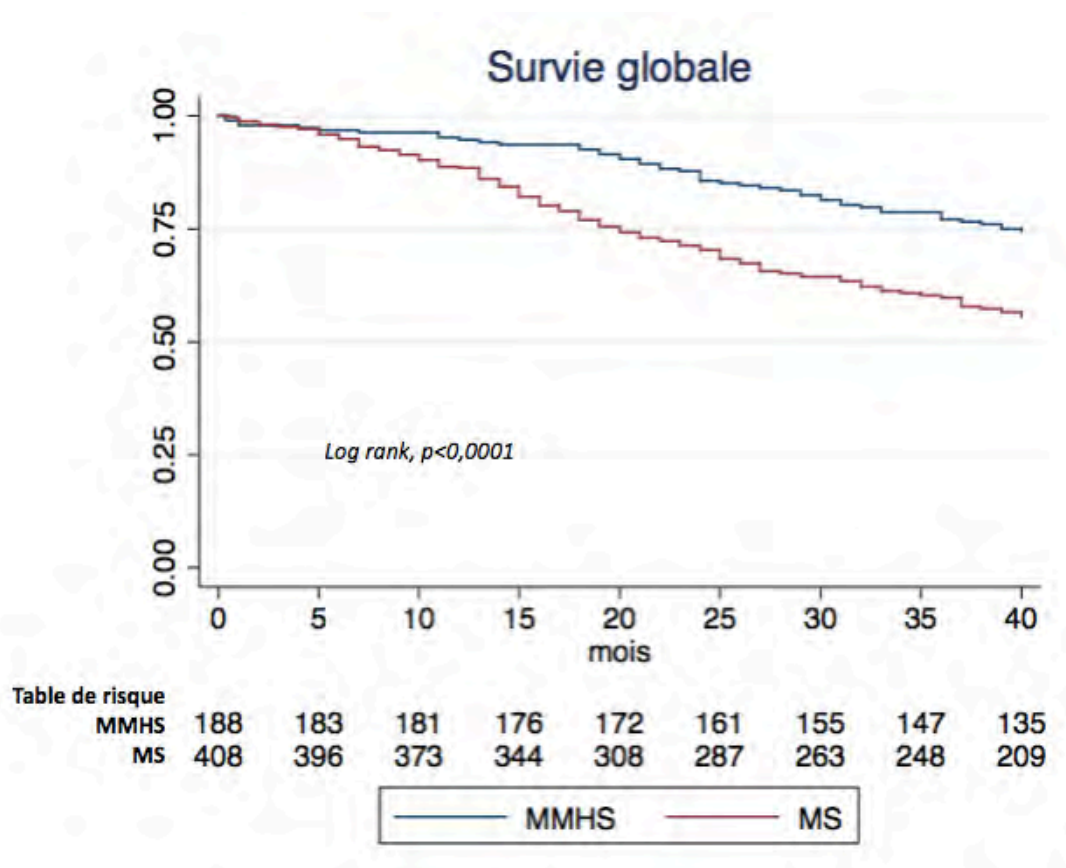


Figure 15. Survie globale en fonction du caractère métastatique synchrone ou métachrone hormonosensible (courbe de Kaplan Meier, test du log rank)

### c. Classifications pronostiques

La répartition des patients dans les différents groupes pronostiques est présentée dans le tableau 16. Soixante pour cent des patients MS et 34% des patients MMHS ont pu être répartis selon les groupes pronostiques de GLASS. Concernant le volume métastatique, les données du bilan initial étaient suffisantes pour classer 60,5% des MS et 33,5% des MMHS. Enfin, 73,5% des MS et 39,4% des MMHS ont pu être classés selon leur risque métastatique. Les patients de haut risque, haut volume et de mauvais pronostic étaient significativement plus nombreux chez les patients MS.

Classifications	MS (n=408)	MMHS (n=188)	p
Groupes pronostiques de Glass:			
- Bon	136/408 (33,3%)	56/188 (29,8%)	<0,001
- Intermédiaire	61/408 (15%)	5/188 (2,7%)	
- Mauvais	49/408 (12%)	2/188 (1,1%)	
- Données insuffisantes	162/408 (39,7%)	125/188 (66,5%)	
Volume métastatique (CHAARTED)			
- Haut volume (HV)	127/408 (31,1%)	17/188 (9%)	0,001
- Bas volume (BV)	120/408 (29,4%)	46/188 (24,5%)	
- Données insuffisantes	161/408 (39,5%)	125/188 (66,5%)	
Risque métastatique (LATITUDE)			
- Haut risque (HR)	177/408 (43,4%)	11/188 (5,9%)	<0,001
- Bas risque (BR)	123/408 (30,1%)	63/188 (33,5%)	
- Données insuffisantes	108/408 (26,5%)	114/188 (60,6%)	

Tableau 16. Répartitions des patients MS et MMHS selon les classifications de GLASS, du risque et du volume métastatique

Les courbes de survies des différents groupes pronostiques selon le caractère MS et MMHS sont présentées dans la figure 16.

Parmi les patients MS, les patients de mauvais pronostic, de haut volume et de haut risque métastatique avaient une médiane de survie significativement plus courte (MS, mauvais pronostic: 26 mois [11-NA] vs MS, risque intermédiaire : 40 mois [15-NA] p=0,0001; MS, HV: 33 mois [14-NA] vs MS, BV: NA [24-NA] p=0,0015; MS, HR: 37 mois [16-NA] vs MS, BR: NA [31-NA] p=0,0001).

Dans la population MMHS, les faibles effectifs des groupes pronostiques intermédiaire (n=5) et mauvais (n=2) ne permettaient pas la réalisation d'analyses de survie. La survie médiane dans le groupe de bon pronostic n'était par ailleurs pas atteinte (NA

[25;NA]). Il n'existait pas de différence significative entre les patients de HV et de BV métastatique (survie médiane MMHS, HV : NA [22-NA] vs survie médiane MMHS, BV: NA [25-NA],  $p=0,374$ ). La survie médiane des patients de HR MMHS était significativement plus courte que celle des patients de BR MMHS (MMHS, HR: 24 mois [14-NA] vs MMHS, BR: NA [30-NA],  $p=0,0013$ ).

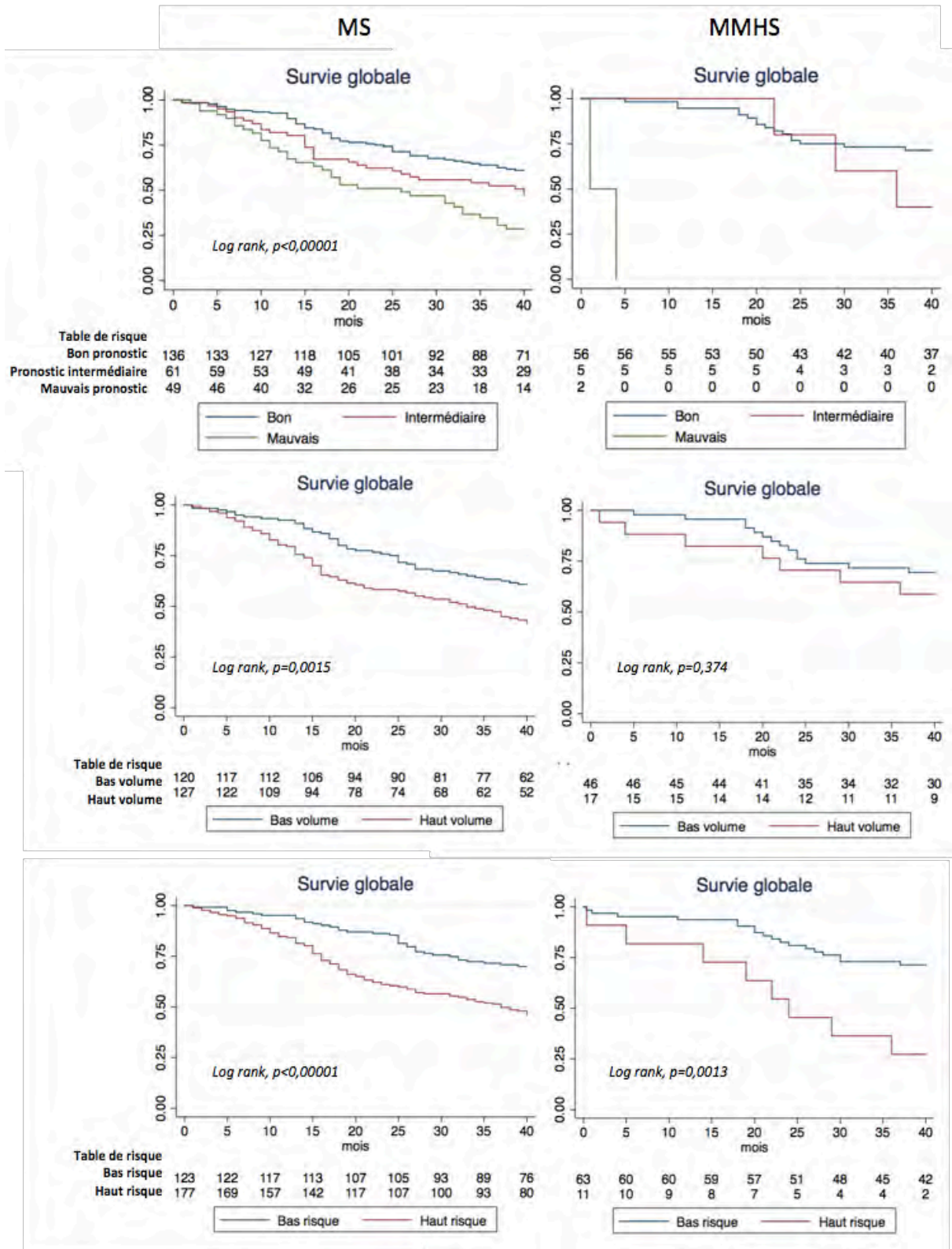


Figure 16. Survie globale des patients MS et MMHS en fonction des différents groupes pronostiques (courbe de Kaplan Meier, test du log rank)



