



Cancer de la prostate(CP) Theorie et Cas Clinique

D. Amokrane, K. Bouzid

Oncologie Medicale CPMC

COM 5 SAFRO

14-18 Novembre 2021

Cancer de la prostate

- **Incidence** . ↗ régulière ts stdes confondus.
- **1^{er} Kc de l'homme >50 ans**. De + en + frqt ds monde même ds pays en voie de développent aussi bien en incidencen qu'en mortalité
- **3eme Kc le + fréquemment diagnostique** après Kc colo-rectaux et bronchiques chez H
- Colon-rectum 452 14.9 25.2 26.1 Poumon 422 13.9 23.5 25 Prostate 379 12.5 21.1 22.1
- Devient un réel **problème de sante publique** touchant la population **masculine**

Depistage



- Dépistage ?? **Détection précoce**
- Dépistage cible des cas a risque (cas familiaux, hérédité ,ethnie ...) + Surveillance stricte
- Consultation Oncogénétique a la recherche de mutation BRCA 2/BRCA1
 - **Kc sein héréditaire ± Kc ovaire**
 - **Forme agressive cad M+ d'emblee , Grpe de grade élevé chez un sujet jeune 50aine**

Recommandations diagnostiques

- Symptomatologie urinaire non spécifique (3 situations latent infra clq RAS, Σomes urinaires ou Σmato osseuse, SP, cpl, M+...)
- Examen clinique comportant TR +++ (dg évoque devant tout nodule, lobe dur ou asymétrie)

Dosage sérique de PSA total (difficile donc autres outils densité vilosité, rapport I/t, PCA gène spécifique CaP. Son ARNm 100 x plus surexprimé dans Tm.P que tissu nl en cours)

- Biopsies prostatiques échoguidées:
 - Au moins 6 biopsies postérieures systématisées
 - +/- 2 à 4 dans partie antérieure si volume > 50cc
 - +/- 2 à 4 si anomalie clinique ou à l'imagerie intra ou peri-prostatique

Anatomo-pathologie





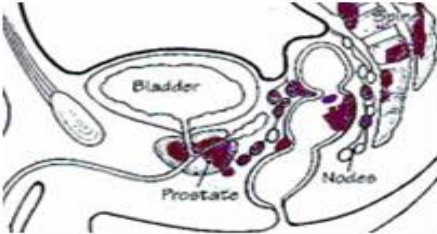
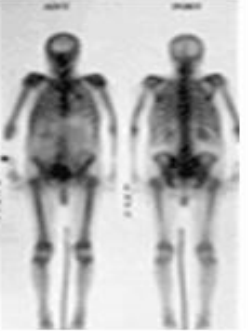
- ❑ - **85 % : Adénocarcinome** (forme cribriforme: grade 4)
 - 10 % : carcinomes NE , TNE purs (CPC)
 - 5 % : autres
- ❑ **Classification de Gleason** : histo-Pc basée sur ± aspects architecturaux de la tumeur.
- ❑ **Score de Gleason** : somme 2 grades + largement représentés (2 – 10).
 - Grade prédominant → énoncé en 1er
- ❑ **nouvelle classification groupe Score de Gleason modifié** (conférences de consensus de l'ISUP, en 2005 puis en 2014)
 - (groupe 1 SG 6 (3+3), groupe 2 SG 7 (3+4), Groupe 3 SG 7 (4+3,) Groupe 4 SG 8 : 4+4/ 5+3/ 3+5/ et groupe 5 SG 9, 10)

Recommandation du bilan d'extention



- **Imagerie par résonance magnétique (IRM)** pelvienne (extension locoregionale, capsule, ADP)
- Echographie rénale si stade clinique > T3
- Scintigraphie osseuse si PSA > 10ng/ml, présence de grade 4 (score \geq 7), douleurs osseuses
- **Tomodensitométrie abdomino- pelvienne voire TAP** (recherche gg, viscerale, LR...)
- **Curage ganglionnaire+++**
pts risques intermédiaire et élevé,

Classification TNM du CaP 2017

T1	T2	T3	T4
			
<p>T1 Clinically inapparent; tumor not palpable or visible by imaging</p> <p>T1a Incidental finding during transurethral resection of prostate; < 5% of tissue resected</p> <p>T1b Incidental finding during transurethral resection of prostate; > 5% of tissue resected</p> <p>T1c Tumor identified by needle biopsy (e.g. because of elevated PSA)</p>	<p>T2 Tumor confined within prostate (palpable or visible on TRUS)</p> <p>T2a Involves half of a lobe or less</p> <p>T2b Involves more than half of a lobe one lobe but not both lobes</p> <p>T2c Tumor involves both lobes</p>	<p>T3 Tumor extends through prostatic capsule, bladder neck or seminal capsule</p> <p>T3a Unilateral extracapsular extension</p> <p>T3b Bilateral extracapsular extension</p> <p>T3c Tumor invades seminal vesicle(s)</p>	<p>T4 The tumor has spread or attached to tissues next to the prostate (other than the seminal vesicles).</p> <p>T4a The tumor has spread to the neck of the bladder, the external sphincter (muscles that help control urination), or the rectum.</p> <p>T4b The tumor has spread to the floor and/or the wall of the pelvis.</p>
<p>N0-3</p> 	<p>M0-1</p> 	<p>N0 Cancer has not spread to any lymph nodes.</p> <p>N1 Cancer has spread to a single regional lymph node (inside the pelvis) and is not larger than 2 centimeters</p> <p>N2 Cancer has spread to one or more regional lymph nodes and is larger than 2 centimeters (3/4 inch), but not larger than 5 centimeters</p> <p>N3: Cancer has spread to a lymph node and is larger than 5 centimeters</p> <p>M0: The cancer has not metastasized (spread) beyond the regional lymph nodes</p> <p>M1: The cancer has metastasized to distant lymph nodes (outside of the pelvis), bones, or other distant organs such as lungs, liver, or brain</p>	

TRT du cancer localisé

base sur Classification de d'Amico (T, groupe ISUP, PSA)

- **Traitement chirurgical = Prostatectomie totale radicale (PR)**
- **Traitements physiques**
 - - Radiothérapie RTE (classique ou conformationnelle (65-70 GY voire 80GY IMRT)
 - - Curiethérapie interstitielle : **faible risque D'Amico** :
cT1c-cT2a , S G < 7 PSA < 10 ng/ml.
IRM prostatique: abs extension.
 - - Ultrasons focalisés de haute intensité : HIFU : Ablatherm*Nécrose de coagulation, cavitation, ↑ T° .
 - - Cryothérapie Destruction par congélation brutale et répétée
- **La surveillance active**



**TRT du cancer localement avancé et
métastatique
oligometastatique +**

Hormonothérapie (HT)



- **ANALOGUES LH-RH** (flure up)
Triptoréline , Gosérelina, Leuproréline, Busérelina)

- **Antagonistes LHRH**
degarelix abarelix sous forme injectable

- **ANTIANDROGÉNES**
Stéroïdiens (acétate de cyprotérone)
Non Stéroïdiens (Flutamida Nilutamida , Bicalutamida)

Indications HT



- **Patients M+**: même asymptomatiques

- **Patients N+**

- **Groupes de patients à Pc défavorable:**
(haut risque) de longue durée

Bilan avant HT



- L'évaluation du risque d'ostéopénie est impérative avant d'initier une HT, en utilisant un score établi par l'OMS, le score FRAX® (âge, BMI, ATCD P/F de fr.path, tabac, alcool, PR, prise CTC)
- La réalisation de ODM conseillée chez les patients de plus de 75 ans ou score FRAX+
- Bilan bio/03 mois (Glycémie, TG, cholestérol, HDL, LDL, SGOT/SGPT, BL..
- Activité physique , Ca vit D ...