#### d. Facteurs de risque de décès dans la population MS

Dans l'analyse univariée, le performance status  $\geq 1$ , l'âge au diagnostic de la maladie métastatique, la présence d'au moins 3 métastases osseuses, l'atteinte appendiculaire et la localisation viscérale de la métastase apparaissaient comme des facteurs de risque significatifs de décès. La radiothérapie pelvienne et le traitement direct des métastases étaient des facteurs protecteurs significatifs. La douleur et les SBAU étaient proches du seuil de significativité et ont donc été intégrés dans l'analyse multivariée (tableau 17).

Dans l'analyse multivariée, seuls le performance status  $\geq 1$ ,  $\geq 3$  métastases osseuses, la localisation appendiculaire et l'âge au diagnostic étaient des facteurs de risques indépendants (respectivement HR=2,1 [1,32-3,47],  $p=0,002$  ; HR=2,5 [1,19-5,43],  $p=0,016$ ; HR=1,8 [1,07-2,96]  $p=0,027$  et HR=1 [1,00-1,05],  $p=0,019$ ) (tableau 18).

MS (n=408)			
Facteurs	HR	<i>p</i>	Intervalle de confiance 95%
PS $\geq 1$	2,5	<0,001**	[1,83-3,30]
Stade clinique (TR)	1,8	0,427	[0,86-1,36]
Age au diagnostic	1	<0,001**	[1,02-1,05]
SBAU	0,8	0,134*	[0,54-1,08]
Douleurs	1,4	0,056*	[0,99-1,91]
PSA $\geq 65$ ng/ml	1,1	0,543	[0,81-1,49]
ISUP $\geq 7$	0,9	0,475	[0,64-1,24]
ISUP $\geq 4$	1,2	0,167	[0,91-1,69]
Métastases osseuses $\geq 3$	2,7	<0,001**	[1,75-4,21]
Atteinte appendiculaire	1,7	0,005**	[1,18-2,42]
Atteinte viscérale	1,7	0,009**	[1,14-2,47]
Sad seule	0,9	0,345	[0,64-1,17]
HTNG	1,2	0,458	[0,76-1,85]

MS (n=408)			
Facteurs	HR	p	Intervalle de confiance 95%
Traitement direct des métastases	0,4	0,002**	[0,18-0,69]
Radiothérapie pelvienne	0,3	0,011**	[0,15-0,78]

Tableau 17. Facteurs de risques de décès dans la population MS, analyse univariée (\*\* significatif, \* non significatif mais intégré dans l'analyse multivariée ( $p < 0,150$ ) HR: hazard ratio; Sad: suppression androgénique; HTNG: hormonothérapie de nouvelle génération; PS: performance status; SBAU: symptômes du bas appareil urinaire; TR: toucher rectal)

MS (n=408)			
Facteurs	HR	p	Intervalle de confiance 95%
PS $\geq 1$	2,1	0,002*	[1,32-3,47]
Age au diagnostic	1,0	0,019*	[1,00-1,05]
Douleurs	1,4	0,206	[0,84-2,26]
SBAU	1	0,974	[0,61-1,67]
$\geq 3$ métastases osseuses	2,5	0,016*	[1,19-5,43]
Atteinte appendiculaire	1,8	0,027*	[1,07-2,96]
Métastases viscérales	1,1	0,675	[0,66-1,89]
Traitement direct des métastases	0,3	0,149	[0,08-1,47]
Radiothérapie pelvienne	0,4	0,220	[0,1-1,71]

Tableau 18. Facteurs de risques de décès dans la population MS, analyse multivariée (\* significatif ; HR: hazard ratio; PS: performance status)

#### e. Facteurs de risque de décès dans la population MMHS

Dans la population MMHS, le PS  $\geq 1$  et l'âge au diagnostic de la maladie métastatique étaient également des facteurs significatifs dans l'analyse univariée. A ces facteurs s'ajoutaient le traitement initial par radiothérapie lors de la maladie localisée, le PSA  $\geq 65$  ng/ml et l'HTNG (Tableau 19).

Dans l'analyse multivariée, la radiothérapie prostatique comme traitement de la maladie locale (HR=2,7 [1,03-7,20], p=0,043), l'âge au diagnostic (HR=1,1 [1,03-1,12], p=0,043) et le PSA  $\geq$ 65 ng/ml (HR=4,2 [1,10-16,37], p=0,036) restaient des facteurs de risques significatifs (Tableau 20).

<b>MMHS (n=372)</b>			
Facteurs	HR	p	Intervalle de confiance 95%
PS $\geq$ 1	4,3	<0,001**	[2,45-7,61]
Stade clinique (TR)	0,9	0,797	[0,56-1,57]
Age au diagnostic	1,1	<0,001**	[1,03-1,10]
Délai maladie localisée - survenue de la métastase	1	0,825	[1,00-1,00]
Traitement de la maladie localisée (prostatectomie totale ou radiothérapie)	4,3	0,001**	[2,00-9,30]
SBAU	2,1	0,075*	[0,92-4,63]
Douleurs	2,4	0,066*	[0,95-6,03]
PSA $\geq$ 65 ng/ml	3,9	<0,001**	[1,90-7,89]
ISUP $\geq$ 7	1,1	0,864	[0,59-1,89]
ISUP $\geq$ 4	1,7	0,078	[0,94-3,14]
Métastases osseuses $\geq$ 3	1,8	0,162	[0,8-3,84]
Atteinte appendiculaire	0,7	0,535	[0,2-2,28]
Atteinte viscérale	1,5	0,498	[0,5-4,24]
Sad seule	0,5	0,059*	[0,24-1,02]
HTNG	3,6	0,004**	[1,49-8,68]
Chimiothérapie	2,1	0,310	[0,5-8,62]
Traitement direct des métastases	0,5	0,083*	[0,26-1,09]
Radiothérapie pelvienne	0,5	0,441	[0,06-3,33]

Tableau 19. Facteurs de risques de décès dans la population MMHS, analyse univariée (\*\* significatif, \* non significatif mais intégré dans l'analyse multivariée (p<0,150) HR: hazard ratio; Sad: suppression androgénique; HTNG: hormonothérapie de nouvelle génération; PS: performance status; SBAU: symptômes du bas appareil urinaire; TR: toucher rectal)

MMHS (n=188)			
Facteurs	HR	p	Intervalle de confiance 95%
PS ≥1	2,4	0,086	[0,88-6,35]
Age au diagnostic	1,1	0,043*	[1,00-1,12]
Traitement de la maladie localisée (prostatectomie totale ou radiothérapie)	2,7	0,043*	[1,03-7,20]
SBAU	0,4	0,404	[0,05-3,23]
Douleurs	3,2	0,113	[0,76-13,2]
PSA ≥65 ng/ml	4,2	0,036*	[1,10-16,37]
ISUP ≥4	1,7	0,297	[0,63-4,63]
Sad seule	0,8	0,803	[0,21-3,34]
HTNG	2,1	0,492	[0,25-18,48]
Traitement direct des métastases	0,9	0,886	[0,27-3,1]

Tableau 20. Facteurs de risques de décès dans la population MMHS, analyse multivariée (\* significatif ; HR: hazard ratio; PS: performance status, Sad: suppression androgénique; HTNG: hormonothérapie de nouvelle génération)

## 4. Discussion

A 40 mois de suivi, la survie globale des patients métastatiques synchrones était significativement plus courte que celle des patients métastatiques métachrones hormonosensibles. La médiane de survie n'était pas atteinte dans les deux populations mais approchant pour la population MS avec un taux de survie de 44% à 40 mois. Dans l'étude de Finianos et al., la survie des patients MS semble plus longue avec une médiane de 6,2 ans. Les patients inclus étaient cependant plus jeunes que dans notre étude (65,4 ans vs 73,5 ans) et l'effectif de patients largement inférieur (90 patients vs 596) (80).

L'atout principal de cette étude était le recueil initial des données en situation de vraie vie. Cette méthodologie permet deux niveaux d'analyse : l'étude de la population avec une réponse à un objectif principal qui était ici la survie mais aussi l'évaluation des pratiques. En effet, les caractéristiques clinico-biologiques disponibles en pratique courante reflètent les paramètres pris en compte lors de la décision thérapeutique et s'ils diffèrent des facteurs pronostiques validés ou décrits dans la littérature. On constate ainsi que l'état général des patients, comprenant l'évaluation du PS et de la douleur, considérés comme des facteurs de mauvais pronostic dans la littérature et faisant partie de la classification de GLASS pour le PS étaient presque systématiquement disponibles lors de la RCP (76,77,125–127). Pour les examens biologiques, le PSA était largement disponible mais le dosage des PAL et LDH n'était quasiment jamais précisé bien que leur valeur pronostique ait déjà été décrite (128,129). Les facteurs de risques issus de l'analyse des TDM et de la scintigraphie osseuse (nombre de métastases, atteinte appendiculaire, métastases viscérales) utilisés dans les classifications pronostiques validées, étaient décrits pour la grande majorité des examens réalisés. Cependant, 85/408 (20,8%) patients MS n'avaient pas eu de scintigraphie osseuse, 135/408 (33,1%) n'avaient pas eu de TDM et parmi les patients MMHS 107/188 (56,9%) patients n'avaient pas eu de scintigraphie osseuse et 114/188 (76,6%) n'avaient pas eu de TDM. Comme décrit dans le chapitre 3, ces patients n'ayant pas eu de bilan conventionnel, majoritairement des MMHS, n'avaient eu qu'une imagerie métabolique (TEP choline ou TEP PSMA). Au total, en dehors des dosages des LDH et des PAL, la plupart des facteurs pronostiques admis en 2018 étaient disponibles lors de la RCP pour la population MS. En revanche, pour les

patients MMHS, l'utilisation plus large de la TEP à la choline, car recommandée en cas de récurrence biologique après traitement local, limitait l'évaluation du volume métastatique comme défini dans les classifications pronostiques (110). En conséquence, la répartition des patients MMHS dans les différents groupes pronostiques était difficile avec, respectivement 66,5%, 66,5% et 60,6% des patients ne pouvant être inclus dans les classifications de GLASS, CHAARTED et LATITUDE. Ce manque d'adéquation entre les examens nécessaires pour la stratification des patients (TDM et scintigraphie osseuse) et ceux effectivement réalisés (TEP) constitue donc le premier écueil à l'utilisation des classifications actuelles dans la population MMHS. Une nouvelle définition des groupes pronostiques intégrant les résultats de la TEP, semble donc indispensable dans cette population MMHS. Cependant, l'intérêt de la prise en charge des métastases découvertes précocement, pour des taux de PSA plus faibles, grâce à l'utilisation de l'imagerie métabolique reste encore sous évalué (130). Récemment, l'essai ORIOLE a mis en évidence un gain en survie sans progression chez les patients MMHS ayant un traitement direct des métastases mises en évidence sur le bilan conventionnel. Cependant, une TEP PSMA était réalisée en plus du bilan standard pour tous les patients sans que son résultat soit connu des investigateurs. Seize patients présentaient des métastases visibles uniquement à la TEP PSMA et qui n'avaient donc pas été traitées. La survie sans progression était significativement plus courte chez les patients ayant des lésions non traitées mais non visibles à l'imagerie standard que les patients ayant l'ensemble des lésions traitées. Les patients ayant eu un traitement complémentaire de ces lésions visualisées seulement à la TEP présentaient également une survie sans progression et une survie sans métastase plus longue (54). Il semble ainsi que la TEP ait un réel intérêt dans la définition du volume métastatique et dans le traitement des métastases diagnostiquées en termes de survie sans progression. Le gain en survie globale du traitement des métastases non vues à l'imagerie conventionnelle reste cependant à confirmer.

Par ailleurs, en ne considérant que les patients pouvant être intégrés dans les classifications pronostiques, très peu de patients MMHS ont été classés en groupes pronostiques mauvais selon GLASS (1,1%), de haut volume selon CHAARTED (9%) et de haut risque selon LATITUDE (5,9%). Le nombre faible de patients ayant un PS  $\geq 1$  (24,5%), un PSA  $\geq 65$  ng/ml (10,1%) et la prédominance des patients oligométastatiques (<3 métastases osseuses, 60%) peut expliquer cette répartition

majoritaire dans les groupes de bon pronostic et pose la question de la pertinence de critères aussi péjoratifs chez les patients MMHS. Afin d'achever l'évaluation de la pertinence de ces classifications selon le caractère MS et MM, des analyses de survie ont été réalisées en stratifiant sur les différents groupes pronostiques. En adéquation avec les données de la littérature, les patients MS de mauvais pronostic, de haut risque et de haut volume présentaient une survie globale plus courte (79,125). Chez les patients MMHS, seule la classification du risque selon LATITUDE a mis en évidence une différence en termes de survie globale et l'analyse de survie selon les groupes pronostiques de GLASS n'avait pas pu être réalisée compte tenu de la présence quasi exclusive de patients de bon pronostic.

Au total, deux facteurs semblent limiter la transposition de ces classifications pronostiques aux patients MMHS: l'utilisation importante de la TEP dont la place n'est pas encore codifiée et les critères de sélection pour les groupes de mauvais pronostic ne correspondant qu'à une minorité de ces patients.

Afin de pallier cette problématique, une recherche des facteurs de risques de décès spécifiques aux patients MS et MMHS a été réalisée. En cohérence avec les analyses de survie, les facteurs de risque de décès retrouvés dans la population MS correspondaient aux paramètres définissant les groupes de mauvais pronostic. A l'inverse, les facteurs de risque mis en évidence chez les MMHS ne comprenaient aucun paramètre en lien avec le volume ou la localisation métastatique. Les facteurs de risque indépendants retrouvés dans cette population étaient l'âge au diagnostic de la maladie métastatique, la radiothérapie comme traitement de la maladie localisée et le PSA  $\geq 65$  ng/ml lors de la découverte de la métastase. Concernant le PSA, les résultats sont à nuancer car très peu de patients MMHS présentaient un PSA  $\geq 65$  (10,1%). Ce facteur avait cependant déjà été mis en évidence comme significatif dans l'étude de Gravis et al. incluant 28% de patients MMHS (sur une analyse univariée uniquement) (125). La radiothérapie était également un facteur de risque indépendant de décès. Les données de la littérature divergent sur ce point. Dans leur étude, Miller et al. montraient une différence significative sur la survie globale chez les patients ayant un cancer de la prostate localisé de haut risque traité par radio-hormonothérapie ou par prostatectomie (survie médiane: 116 mois dans le groupe radiothérapie, NA dans le groupe prostatectomie) (131). Les résultats à 10 ans de l'essai ProtecT n'avaient pas mis en évidence de différence entre les patients ayant eu une radiothérapie ou une prostatectomie en termes de survie globale et spécifique ou

encore de survenue de métastases (132). L'interprétation de ce résultat reste donc incertaine selon les données de la littérature. Il a été avancé que la production de radicaux libres de l'oxygène induits par la radiothérapie entraînerait une stimulation des récepteurs aux androgènes et pourrait être responsable de la résistance au traitement (133). Par ailleurs, L'effectif de patients ayant eu une radiothérapie était faible (39 patients) avec 25% de données manquantes quant au traitement initial sur l'ensemble de la population. Parmi ces 39 patients, 28 avaient eu une hormonothérapie associée (cf chapitre 3) sans que la durée de celle-ci (courte ou longue) ne soit précisée or une méta analyse récente a mis en évidence un gain en survie globale pour les patients ayant eu une hormonothérapie adjuvante prolongée (jusqu'à 36 mois) (134).

Plusieurs limites peuvent être citées. Certains facteurs de risques de décès connus n'ont pas pu être intégrés dans l'analyse multivariée que ce soit par le manque d'examens réalisés (PAL, LDH) ou par l'absence de recueil de l'information lors de la collecte des données (taux d'hémoglobine). L'utilisation de score validés évaluant la douleur ou les SBAU (IPSS) permettrait une meilleure classification des patients.

Les points forts de cette étude sont la collecte des données en situation de vraie vie et l'absence de perdus de vue pour l'analyse de survie grâce à l'utilisation des registres nationaux de décès.

## 5. Conclusion

Au sein des patients ayant un cancer de la prostate métastatique hormonosensible, la population métastatique métachrone présente un pronostic favorable par rapport aux patients MS. Les classifications actuellement utilisées pour stratifier les patients dans les essais cliniques et validées chez les patients MS, n'ont pas montré de valeur pronostique importante dans la population MMHS. Les patients MMHS et de haut risque selon LATITUDE ont tout de même présenté une survie globale médiane plus courte que les patients de bas risque mais le nombre très faible de patients de haut risque limite l'interprétation de ce résultat.