Chimiothérapie



mCPHS
mCPHR

Chimiothérapie(CT)



□ Docetaxel dans m CPHS et 1ere ligne et 2eme ligne m CPHR

- CT de première ligne dans CaP métastatiques hormono- et chimio naïfs (mCPHS)

TRT standard dans CaP agressif , d'emblée M+, gros volume tumoral

chez patients dont l'état de santé est compatible avec l'usage de docétaxel

discuté RCP et decision partagée avec le patient +évaluation de balance risque/bénéfice)

- CT 1ere et 2eme ligne (TRT standard pour M+ résistant à la castration symptomatique :mCPRC)

Toutes les 3 semaines a 75mg/m²

Possible schéma plutôt tous les 15 jours ou hebd, pour les sujets âgés,

Evaluation geriatrique ++++ sujets ages , co-morbidites associees selon score 8

Maintien analogues LH-RH

□ Chimiothérapie 2^{ème} ligne dans m CPHR

- Cabazitaxel 25 mg/m²/03semaines avec 20 mg/m²

Hormonotherapie de nouvelle generation



- **Acetate Abiraterone**
 - mCPHS
- **Enzalutamide**
 - mCPHR
- **Apalutamide**
 - nmCPHR
- **Darolutamide**

Acetate abiraterone



- inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant le CYP17 de façon irréversible.
- Dans CPRCm {(1 000 mg/ jour PO) combinée à la prednisone (10 mg/jour)} devenu TRT standard : **résultats de l'étude COU-AA-301** montrant après docétaxel un bénéfice d'environ 4 mois de la **SG**. (HR = 0,65 (0,54-0,77), $p < 0,0001$).
- Avantage en SG en pré-docétaxel dans l'étude COU-AA-302. **double la survie sans progression** radiologique évaluée par revue indépendante (16,5 mois avec AA vs 8,3 mois dans le bras contrôle, HR = 0,53, IC 95 % : 0,45-0,62, $p < 0,001$).
- améliore contrôle des douleurs, QOL et retarde l'utilisation d'une chimiothérapie.
- Les effets secondaires principaux
HTA, OMI . cytolyse , hypokaliémie. Et enfin La prescription d'une CTC peut être émaillée de complications spécifiques.

Acetate abiraterone



- **1^{ère} ligne mCPHR peu ou asymptomatique**
- **2^{ème} ligne mCPHR post docetaxel**
- **mCPHS hormono et chimionaiifs (≥ 3 lesions os, SG8, Atteinte Viscerale)**

- Dose 1 000 mg/j en 1 prise unique à distance du repas+prednisone (10 mg/j) systématiquement
(prévenir les risques d'hyperminéralocorticisme)
- Les principaux AE
HTA, OMI, hypokaliémie, perturbations bilan hépatique
- une surveillance clinique et biologique rapprochée et cardiovasculaire/TA

Enzalutamide



- Enzalutamide inhibiteurs du RA de mécanisme d'action original. Fixé au RA, il empêche sa translocation et sa fixation à l'ADN. diminue recrutement des co-activateurs de la transcription. Affinité pour RA > AA (anti-androgènes) 1ere génération. I pas d'effet agoniste sur le RA.
- étude de phase III AFFIRM, **postdocétaxel** prolonge **SG** significative 4,8 mois : 13,6 mois (IC 95 % : 11,3-15,8 mois) pour le bras placebo vs 18,4 mois (IC 95 % : 17,3, Not yet reached [NYR]), (HR = 0,631, IC 95 % : 0,529 - 0,752, p < 0,0001).
- étude PREVAIL , réduit le risque de décès de 29 % (HR = 0,706, IC 95 % : 0,60-0,84, p < 0,0001) et prolonge significativement **SSPRx** (HR = 0,186, IC 95 % : 0,15-0,23, p < 0,0001).
- bénéfique est retrouvé dans tous les sous-groupes analysés.
- Enzalutamide retarde la mise en route d'une CT avec une médiane de temps de 17 mois (HR = 0,35, IC 95 % : 0,30 - 0,40, p < 0,0001).
- améliore le contrôle des douleurs, QOL.
- ES: l'asthénie et les risques de convulsion (0,6 %).

Enzalutamide



- **1^{ère} ligne CPHR peu ou asymptomatique**
- **2^{ème} ligne CPHR post docetaxel**
- **CPRC nm (ainsi que apalutamide)**

- Prescrit à la dose de 160 mg/j en une prise.
- Il peut être responsable d'asthénie et rarement de convulsions (0,6 %)
- Les antécédents épileptiques constituent une CI

Ciblage de l'os



- **Denosumab** est injecté par voie sous-cutanée 120mg /mensuelle
- **Zoledronate** perfusion lente 4mg/ml /mensuelle clarence creat
- Effets secondaires
- hypocalcémies, IR , Reaction pseudo-grippale (zoledronate)
- bilan dentaire initial (risque d'ostéonécrose de la mandibule)
- **Chloride de radium- 223** (Alpharadin) dans le CPRC avec métastases osseuses (ALSYMPCA)

Immunotherapie



- Sipuleucel- T: immunité c.aire active autologues obtenue /leucopherese
- indique RCPC peu ou pas symptomatique peu de M+, place CPHR M-
- Ipilimumab + Amélioration SG ds s/grpe CPHR faible Mie
- **Immuno en cours d'évaluation**

Conclusion sequence ???