Deux facteurs principaux semblent ainsi limiter l'utilisation des classifications pronostiques de GLASS, LATITUDE et CHARTED dans la population MMHS : l'utilisation importante de la TEP et les caractéristiques cliniques favorables conduisent



à des effectifs très restreints dans les groupes de mauvais pronostiques, de haut volume et de haut risque. La différence entre les facteurs de risques de décès spécifiques à chacune des deux populations confirme cette inadéquation. Si la charge métastatique est un facteur pronostic indépendant dans la population MS, le pronostic des MMHS semble davantage lié à leur prise en charge lors de leur maladie localisée. La création d'une classification pronostique spécifique à la population MMHS et intégrant les données du TEP choline semble ainsi nécessaire dans une étude dédiée, collectant en détail l'historique de la prise en charge des patients MMHS.

# Conclusion générale et perspectives

Plusieurs problématiques ont été soulevées au cours de ce travail concernant l'évaluation des patients présentant un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

Parmi eux, le sous-groupe MMHS semble particulièrement sous-évalué. Le manque de données concerne à la fois les marqueurs épidémiologiques (incidence prévalence), les caractéristiques cliniques, les facteurs pronostiques spécifiques et l'intérêt des nouveaux traitements limitant à l'heure actuelle les options thérapeutiques dans ce sous-groupe.

En colligeant les données des essais cliniques évaluant les thérapies systémiques, on constate en effet une faible représentation des patients MMHS avec des critères variables quant à l'exposition préalable à la Sad et une stratification basée sur des critères pronostiques validés uniquement la population MS.

La réalisation d'une étude en "vie réelle" a permis de s'affranchir de la sélection des patients inclus dans les essais cliniques afin de définir les caractéristiques clinico-biologiques des patients MMHS et de les comparer à celles des patients MS.

Cette étude pilote nationale a tout d'abord permis de valider l'utilisation de la RCP qualifiée alors de "sentinelle" comme une source d'informations fiables et représentatives des pratiques françaises. Du premier janvier 2018 au 30 novembre 2018, 780 patients ont été diagnostiqués avec un CaPm. La moitié de ces patients étaient MS, un quart était MMHS et le quart restant MMRC.

Les caractéristiques des patients MMHS au moment du diagnostic de la métastase apparaissent très différents par rapport aux patients MS. Ils étaient moins symptomatiques et présentaient un stade clinique, un score ISUP et un PSA plus faible que les patients MS. Ils avaient également une charge métastatique osseuse plus faible et moins de métastases viscérales. Les métastases avaient été révélées par une TEP chez 50,5% des patients MMHS. Les traitements reçus au diagnostic étaient en accord avec les recommandations de 2018.

Ce travail confirme que le caractère métastatique métachrone est un facteur de bon pronostic et que la transposition des classifications pronostiques dans ce sous-groupe n'est pas adaptée. Cela semble dû à la fois au manque de résultat du bilan

conventionnel et aux caractéristiques clinico biologiques favorables conduisant à une répartition quasi exclusive des patients dans les groupes de bon pronostic, de bas volume et de bas risque. Les critères constituant ces classifications ont confirmé leur caractère pronostique dans la population MS mais le risque de décès dans la population MMHS était significativement associé à la réalisation d'une radiothérapie prostatique au stade de la maladie localisée.

Il existe donc un réel besoin de créer une classification de risque spécifique à la population MMHS afin de mieux stratifier ce sous groupe dans les essais cliniques.

Dans ce sens, une demande est en cours auprès de la CNIL afin d'évaluer les possibilités de chaînage des patients inclus dans cette étude aux données du SNDS. Cela permettrait d'évaluer les éventuels changements thérapeutiques réalisés au cours de la prise en charge afin de caractériser les populations MMHS et MS en termes de PFS2. L'accès à l'historique détaillé de la prise en charge au stade localisé des patients MMHS permettrait de valider les résultats de cette étude et de proposer un classification pronostique spécifique à cette population.

Toulouse, mercredi 24 août 2022



Professeur Michel SOULIE  
Coordonnateur  
Département d'Urologie-  
Andrologie Transplantation Rénale  
Hôpital Rangueil - CHU de

Vu et permis d'imprimer  
Par délégation, la Vice-Doyenne de la Faculté de Santé  
Directrice du Département Médecine Maternité Paramédical

Professeure Odile RAUZY



# Bibliographie

1. Institut national du cancer, Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019;
2. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. Le cancer de la prostate, évolution de l'incidence et de la mortalité en France entre 1980 et 2011. *Prog En Urol.* juill 2015;25(9):536-42.
3. Seisen T, Rouprêt M, Faix A, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Prog En Urol.* juin 2012;22:S2-6.
4. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol.* août 2016;70(2):301-11.
5. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate.* 1981;2(1):35-49.
6. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am.* mars 2018;56(2):197-209.
7. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol.* juill 2016;13(7):379-86.
8. Cornu JN, Cussenot O. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. *EMC - Urol.* janv 2011;4(2):1-10.
9. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2021;7(1):9.
10. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. :50.
11. Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, Ally A, Amin S, Andry CD, et al. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell.* nov 2015;163(4):1011-25.
12. Huggins C, Hodges CV. Studies on Prostatic Cancer: I. The Effect of Castration, Of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *CA Cancer J Clin.* 1 juill 1972;22(4):232-40.
13. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2020;30(12S):S136-251.
14. Tamada S, Iguchi T, Kato M, Asakawa J, Kita K, Yasuda S, et al. Time to progression to castration-resistant prostate cancer after commencing combined androgen blockade for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Oncotarget.* 11 déc 2018;9(97):36966-74.
15. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol.* juin 2015;4(3):365-80.
16. Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindall DJ. Splicing of a Novel *Androgen Receptor* Exon Generates a Constitutively Active Androgen Receptor that Mediates Prostate Cancer Therapy Resistance. *Cancer Res.* 1 juill 2008;68(13):5469-77.
17. Jamaspishvili T, Berman DM, Ross AE, Scher HI, De Marzo AM, Squire JA, et al. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* avr 2018;15(4):222-34.
18. Xin L, Teitell MA, Lawson DA, Kwon A, Mellinghoff IK, Witte ON. Progression of prostate cancer by synergy of AKT with genotropic and nongenotropic actions of the androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 16 mai 2006;103(20):7789-94.
19. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 4 août 2016;375(5):443-53.
20. Koochekpour S, Buckles E, Shourideh M, Hu S, Chandra D, Zabaleta J, et al. Androgen receptor mutations and polymorphisms in African American prostate cancer. *Int J Biol*

- Sci. 2014;10(6):643-51.
21. Sarma AV, Dunn RL, Lange LA, Ray A, Wang Y, Lange EM, et al. Genetic polymorphisms in CYP17, CYP3A4, CYP19A1, SRD5A2, IGF-1, and IGFBP-3 and prostate cancer risk in African-American men: the Flint Men's Health Study. *The Prostate*. 15 févr 2008;68(3):296-305.
  22. de Bono JS, Guo C, Gurel B, De Marzo AM, Sfanos KS, Mani RS, et al. Prostate carcinogenesis: inflammatory storms. *Nat Rev Cancer*. août 2020;20(8):455-69.
  23. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. janv 2019;20(1):100-9.
  24. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 10 mai 2018;378(19):1767-77.
  25. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. avr 2019;75(4):570-8.
  26. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. août 2020;44(8):e87-99.
  27. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. juill 2016;70(1):106-19.
  28. Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. oct 2017;7(10):a030411.
  29. Tosoian JJ, Alam R, Ball MW, Carter HB, Epstein JI. Managing high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and atypical glands on prostate biopsy. *Nat Rev Urol*. janv 2018;15(1):55-66.
  30. Knipper S, Preisser F, Mazzone E, Mistretta FA, Tian Z, Briganti A, et al. Contemporary Comparison of Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Prostate Ductal Carcinoma and Acinar Adenocarcinoma: A Population-Based Study. *Clin Genitourin Cancer*. juin 2019;17(3):231-237.e2.
  31. Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, Bareja R, Sigouros M, Molina A, et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2019;121:7-18.
  32. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. mars 1966;50(3):125-8.
  33. Choy B, Pearce SM, Anderson BB, Shalhav AL, Zagaja G, Eggener SE, et al. Prognostic Significance of Percentage and Architectural Types of Contemporary Gleason Pattern 4 Prostate Cancer in Radical Prostatectomy. *Am J Surg Pathol*. oct 2016;40(10):1400-6.
  34. Montironi R, Cimadamore A, Gasparrini S, Mazzucchelli R, Santoni M, Massari F, et al. Prostate cancer with cribriform morphology: diagnosis, aggressiveness, molecular pathology and possible relationships with intraductal carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 3 juill 2018;18(7):685-93.
  35. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. mars 2016;69(3):428-35.
  36. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or

- interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 16 sept 1998;280(11):969-74.
37. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic Validation of the D'Amico Risk Group Classification for Predicting Survival Following Radical Prostatectomy. *J Urol*. avr 2008;179(4):1354-61.
  38. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A New Risk Classification System for Therapeutic Decision Making with Intermediate-risk Prostate Cancer Patients Undergoing Dose-escalated External-beam Radiation Therapy. *Eur Urol*. déc 2013;64(6):895-902.
  39. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2 févr 2021;19(2):134-43.
  40. Roumiguie M, Lesourd M, Zgheib J, Tollon C, Salin A, Alméras C, et al. Improvement of the intermediate risk prostate cancer sub-classification by integrating MRI and fusion biopsy features. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. janv 2020;S1078143919305058.
  41. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 20 oct 2015;33(30):3379-85.
  42. Ploussard G, Beauval JB, Lesourd M, Manceau C, Almeras C, Aziza R, et al. Active surveillance eligibility of MRI-positive patients with grade group 2 prostate cancer: a pathological study. *World J Urol [Internet]*. 14 oct 2019 [cité 12 mai 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00345-019-02973-7>
  43. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 20 janv 2015;33(3):272-7.
  44. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol*. 1 mars 2012;61(3):480-7.
  45. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol*. mars 2019;75(3):506-14.
  46. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet Lond Engl*. 31 oct 2020;396(10260):1422-31.
  47. Latorzeff I, Guerif S, Fraisse J, Meyer E, Supiot S, Lagneau E, et al. Late Toxicity and Quality of Life from GETUG-AFU 22 Study: A Multicenter Randomized Phase II Trial Comparing Radiotherapy +/- 6 Months of Degarelix as a Salvage Treatment for Patients with Detectable PSA after Radical Prostatectomy. *Int J Radiat Oncol*. sept 2019;105(1):S134.
  48. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. févr 2021;79(2):243-62.
  49. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland Ablation of Localized Prostate Cancer with High-intensity Focused Ultrasound: Oncologic Outcomes and Morbidity in 1002 Patients. *Eur Urol*. mai 2014;65(5):907-14.
  50. Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, Reddy B, Coles B, Dahm P. Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 mai

2018;5:CD005010.

51. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange JL, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol.* déc 2019;20(12):1740-9.
52. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2 févr 2017;376(5):417-28.
53. van den Bergh RCN, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WKM, Stewart F, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol.* mai 2016;69(5):802-20.
54. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 26 mars 2020 [cité 19 avr 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2763312>
55. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 10 févr 2018;36(5):446-53.
56. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol.* 1 mars 2016;2(3):348.
57. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* mars 2019;75(3):410-8.
58. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 10 sept 2020;383(11):1040-9.
59. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 28 juin 2018;378(26):2465-74.
60. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* janv 2021;79(1):150-8.
61. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 28 mai 2020;382(22):2091-102.
62. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 10 déc 2020;383(24):2345-57.
63. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the « Docetaxel Era »: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* juin 2015;67(6):1028-38.
64. Thurin NH, Rouyer M, Gross-Goupil M, Rebillard X, Soulié M, Haaser T, et al. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiol.* déc 2020;69:101833.
65. Delahunt B, Murray JD, Steigler A, Atkinson C, Christie D, Duchesne G, et al. Perineural

- invasion by prostate adenocarcinoma in needle biopsies predicts bone metastasis: Ten year data from the TROG 03.04 RADAR Trial. *Histopathology*. août 2020;77(2):284-92.
66. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, Rider JR, Gerke TA, Finn S, et al. Perineural Invasion and Risk of Lethal Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 mai 2017;26(5):719-26.
  67. Santoni M, Piva F, Scarpelli M, Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, et al. The origin of prostate metastases: emerging insights. *Cancer Metastasis Rev*. déc 2015;34(4):765-73.
  68. Lorenc T, Klimczyk K, Michalczywska I, Słomka M, Kubiak-Tomaszewska G, Olejarz W. Exosomes in Prostate Cancer Diagnosis, Prognosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 19 mars 2020;21(6):2118.
  69. Akoto T, Saini S. Role of Exosomes in Prostate Cancer Metastasis. *Int J Mol Sci*. 29 mars 2021;22(7):3528.
  70. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JMC, Papaemmanuil E, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*. 16 avr 2015;520(7547):353-7.
  71. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis: Sites of Metastases in PCa Patients. *The Prostate*. févr 2014;74(2):210-6.
  72. Cattrini C, Soldato D, Rubagotti A, Zinoli L, Zanardi E, Barboro P, et al. Epidemiological Characteristics and Survival in Patients with De Novo Metastatic Prostate Cancer. *Cancers*. oct 2020;12(10):2855.
  73. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*. déc 2019;20(12):1730-9.
  74. Helgstrand JT, Røder MA, Klemann N, Toft BG, Lichtensztajn DY, Brooks JD, et al. Trends in incidence and 5-year mortality in men with newly diagnosed, metastatic prostate cancer-A population-based analysis of 2 national cohorts: Incidence & Mortality in de Novo M+ PCa. *Cancer*. 15 juill 2018;124(14):2931-8.
  75. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol*. janv 2017;14(1):15-25.
  76. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*. janv 2003;169(1):164-9.
  77. Cj S, Yh C, M C, G L, Df J, M E, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 20 août 2015 [cité 19 sept 2021];373(8). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244877/>
  78. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 27 juill 2017;377(4):352-60.
  79. Kawahara T, Yoneyama S, Ohno Y, Iizuka J, Hashimoto Y, Tsumura H, et al. Prognostic Value of the LATITUDE and CHAARTED Risk Criteria for Predicting the Survival of Men with Bone Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade Therapy: Real-World Data from a Japanese Multi-Institutional Study. *BioMed Res Int*. 2020;2020:7804932.
  80. Finianos A, Gupta K, Clark B, Simmens SJ, Aragon-Ching JB. Characterization of Differences Between Prostate Cancer Patients Presenting With De Novo Versus Primary Progressive Metastatic Disease. *Clin Genitourin Cancer*. févr 2018;16(1):85-9.
  81. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *The Prostate*. sept 2018;78(12):889-95.



82. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, 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.* févr 2013;14(2):149-58.
83. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, 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.* août 2016;70(2):256-62.
84. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 10 avr 2018;36(11):1080-7.
85. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, 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. *Lancet Lond Engl.* 19 mars 2016;387(10024):1163-77.
86. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, 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.* déc 2019;30(12):1992-2003.
87. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 11 juill 2019;381(2):121-31.
88. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Overall Survival of Men with Metachronous Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Enzalutamide and Androgen Deprivation Therapy. *Eur Urol.* sept 2021;80(3):275-9.
89. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 4 juill 2019;381(1):13-24.
90. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2021;39(20):2294-303.
91. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2019;37(32):2974-86.
92. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2022;40(15):1616-22.
93. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 24 mars 2022;386(12):1132-42.
94. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 27 juill 2017;377(4):338-51.
95. James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer.* 2022;151(3):422-34.
96. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, 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 randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2019;20(5):686-700.
97. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Lond Engl.* 30 avr 2022;399(10336):1695-707.
  98. Spandonaro F, D'Angela D, Polistena B, Bruzzi P, Iacovelli R, Luccarini I, et al. Prevalence of Prostate Cancer at Different Clinical Stages in Italy: Estimated Burden of Disease Based on a Modelling Study. *Biology.* 10 mars 2021;10(3):210.
  99. Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, et al. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* avr 2018;36(4):158.e13-158.e20.
  100. Davis ID, Martin AJ, Zielinski RR, Thomson A, Tan TH, Sandhu S, et al. Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *J Clin Oncol.* 10 juin 2022;40(17\_suppl):LBA5004-LBA5004.
  101. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad A, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Villers 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 (M0 at diagnosis) or de novo mHSPC (M1 at diagnosis): Post hoc analysis of the phase 3 ARCHES trial. *J Clin Oncol.* 20 févr 2022;40(6\_suppl):115-115.
  102. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 janv 26, 2016.
  103. Gandaglia G, Bray F, Cooperberg MR, Karnes RJ, Leveridge MJ, Moretti K, et al. Prostate Cancer Registries: Current Status and Future Directions. *Eur Urol.* juin 2016;69(6):998-1012.
  104. Meyer VM, Benjamens S, Moumni ME, Lange JFM, Pol RA. Global Overview of Response Rates in Patient and Health Care Professional Surveys in Surgery: A Systematic Review. *Ann Surg.* 15 sept 2020;
  105. Aggarwal A, Nossiter J, Cathcart P, van der Meulen J, Rashbass J, Clarke N, et al. Organisation of Prostate Cancer Services in the English National Health Service. *Clin Oncol.* août 2016;28(8):482-9.
  106. General Practice Data for Planning and Research (GPDPR) [Internet]. NHS Digital. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/data-collections-and-data-sets/data-collections/general-practice-data-for-planning-and-research>
  107. Shiota M, Terada N, Kitamura H, Kojima T, Saito T, Yokomizo A, et al. Novel metastatic burden-stratified risk model in de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cancer Sci.* sept 2021;112(9):3616-26.
  108. Graziani T, Ceci F, Castellucci P, Polverari G, Lima GM, Lodi F, et al. 11C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2016;43(11):1971-9.
  109. Niziers V, Boissier R, Borchellini D, Deville JL, Khoury C, Durand M, et al. « Real-world » evaluation of 18F-Choline PET/CT practices in prostate cancer patients and impact on changes in therapeutic strategy. *Urol Oncol.* janv 2020;38(1):2.e1-2.e9.
  110. Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2016;27 Suppl 1:S95-143.
  111. Mosillo C, Iacovelli R, Ciccarese C, Fantinel E, Bimbatti D, Brunelli M, et al. De