- CaP localize TRT curateur CXrt/ou RT
 - CaP LA HT-RT
 - CaP M+ chimionatifs hormononaifs DXL vs A A, enzalut, apalutamide
 - CPRC nm : apalutamide, enzalu, darolutamide
 - CPHR m- m+ / sympt/non ou peu S/ viscerale/
 - Chimiotherapie 1ere ligne, 2eme ligne DXL , 2eme ligne CBZ
 - HT acetate abiraterone, Enzalutamide
 - 1ere ligne 2eme ligne , nmCPRC
 - Vaccin sipuleucel (mie faible Ipilimumab (pts bonPc).!!
 - Radium 223 mie osseuse
 - Inhibiteurs de poly-ADP-riboses polymérasés (PARP)
(Olaparib) {CPRCm, Anlies génomiques de réparation ADN
(mutation BRCA2, ATM...) dans 25 % des cas}
- RT prend place de + en + dans Mie M+m CX reste a definir
- HT -RT Mie oligoM+

Références



- Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. Fritz H. Schröder and al. N Engl J Med 2009;360:1320-8 NEJM. Org march 18, 2009
- Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. Gerald L. Andriole and PLCO Project Team. N Engl J Med 360;13 March 26, 2009 NEJM. Org march 18, 2009
- Registre d'Alger INSP 2000-2012 ,2016
- Progres en urologie 2010, 2013, 2016
- F. Roset , et al. Recommandations en uro-oncologie CCAFU 2016-2018 CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer
- Recommandations EAU, 2013-2014
- Vincent Ravery. Cancer de la prostate. Monographie en urologie édition 2003
- Kantoff .Ph.W, Caroll.R, D'Amico .AV et al. Prostate cancer. Principles and Practice. Lippincott W Williams and Wilkins 2002\

Références



- 1-Berroukche A, Bendahmane M, Kandouci BA: Association of diet with the risk of prostate cancer in Western Algeria. *Oncologie* 2012, 14:674–678.
- 2- Belkacémi Y, Boussem H, Turkan S, Tsoutsou PG, Geara F, Gligorov J: Fight against cancer around the Mediterranean area: "Many hands make light work!". *Crit Rev Oncol Hematol* 2012, 84(Suppl 1):e1–e5.
- 3- Hamdi-Cherif M, Sekfali N, Coleman MP: Incidence of cancer in the wilaya of Setif, Algeria. *Bull Cancer* 1991, 78:155–167.
- 4- Hamdi Cherif et al. *BMC Cancer* 2014, 14:637
- 5- Parkin DM: The evolution of the population-based cancer registry. *NatRev Cancer* 2006, 6:603–612.
- 7- Zanetti R, Tazi MA, Rosso S: New data tells us more about cancer incidence in North Africa. *Eur J Cancer* 2010, 46:462–466. *Cancer Incidence in Five Continents, Volume Volumes I to IX: IARC CancerBase No. 9* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 8- Hamdi Cherif M, Zaidi Z, Abdellouche D, Hamdi S, Lakhdari N, Djema Bendjazia A, Laouamri S, Mahnane A, Moussaoui H, Kadri L, Guerra D: Registre du cancer de Sétif (Algérie): incidence, tendance et survie, 1986–2005 / Cancer registry of Setif (Algeria): cancer incidence, trend and survival, 1986–2005. *J Afr Cancer* 2010, 2:245–258.
- Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-42. [62]
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-52.
-] Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007 ;52:29-37.
-] Sartor O, Oudard S, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel vs Docetaxel in Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Three-Arm Phase III Study (FIRSTANA). *Proc ASCO2016*. p. Abs 5006.
-] Kantoff P, Celestia S, Shore N, Roy Berger E, Small E, Penson D, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.



Cas Clinique

D.Amokrane, K.Bouzid

Oncologie medicale

Cas Clinique

SAFRO DEMS 17.11.2021



Cas clinique

- HA âgé de 66 ans ,HTA
- ATCD : HTA ,
- Consulte pour SBAU : dysurie , pollakiurie
- patient en bon EG
- TR : nodule de l'apex à droite .
- PSA total : 39 ng/ml 41 ng/ml confirmé à 2 reprises



Quelle est votre attitude?

- 1 - Surveillance avec traitement de L'HBP
- 2 - Demander un autre taux de PSA
- 3 - Demander une IRM pelvienne
- 4 - Biopsie prostatique
- 5 - Echographie abdomino-pelvienne

Imagerie avant biopsie

Echographie : n'a aucune place dans la détection du CaP guide les biopsie

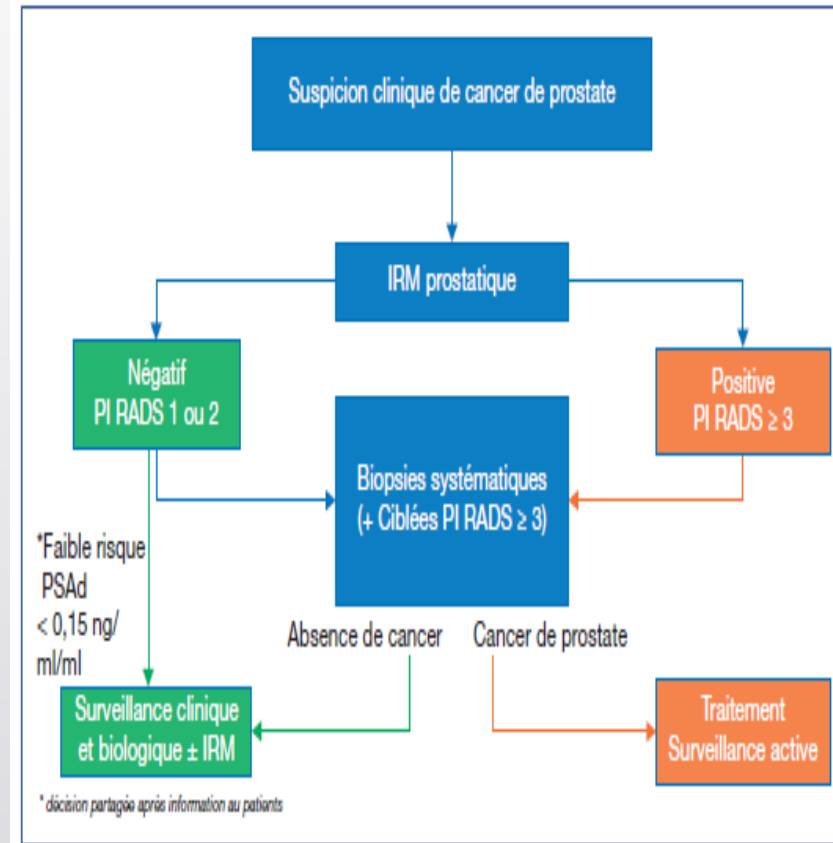
IRM : augmente l'identification de CaP et guide les biopsie prostatiques

Avant une première série de biopsies : les biopsies guidées par l'IRM augmentent le taux de détection des cancers cliniquement significatifs ISUP grade ≥ 2 . La différence avec les biopsies systématiques n'est pas significative mais reste cependant en faveur des biopsies guidées (grade fort).

En cas d'IRM positive, définie par un PI-RADS ≥ 3 , des biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques sont recommandées (grade fort).

En cas d'IRM normale, devant une suspicion de cancer, les biopsies systématiques restent indiquées. Cependant la possibilité de surseoir aux biopsies en fonction du niveau de risque (PSAd $< 0,15$) doit être discutée avec le patient (Grade faible).

Avant une deuxième série de biopsies : les biopsies guidées par l'IRM augmentent de façon significative le taux de détection des cancers cliniquement significatifs ISUP grade > 2 (grade fort).



IRM de la prostate

Examen réalisé sur un appareil d'IRM 1.5T GE

Technique

Séquence pondérées en T2 en coupes sagittales, axiales, coronales, axiales obliques.

Séquence de diffusion (b0-b1000) en coupes axiales.

Séquence de perfusion EG T1 FatSat avec injection de produit de contraste et acquisition multiphase.

Données cliniques

PSA entre 6 et 11

Résultats:

Etat de la glande :

Hypertrophie globale de la glande prostatique estimée à 26 ml (38 x 29 x 45 mm).

Stigmate de prostatite sous forme d'hyposignaux linéaires des zones périphériques avasculaires.

Hypertrophie de la zone transitionnelle estimée à 29 mm de diamètre transversal hétérogène par la présence de quelques nodules de nature dystrophique.

Absence d'anomalie du stroma fibromusculaire antérieur.

Lésion prostatique :

Mise en évidence au niveau de la zone périphérique droite intéressant sa partie postérieure à hauteur de l'apex d'une lésion nodulaire en hypersignal franc sur la séquence de diffusion avec chute de l'ADC ovale de 18 mm ; en hyposignal sur la séquence morphologique T2.

Extension extra prostatique :

Irrégularité capsulaire.

Discret envahissement de la graisse péri-prostatique.

Intégrité des bandelettes neurovasculaires.

Intégrité des vésicules séminales.

Vessie de lutte de capacité

Absence de liquide intrapéritonéal

Absence d'anomalie osseuse

Absence d'adénopathie pelvienne

Hernie inguinale graisseuse sans signe de complication

Conclusion :

Lésion nodulaire intra-prostatique de la zone périphérique droite à hauteur de l'apex d'allure suspecte de malignité avec signe d'extension extra-prostatique et sans atteinte ganglionnaire classée 5 selon PIRADS v2

Les biopsies

	Grade
Une antibioprofylaxie est recommandée avant la réalisation des biopsies	Fort
Une analgésie par bloc périprostatique est recommandée pour la réalisation des biopsies	Fort
Le schéma standard des biopsies systématisées comporte 12 prélèvements	Fort
Une IRM est recommandée avant biopsies diagnostiques	Fort
En cas d'IRM positive, définie par un PI-RADS ≥ 3 , des biopsies ciblées associées à des biopsies systématisées sont recommandées	Fort

	Fréquence rapportée
Hémospérmié	37 %
Hématurie macroscopique	23 %
Hématurie nécessitant une hospitalisation	0,4 %
Rectorragie	3 %
Infections fébriles	3 %
Épididymite	0,7 %
Rétention aiguë d'urines	0,2 %
Majoration des SBAU*	≈ 25 %

Résultat d'une première série de biopsie	Deuxième série de biopsies	Grade
ASAP	Indiquée	A
Lésions isolées de carcinome intraductal	Indiquée	A
Lésions de PIN de haut grade étendues (≥ 3 biopsies)	Indiquée	A
Lésions isolées de PIN de haut grade sur une ou deux biopsies	Non indiquée	A

ASAP : Atypical Small Acinar Proliferation, PIN : Prostatic Intraepithelial Neoplasia

BIOPSIE PROSTATIQUE:

Six flacons nous été adressés :

Flacons (1,2) :

Ont intéressé deux carottes prostatiques de 1,5cm de long, incluses en totalité.

A l'histologie, il s'agit d'un parenchyme prostatique siège d'une proliférations tumorale maligne épithéliale.

Elle est agencée en glandes de petites tailles adossées prédominantes et de massifs cribriformes. Ces glandes sont revêtues d'un épithélium cubique à noyau augmenté de volume hyperchromatique à nucléole parfois visible.

Leur cytoplasme est de moyenne abondance parfois clarifié.

Ces deux carottes sont infiltrées sur 80% de leur longueur.

Flacons (3/4) :

Ont intéressé 03 carottes prostatiques de 1,5cm à 2cm de long, incluses en totalité

A l'histologie, ces 03 carottes sont infiltrées sur 60% , 80% et 90% de leur longueur.

Flacon (5/6) :

Ont intéressé 04 carottes prostatiques dont la taille varie entre de 1,1cm à 1,5cm de long, incluses en totalité

A l'histologie, ces 04 carottes sont infiltrées sur 60% , 80%, 80% et 90% de leur longueur.

Flacons (7/8) :

Ont intéressé 03 carottes prostatiques dont la taille varie entre 0,8cm à 1,1cm de long.

A l'histologie, présence sur une carotte d'un micro-foyer tumoral.

Les 02 autres carottes sont indemnes.

Flacon (9,10) :

Ont intéressé deux carottes prostatique de 0,7cm et 1cm de long, incluses en totalité.

A l'histologie, il s'agit d'un parenchyme indemne.

Flacons (11/12) :

Ont intéressé deux carottes prostatiques de 1,3cm et 1,5cm de long, incluses en totalité.

A l'histologie, présence d'un micro-tumoral sur l'une des carottes.

La seconde est indemne.

Conclusion :

- Adénocarcinome de la prostate prédominant sur le lobe droit, de score 7 (3+4) de Gleason, de grade 2 de l'ISUP.

Dr Haddam S

Quel(s) examen (s) demander dans le bilan d'extension?

1 - IRM corps entier

2 - TDM TAP

3 - SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

4 - TEP CHOLINE

5 - IRM prostatique et pelvienne

5 - TEP PSMA

Classification TNM 2016

T Tumeur primitive	<p>T2 : tumeur limitée à la prostate</p> <ul style="list-style-type: none">• T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins• T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes• T2c : tumeur atteignant les deux lobes <p>T3 : extension au-delà de la prostate</p> <ul style="list-style-type: none">• T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale• T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale <p>T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)</p>
N Ganglions régionaux	<p>Nx : ganglions régionaux non évalués</p> <p>N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N1 : atteinte ganglionnaire régionale</p> <p>N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)</p>
M Métastases à distance	<p>Mx : métastases à distance non évaluées</p> <p>M0 : absence de métastase à distance</p> <p>M1 : métastases à distance</p> <ul style="list-style-type: none">• M1a : atteinte des ganglions non régionaux• M1b : atteinte osseuse• M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Bilan d'extension de notre patient



TDM TAP

- 2 nodules parenchymateux pulmonaire , bien limites du segment dorsal du LSD de 17mm et 13 mm
- Nodule du segment apical du LSD sous pleurale médiale de 11 mm d'allure métastatique

SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

-Aspect scintigraphique de métastases osseuse au niveau du bassin


CPHS d'emblee metastatique



Quelle est votre decision therapeutique

1. Biphosphonates ou antiRANKL (denosumab)
2. Analogue LH-RH
3. Analogue LH-RH + Acétate Abiratérone
4. Analogue LH-RH + Enzalutamide
5. Analogue LH-RH + Docétaxel
6. Docetaxel
7. Analogue LH-RH + ciblage os

Notre patient

- 
1. Biphosphonates ou antiRANKL (denosumab)
 2. **Analogue LH-RH**
 3. Analogue LH-RH + Acétate Abiratérone
 4. Analogue LH-RH + Enzalutamide
 5. Analogue LH-RH + Docétaxel
 6. Docetaxel
 7. Analogue LH-RH + ciblage os

I hormonothérapie classique

les recommandations

Tableau 40 Recommandations au stade métastatique hormono-naïf.