- novo metastatic castration sensitive prostate cancer: State of art and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* nov 2018;70:67-74.
112. Parikh NR, Huiza C, Patel JS, Tsai S, Kalpage N, Thein M, et al. Systemic and tumor-directed therapy for oligometastatic prostate cancer: study protocol for a phase II trial for veterans with de novo oligometastatic disease. *BMC Cancer.* 1 avr 2019;19(1):291.
  113. Canadian Cancer Trials Group. A Randomized Phase III Trial of Local Ablative Therapy For Hormone Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer [PLATON] [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 févr [cité 25 août 2022]. Report No.: NCT03784755. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03784755>
  114. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Multi-arm Multi-modality Therapy for Very High Risk Localized and Low Volume Metastatic Prostatic Adenocarcinoma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 juin [cité 25 août 2022]. Report No.: NCT03436654. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03436654>
  115. Francolini G, Detti B, Di Cataldo V, Garlatti P, Aquilano M, Allegra A, et al. Study protocol and preliminary results from a mono-centric cohort within a trial testing stereotactic body radiotherapy and abiraterone (ARTO-NCT03449719). *Radiol Med (Torino).* août 2022;127(8):912-8.
  116. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute Prostate-Specific Antigen Value After Androgen Deprivation Is a Strong Independent Predictor of Survival in New Metastatic Prostate Cancer: Data From Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 20 août 2006;24(24):3984-90.
  117. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA, et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 10 avr 2018;36(11):1088-95.
  118. Joly F, Oudard S, Fizazi K, Tubach F, Jove J, Lacueille C, et al. Quality of Life and Pain During Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Cabazitaxel In Routine Clinical Practice. *Clin Genitourin Cancer.* oct 2020;18(5):e510-6.
  119. Axcrone K, Aaltomaa S, da Silva CM, Özen H, Damber JE, Tankó LB, et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide: *ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER.* *BJU Int.* déc 2012;110(11):1721-8.
  120. Gil T, Aoun F, Cabri P, Maisonobe P, van Velthoven R. A prospective, observational grouped analysis to evaluate the effect of triptorelin on lower urinary tract symptoms in patients with advanced prostate cancer. *Ther Adv Urol.* juin 2015;7(3):116-24.
  121. Wang N, Ye Y, Deng M, Zhao D, Jiang L, Chen D, et al. Prostate cryoablation combined with androgen deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: a propensity score-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* sept 2021;24(3):837-44.
  122. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet.* déc 2018;392(10162):2353-66.
  123. Huben RP, Murphy GP. A comparison of diethylstilbestrol or orchiectomy with buserelin and with methotrexate plus diethylstilbestrol or orchiectomy in newly diagnosed patients with clinical stage D2 cancer of the prostate. *Cancer.* 1 nov 1988;62(9):1881-7.
  124. Bajicot AS, Roumiguié M, Rébillard X, Descotes JL, Duguet C, Leuret T, et al. [De novo or secondary metastatic prostate cancer management in France: Observational study from « sentinel multidisciplinary meeting » of the French Association of Urology]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* 1 juill 2022;S1166-7087(22)00127-0.

125. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol.* août 2015;68(2):196-204.
126. Gater A, Abetz-Webb L, Battersby C, Parasuraman B, McIntosh S, Nathan F, et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes.* 12 oct 2011;9:88.
127. Iacovelli R, Ciccarese C, Caffo O, De Giorgi U, Tucci M, Mosillo C, et al. The prognostic value of pain in castration-sensitive prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* déc 2020;23(4):654-60.
128. Mori K, Janisch F, Parizi MK, Mostafaei H, Lysenko I, Enikeev DV, et al. Prognostic value of alkaline phosphatase in hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* févr 2020;25(2):247-57.
129. Li F, Xiang H, Pang Z, Chen Z, Dai J, Chen S, et al. Association between lactate dehydrogenase levels and oncologic outcomes in metastatic prostate cancer: A meta-analysis. *Cancer Med.* oct 2020;9(19):7341-51.
130. Farolfi A, Hadaschik B, Hamdy FC, Herrmann K, Hofman MS, Murphy DG, et al. Positron Emission Tomography and Whole-body Magnetic Resonance Imaging for Metastasis-directed Therapy in Hormone-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer After Primary Radical Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* oct 2021;4(5):714-30.
131. Miller ET, Chamie K, Kwan L, Lewis MS, Knudsen BS, Garraway IP. Impact of treatment on progression to castration-resistance, metastases, and death in men with localized high-grade prostate cancer. *Cancer Med.* janv 2017;6(1):163-72.
132. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol.* mars 2020;77(3):320-30.
133. Shiota M, Yokomizo A, Naito S. Pro-survival and anti-apoptotic properties of androgen receptor signaling by oxidative stress promote treatment resistance in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* déc 2012;19(6):R243-253.
134. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, Pisansky TM, Bolla M, Neven A, et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol.* févr 2022;23(2):304-16.

# Annexes

**CNIL**  
Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
T. 01 53 73 23 32 - F. 01 53 73 23 30  
www.cnil.fr

REÇU

**DECLARATION NORMALE**

**Numero de déclaration**  
**2126349 v 0**  
du 01 décembre 2017

Monsieur PR SOULIE MICHEL  
ASSOCIATION FRANCAISE UROLOGIE  
MAISON DE L'UROLOGIE  
75017 PARIS

**A LIRE IMPERATIVEMENT**  
Le déclarant de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement de données à caractère personnel.  
La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 (modifiée en 2004). Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :  
1) La définition et le respect de la finalité du traitement.  
2) Le traitement des données traitées.  
3) La conservation pendant une durée limitée des données.  
4) La sécurité et la confidentialité des données.  
5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.  
Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « Informatique et Libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr

**Organisme déclarant**

<b>Nom :</b> ASSOCIATION FRANCAISE UROLOGIE	<b>N° SIREN ou SIRET :</b> 784663619 00046
<b>Service :</b> PR SOULIE MICHEL/DR XAVIER REBILLARD/ DATA MANAGER CANNELLE DUGUET	<b>Code NAF ou APE :</b> 7220Z
<b>Adresse :</b> MAISON DE L'UROLOGIE	<b>Tél :</b> 0679056363
<b>Code postal :</b> 75017	<b>Fax :</b>
<b>Ville :</b> PARIS	

**Traitement déclaré**

**Finalité :** DENOMBREMENT ET ETUDE DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGIQUE DE SITUATION DE SOINS COMPLEXES ET MODALITES DE LEUR PRISE EN CHARGE EN ONCO UROLOGIE LORS DE REUNIONS PLURIDISCIPLINAIRES.