Modalité	Description	Grade
Hormonothérapie immédiate (standard)	Symptomatique : pour éviter les complications graves Asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications	
Hormonothérapie retardée (option)	Asymptomatique volontaire et informé	
Hormonothérapie continue (standard)		
Hormonothérapie intermittente (option)	Paucimétastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA < 4ng/ml après 6 mois de BAC	

Définition du risque ou du volume:

Définition		
CHAARTED (volume)	Haut	Métastases viscérales <i>ou/et</i> ≥ 4 métastases osseuses (≥ 1 autre que pelvis et rachis)
LATITUDE (risque)	Haut	≥ 2 facteurs de risque : • 3 lésions osseuses • Métastases viscérales • ≥ Gleason 8

→ 18,2% de discordance entre les 2 classifications

Hoyle A. et al. - ESMO® 2018 – Abs.#LBA4

	High	Low
CHAARTED (volume)	≥ 4 Bone metastasis including ≥ 1 outside vertebral column or spine OR Visceral metastasis	Not high
LATITUDE (risk)	≥ 2 high-risk features of: • ≥ 3 Bone metastasis • Visceral metastasis • ≥ ISUP grade 4	Not high

Fizazi, K., et al. *Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2017. 377: 352.

Gravis, G., et al. *Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies*. Eur Urol, 2018. 73: 847.

II traitement complémentaire

CPHS m : ADT+ CHIMIOOTHERAPIE

39

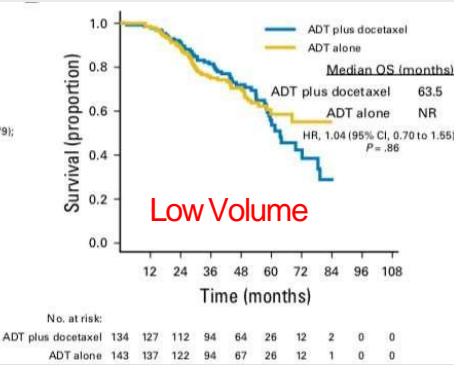
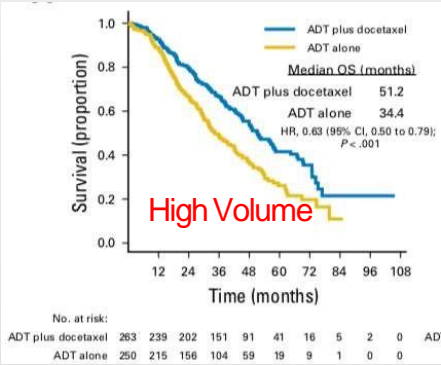
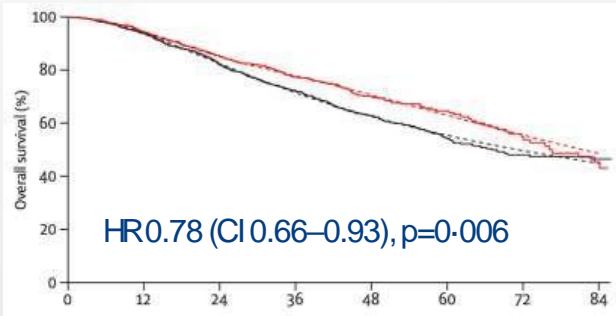
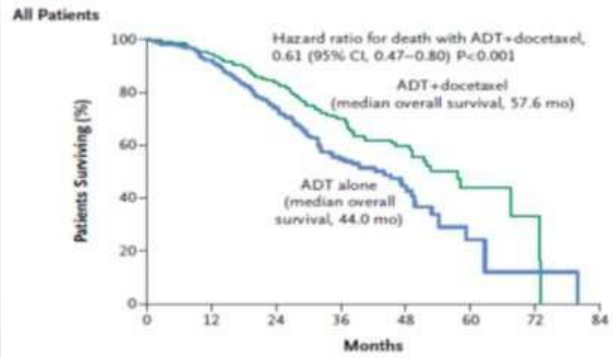
- **Trois essais cliniques :**
 - **SSP : résultats en faveur de l'association ADT + docétaxel / prednisone versus ADT seule**
SG
 - **GETUG-AFU 15** : 385 patients (Gravis et al., Eur Urol 2016)
SG : 62,1 mois (SA + CT) versus 48,6 mois ; **HR = 0,88** ; IC₉₅ : 0,68-1,14 ; p = 0,3
 - **CHAARTED** : 790 patients (Kyriakopoulos et al., JCO 2018)
SG : 57,6 mois versus 47,2 mois ; **HR = 0,72** ; IC₉₅ : 0,59-0,89 ; p = 0,0018
 - **STAMPEDE** : 2 962 patients (James et al., Lancet 2016)
SG : 81 mois (SA + CT) versus 71 mois (SA) ; p = 0,006 ; HR = 0,78 ;
M1 : **HR = 0,76** (0,62-0,93)
Effet favorable similaire M0 versus M1 (mais moins d'événements, de décès M0)

DOCETAXEL

CHARTEED¹

OS

STAMPEDE²



1. Sweeney NEJM 2015;373:737
2. James et al Lancet 2016; 387:1163
3. Kyriakopoulos CE et al. J Clin Oncol 2018;36(11):1080-7

CPHS m : ADT + Hormontherapie nouvelle generation

- 2015 paradigm shift Docetaxel upfront
 - ADT+ Docetaxel in newly diagnosed M1 disease (CHAARTED¹, STAMPEDE²)
- 2017 **Abiraterone acetate** upfront
 - ADT+ Abiraterone in newly diagnosed M1 disease (LATTITUDE³, STAMPEDE⁴)
- 2019 ASCOGU and ASCO Apalutamide, Enzalutamide
 - TITAN: **Apalutamide**⁵
 - ARCHES: **Enzalutamide**⁶
 - ENZAMET: **Enzalutamide**⁷

EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018 (<http://uroweb.org>)

1. Sweeney et al NEJM 2015; 373:737

2. James et al Lancet 2016; 387:1163

3. Fizazi et al NEJM 2017; 377:352

4. James et al NEJM 2017; 377:338

5. Chi et al NEJM 2019

6. Armstrong et al ASCOGU abstr#687

7. Davis et al NEJM 2019

Options thérapeutiques CPHS m



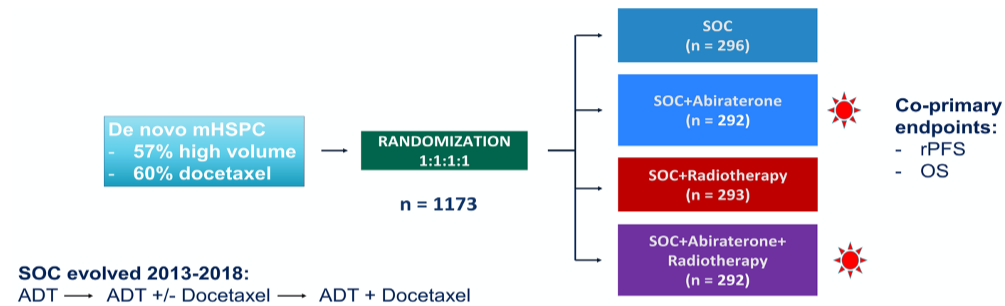
les recommandations

Hormonothérapie et acétate d'abiratérone (standard)	Métastatique d'emblée - en particulier en cas de population à haut risque	
Hormono-chimiothérapie (standard)	Métastatique d'emblée - en particulier en cas de forte masse tumorale - état général compatible avec une chimiothérapie	
Traitement local	Non recommandé en dehors d'un protocole de recherche clinique	
Médicaments ciblant l'os	Non recommandé	

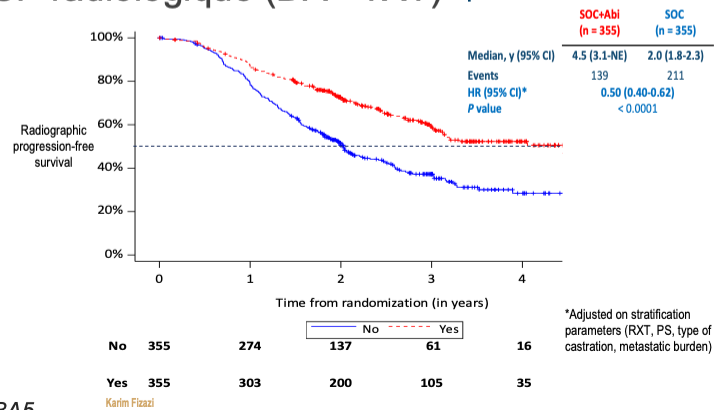


PEACE 1- CaP HSe métastatique : (DA+/-TXT) +/-Abiratérone +/- RadioT de prostate

- Phase III SOC



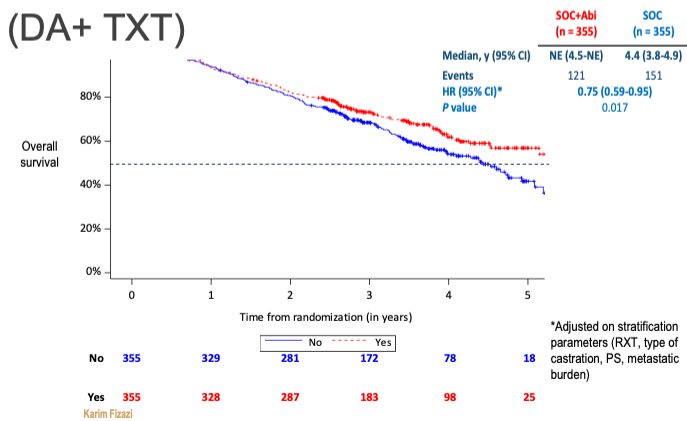
SSP radiologique (DA+ TXT)



Fizazi Ket al., LBA5

Karim Fizazi

SG (DA+ TXT)



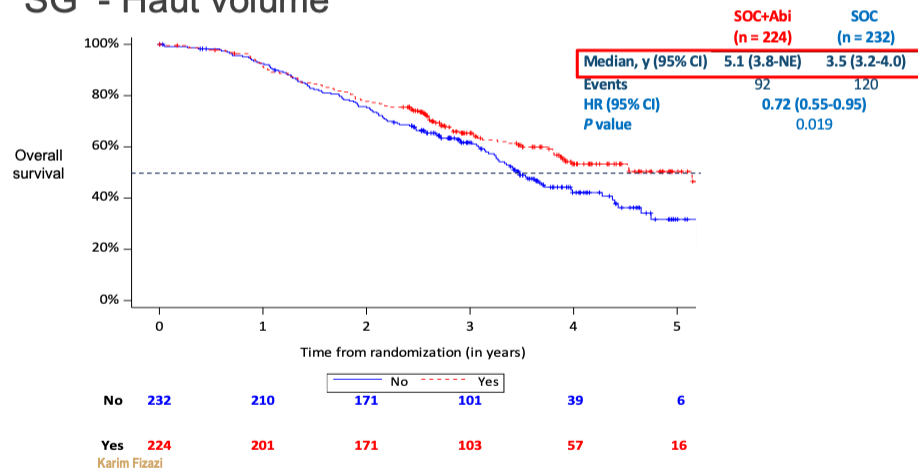
Karim Fizazi



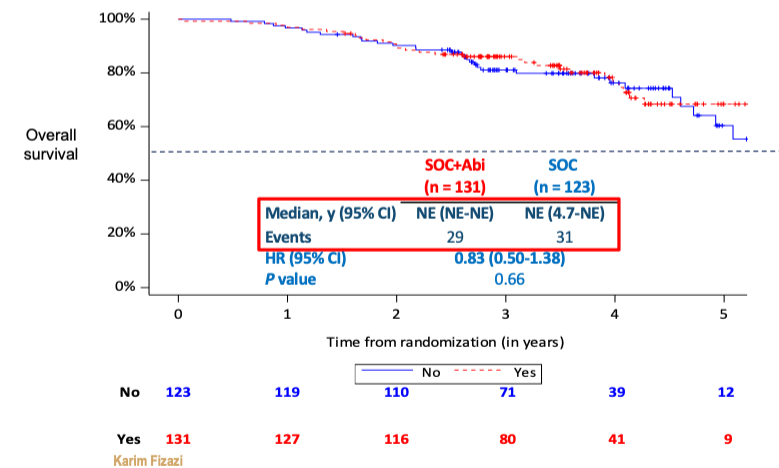
PEACE 1- CaP HSe métastatique : (DA+/-DCT) +/-Abiratérone +/- radioT de prostate -Données de SG

ADT + TXT (+/-RT) : SG selon volume métastatique

SG - Haut volume



SG - Bas volume



Confirmation efficacité de l'abiratérone en situation M+Hse, gain de 2,5 ans en SSP radiologique
 Bénéfice en SG chez les patients de haut volume tumoral