Fait à Paris, le 01 décembre 2017  
Par délégation de la commission

  
Isabelle FALQUE PIERROTIN  
Présidente

Annexe 1. Autorisation de la CNIL

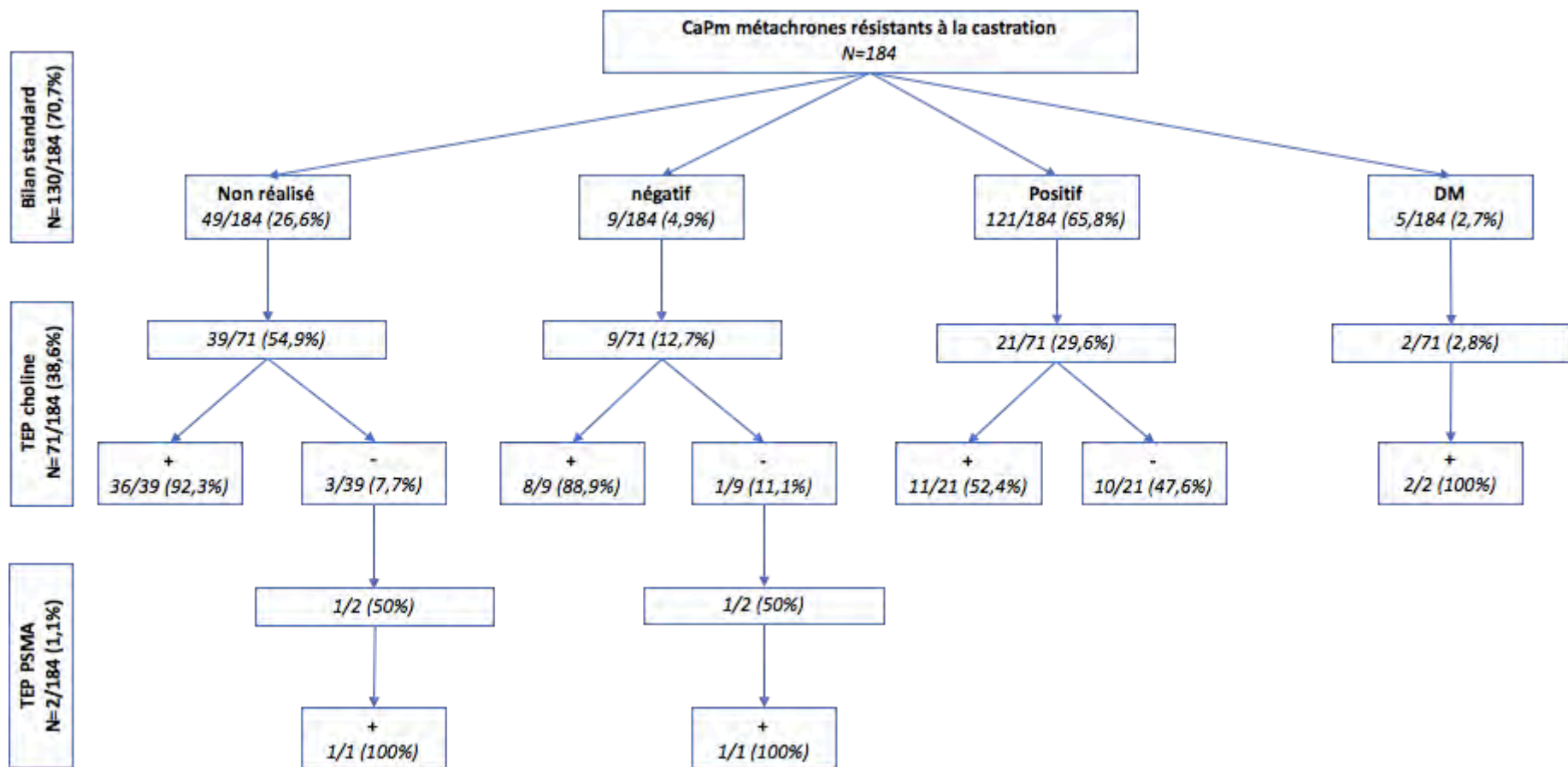
Centres RCP sentinelles	Coordinateurs
CHU Poitiers	Dr. Thomas Charles
CH Départemental Vendée, La Roche-sur-Yon	Dr. Nicolas Gaschignard
CHU Pointe-à-Pitre	Dr Laurent Brureau Dr Cédric Sénéchal
CHU Dijon	Pr. Luc Cormier Dr. Eric Mourey
CHU Lyon Sud	Pr Alain Ruffion Dr. Hugo Brouzes
Hôpital Foch	Pr. Thierry Lebret Pr. Yann Neuzillet
Réseau d'Oncologie du Nord-Ouest Francilien (ONOF)	Dr Patrick Coloby
Fédération Inter-Hospitalière Saint-Denis	Dr Emmanuel Van Glabeke
Institut Bergonié, Bordeaux	Dr Guilhem Roubaud
CHU Lille	Pr Arnauld Villers Dr. Jonathan Olivier
CHU Tours	Pr Franck Bruyère Dr. Marie Chaumel
CHU Reims	Pr Stéphane Larré Dr. Ricky Tambwe Kayombo
Clinique des cèdres, Brive	Dr Sylvain Ducrocq
Polyclinique de Gentilly, Nancy	Dr. Olivier Gaucher
Urogard, Nimes	Dr Christophe Avances

RCP OncAuvergne	Dr Laurent Guy
Polyclinique de Nantes Atlantis	Dr Eric Potiron
CH Annecy	Dr Arnoux Valentin Dr Skowron Olivier
Hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne, Toulon	Dr Pierre-Henri Savoie
Clinique cap d'or, Seyne-sur-mer	Dr. Jean Luc Vaillant
CHU Nancy	Pr Pascal Eschwege
CH Simone Veil, Beauvais	Dr Hanifa Ammarguellat Dr Ahmed Beghdous Dr Thomas François
CH Saint Joseph-Saint Luc, Lyon	Dr Jean-Philippe Fendler Dr. Arfi Nicolas
RCP OncArmor Saint-Brieuc, Guingamp, Lannion	Dr Luc Corbel
RCP départementale de l'Ain	Dr Sylvain Forest Dr Hubert Orfeuvre
Clinique Beau Soleil, Montpellier	Dr. Xavier Rebillard Dr. Edouard Fortier
CHU Angers	Dr Souhil Lebdaï Dr. Ulysse Frantz
Hôpitaux du Léman, Thonon-les-bains	Dr. Hicham Elkentaoui Dr. Jean-Luc Landry
CHU Conception, Marseille	Pr Eric Lechevallier
CHU Rouen	Pr Christian Pfister Dr. Francois-Xavier Nouhaud Dr. Hugo Dupuis

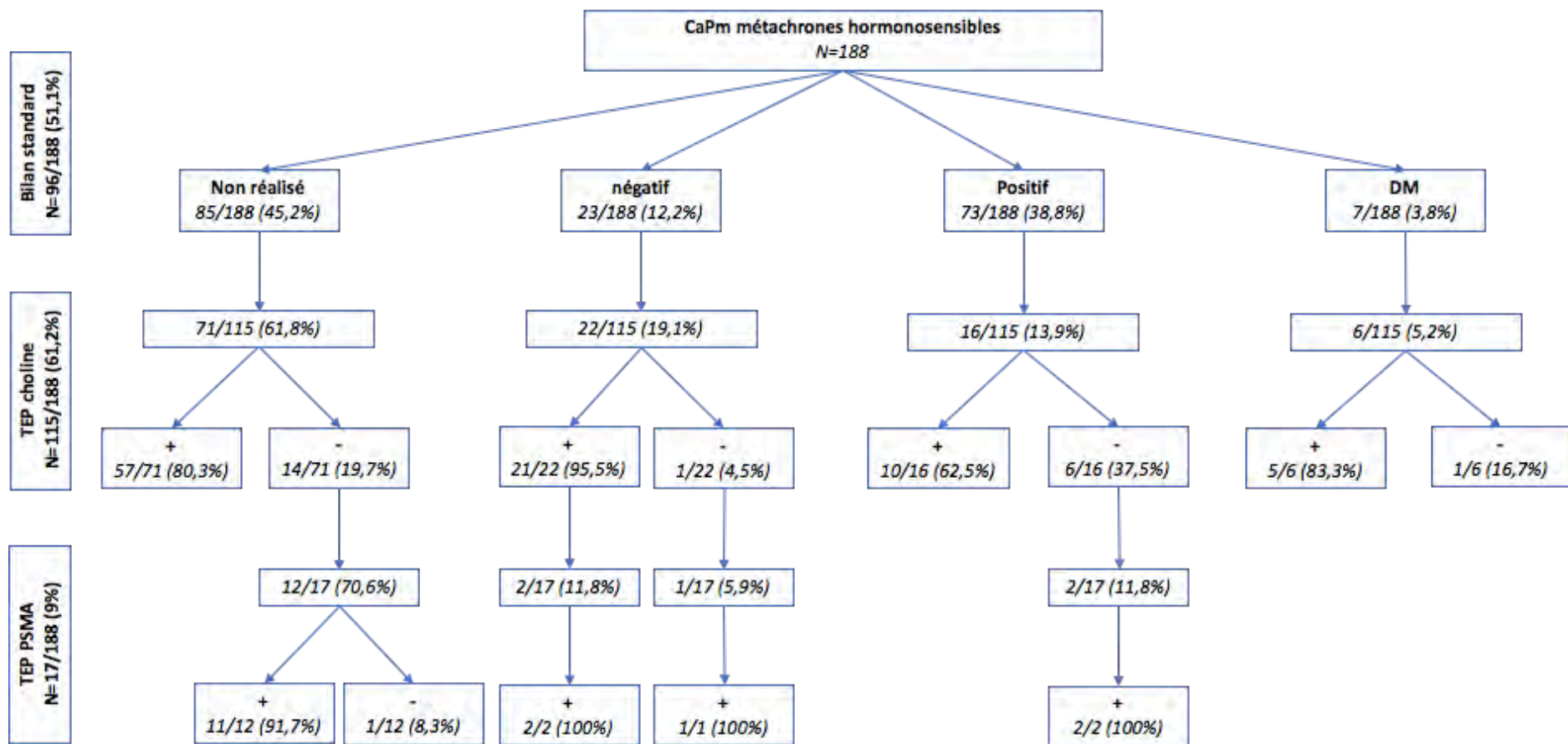
Hôpital Bégin, Paris	Dr. François-Régis Desfemmes Pr Xavier Durand
Clinique saint Antoine, Nice	Dr Kamel Lagha
CH Orléans	Dr Nicolas Brichtart Dr Dominique Delavierre
Clinique Médipôle, Cabastany	Dr. Nicolas Letang Dr Pierre Gimel
Clinique Saint-Faron, Mareuil-lès-Meaux	Dr François Jacob
Clinique de la Sauvegarde, Lyon	Dr Emmanuel Deligne
CHU Grenoble	Pr Jean-Luc Descotes
Hôpital privé de Provence	Dr David Barriol
CHU Toulouse / Institut Universitaire du Cancer de Toulouse	Pr. Michel Soulié