Traitement de notre patient H A 66 ans

- Notre patient a été mis sous analogue de LH-RH trimestrielle + anti androgène bicalutami 01 mois
- Trt antalgique (mis en route déjà avant bilan imagerie)
- Evaluation 02 mois ½- 03 mois par PSA testostéronémie
- PSA 54 ng/ml (2ème PSA fait avant le trtr) descendu à 12 ng/ml testo basse à 0,2 ng/ml Disparition progressive de la symptomatologie clinique puis PSA 9 ng/ml à 6 mois puis PSA 1 ng/ml à 9 mois
- HT a donc été poursuivi avec une RC obtenue au bout de 09 mois
- RC maintenue pendant 26 mois avec reprise de sa vie habituelle

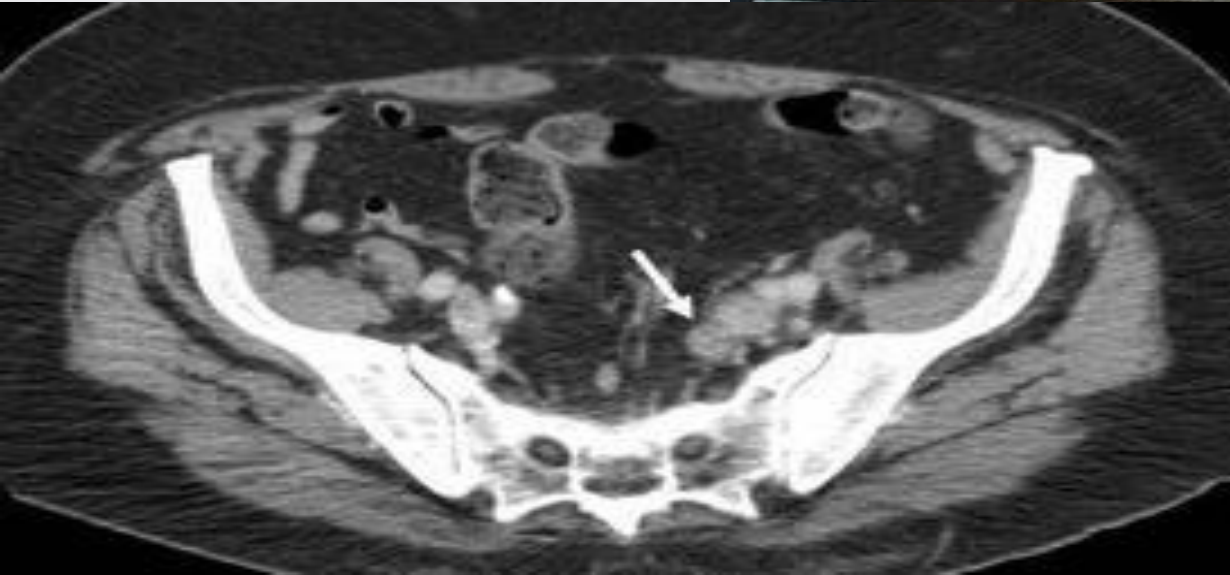


Patient 68 ans CPM

- Malade consulte pour une reprise des douleurs du bassin, vertébrales l'épaule gauche (disparues et sans TRT depuis)

- **Quelle votre attitude vis a vis de l'état du patient ?**

Monsieur H A. 68 ans





Votre conduite

- 1- TRT antalgique + poursuivre HT
- 2- Chimiothérapie et contrôle PSA
- 3- PSA /testo
- 4- Imagerie TDM , scintigraphie osseuse
- 5- Docetaxel
- 6- Cabazitaxel
- 7- HNG (abiraterone, enzalutamide...
- 8- Combinaison HNG



Votre conduite

- 1- TRT antalgique + poursuivre HT
- 2- Chimiothérapie et contrôle PSA
- 3- PSA /testo
- 4- Imagerie TDM , scintigraphie osseuse
- 5- Docetaxel
- 6- Cabazitaxel
- 7- HNG (abiraterone, enzalutamide...
- 8- Combinaison HNG

Hormonorésistance

Tableau 41 Recommandations sur la définition du CPRC.

Taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L

Progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du Nadir avec un PSA > 2 ng/mL

ou

Progression radiographique définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [291])

Une progression symptomatique seule apparaît équivoque et n'est pas suffisante

////////////////////////////////////
Cancer de la prostate resistant a la castration metastatique
CPRC m

Docetaxel (TAX 327 et SWOG 99-16)

Cabazitaxel (TROPIC, PROSELICA)

Hormonotherapie nouvelle generation acetate

abiraterone (COU-AA-301, COU-AA-302), Enzalutamide
(AFFIRM, PREVEIL)

Sipuleucel, immuno

Radium223

Nouvelles therapies

CPRCm : Traitement 1^{re} ligne

- **Poursuite de la suppression androgénique**, quelle que soit l'option thérapeutique envisagée