Annexe 2. Coordinateurs des centres "RCP sentinelles"





Annexe 3. Conditions de réalisation d'un bilan tomographique en fonction du résultat du bilan standard chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique métachrone résistant à la castration. (Bilan standard : scintigraphie osseuse et/ou TDM TAP; + : détection d'une métastase ; - : pas de détection de métastase)



Annexe 4. Conditions de réalisation d'un bilan tomographique en fonction du résultat du bilan standard chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique métachrone hormonosensible. (Bilan standard : scintigraphie osseuse et/ou TDM TAP; + : détection d'une métastase ; - : pas de détection de métastase

Annexe 5. Etude de survie des patients MMRC

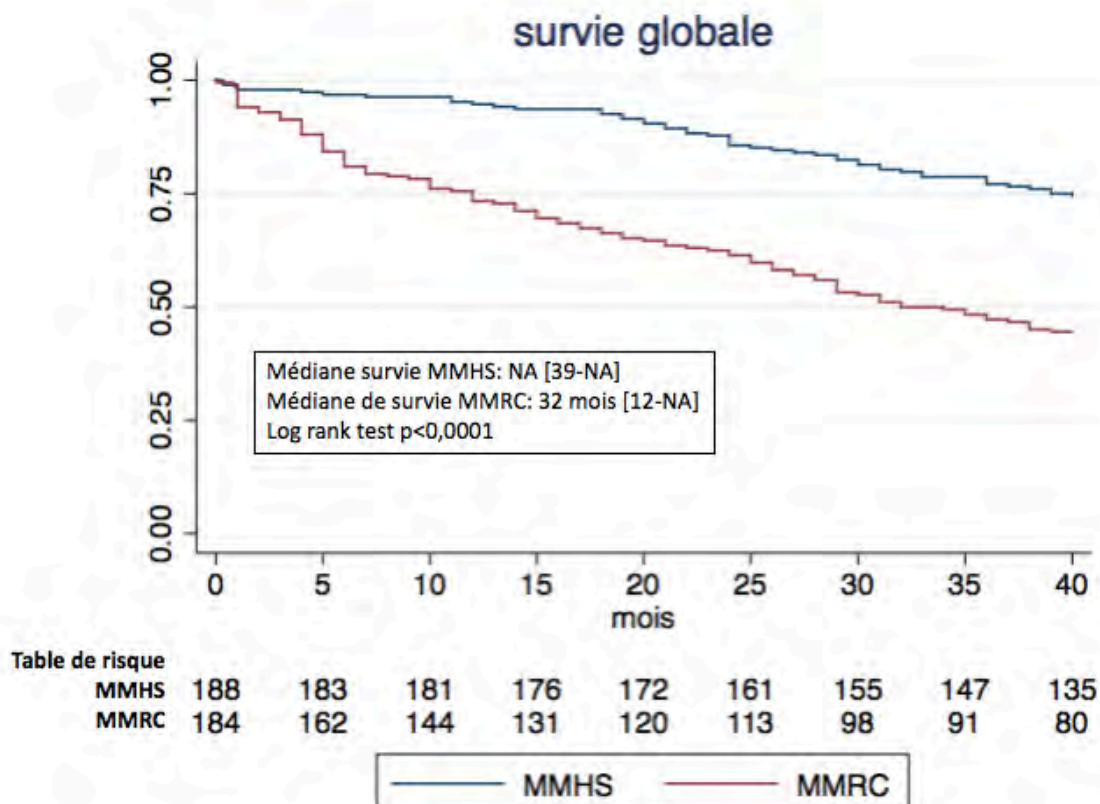


Figure 1. Comparaison de la survie globale des patients MMHS et MMRC

<b>MMRC (n=184)</b>			
Facteurs	HR	<i>p</i>	Intervalle de confiance 95%
PS $\geq 1$	2,7	$<0,001^{**}$	[1,76-4,24]
Stade (TR)	0,9	0,693	[0,68-1,29]
Age au diagnostic	1,1	$<0,001^{**}$	[1,03-1,08]
Délai maladie localisée - survenue de la métastase	1	0,074	[1-1,01]
Traitement de la maladie localisée	2,2	$0,006^{**}$	[1,24-3,81]
SBAU	0,6	0,163	[0,27-1,25]
Douleurs	1,5	0,172	[0,85-2,48]
PSA $\geq 65$ ng/ml	1,9	$0,004^{**}$	[1,22-2,89]
ISUP $\geq 7$	0,8	0,235	[0,51-1,18]

MMRC (n=184)			
Facteurs	HR	p	Intervalle de confiance 95%
Métastases osseuses ≥3	2,4	0,001**	[1,42-4,23]
Atteinte appendiculaire	1,2	0,522	[0,67-2,17]
Atteinte viscérale	1,13	0,674	[0,62-2,09]
Sad seule	0,83	0,413	[0,54-1,29]
HTNG	1,1	0,672	[0,73-1,65]
Chimiothérapie	1,0	0,747	[0,81-1,34]

Tableau 1. Recherche de facteurs de risque de décès dans la population MMRC. Analyse univariée (\*\* significatif, Sad: suppression androgénique; HTNG: hormonothérapie de nouvelle génération; PS: performance status; SBAU: symptômes du bas appareil urinaire; TR: toucher rectal)

MMRC (n=184)			
Facteurs	HR	p	Intervalle de confiance 95%
PS ≥1	1,4	0,496	[0,54-3,6]
Age au diagnostic	1,0	0,223	[0,97-1,12]
Traitement initial	1,1	0,804	[0,43-2,96]
≥3 métastases osseuses	3,3	0,017**	[1,24-8,63]
PSA ≥65 ng/ml	1,6	0,311	[1,24-8,63]

Tableau 2. Recherche de facteurs de risque de décès dans la population MMRC. Analyse multivariée (\*\* significatif, PS : performance status)

Évaluation des différences clinico-biologiques et pronostiques des patients présentant un cancer de la prostate métastatique synchrones ou métachrones hormonosensibles par une étude de vraie vie : les "RCP sentinelles"

---

RÉSUMÉ:

**Introduction:** Les patients ayant un cancer de la prostate (CaP) métastatique métachrone hormonosensible (MMHS) semblent avoir un meilleur pronostic que les patients métastatiques synchrones (MS) mais leurs caractéristiques clinico-biologiques sont mal connues. L'objectif était la mise en évidence des spécificités cliniques des populations MS et MMHS et les facteurs pronostiques des patients MMHS.

**Matériel et méthodes:** les patients ayant un diagnostic de CaP métastatique en 2018 ont été inclus dans une étude en vie réelle lors de la présentation de leur dossier en RCP qualifiée alors de "sentinelle". Une comparaison des patients MS et MMHS a été réalisée au diagnostic ainsi qu'une analyse de survie à 3 ans.

**Résultats:** 780 patients ont été inclus dont 408 patients MS, 188 MMHS et 184 MM résistants à la castration. Les patients MMHS étaient moins symptomatiques que les patients MS. Ils présentaient une charge métastatique osseuse plus faible et moins de métastases viscérales. Ils avaient une survie globale plus longue que les patients MS et le traitement initial lors de la maladie localisée était un facteur prédictif indépendant de décès dans cette population.

**Conclusion:** Les RCP sentinelles ont permis le recueil de données fiables autorisant la comparaison des patients MMHS et MS. Les patients MMHS présentaient une charge métastatique plus faible et les facteurs pronostiques dans cette population étaient différents de ceux utilisés pour stratifier les patients dans les essais cliniques.

---

TITLE: Evaluation of clinico-biological and prognostic differences in patients with de novo or recurrent hormone-sensitive prostate cancer through a "real world" study: the "Sentinel multidisciplinary team meeting"

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : Cancer de la prostate métastatique, métachrone, synchrones, facteur pronostique, épidémiologie, incidence

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Mathieu ROUMIGUIÉ