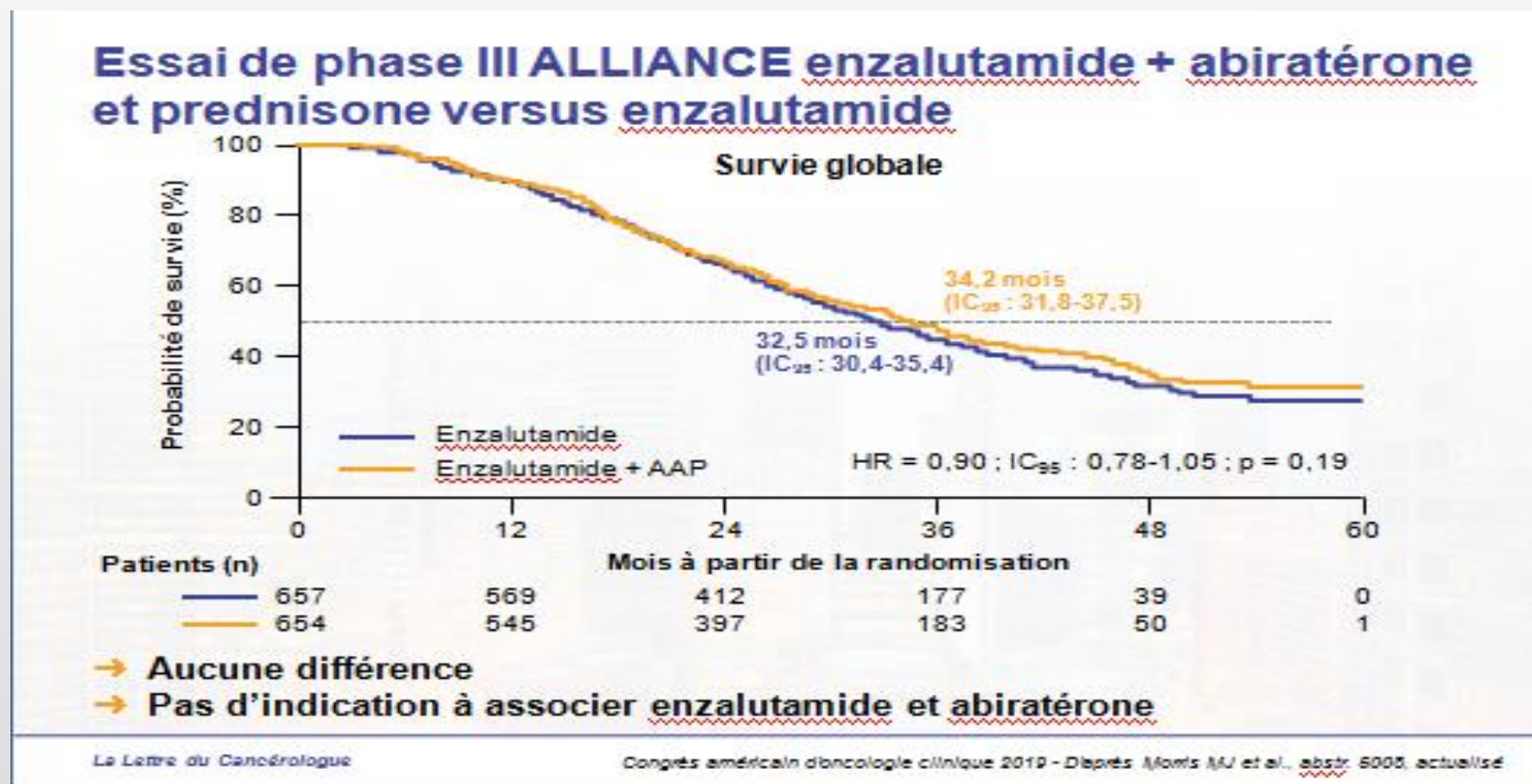
- **Pas d'impact démontré des hormonothérapies d'ancienne génération plus de manipulation sauf ?**
 - Supériorité de l'enzalutamide versus bicalutamide (STRIVE et TERRAIN)

- **Cabazitaxel**
 - **Pas d'indication en 1^{re} ligne**
 - **Indiqué dans les formes de CPRCm réfractaires à l'hormonothérapie et déjà traitées par docétaxel**

Tableau 42 Recommandations dans le CPRCm.

		Poursuite de la suppression androgénique	
		Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un anti-androgène de 1 ^{re} génération	
CRPCm 1 ^{re} ligne		Il n'existe pas de facteur prédictif clairement identifié pour choisir le traitement le plus adapté entre une hormonothérapie de 2 nd e génération et une chimiothérapie.	
		Chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une hormonothérapie de 2 nd e génération est préconisée	
		En cas de tumeur indifférenciée, neuro-endocrine, de métastases viscérales ou osseuses très symptomatiques, d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à un an) une chimiothérapie est préconisée si l'âge et l'état général le permettent.	
		Il est recommandé d'initier un traitement par denosumab pour 24 mois minimum au diagnostic de résistance à la castration en cas de métastases osseuses	

Combinaisons de hormonothérapie nouvelle génération dans CPRC m



Notre patient



- PSA 54 ng/ml (testo basse) et imagerie (lésions ostéocondensations vertebrales D9, D11, D12 au scanner) extension lésion bassin et hyperfixations 7e et 9e côtes, D12 L3, L4 a scintigraphie osseuse)
- Dg : **CPHR m**
- Patient mis sous HNG (acetate abiraterone) + denosumab
- Apres un bilan complet cardiovx , Biochimique, soins bucco-dentaires
- Evaluation a C3, C6: reponse clinique et biologique avec stabilite des lésions a imagerie
- Tolerance acceptable : hypokaliemie grade 1, thrombopenie grade 1 au debut TRT, chiffres TA (130-140 syto /80-85 diasto) surveillance TA + cardioVx ++ avec avis cardio



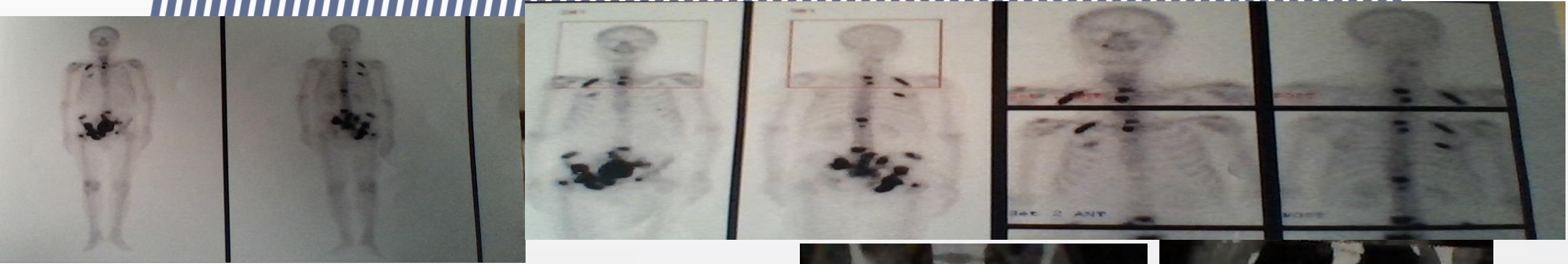
Bilan cardiaque avant instauration abiraterone

1. Bilan cardiaque complet avant le TRT
1. ATCD a prendre en compte
IDM < 06 mois
Evenements thromboliques < 06 mois
Insuffisance cardiaque
Angor severe ou instable
HTA non controlee (notre patient HTA bien equilibree ++)

Evolution Notre patient H A 71 ans

- Après 29 cycles, oscillation PSA (12-11-21-13..) reste RAS
- C31 : **PSA 33ng/ml testo basse**
- Apres plus de deux ans (31 mois) sous A.abiraterone , PSA re↑ regulierement avec apparition de douleurs osseuses necessitant 1er palier puis 2eme palier
- Bilan bio anemie a 8g/dl, a chaque fois P.ases alcalines et LDH qui ↑ regulierement a chaque bilan atteint LDH 401 UI/L avant 220 UI/l Palc 458 UI
- Imagerie progression (metas p.pul, +ADP sus et s/diaphragmatiques avec images osteolytiques

Monsieur H A 71 ans



Que faites vous ?



- 1- Arrêt acetate abiraterone poursuivre denosumab
- 2- changement denosumab par bisphosphonates
- 3- Traitement symptomatique, soins de support
- 4- Enzalutamide
- 5- Apalutamide
- 6- Docetaxel
- 7- cabazitaxel
- 8- combinaison (chimiothérapie –HNG)
- 9- combinaison HNG

HNG = acetate abiraterone, enzalutamide, apalutamide, darolutamide...

Que faites vous ?

- 1- Arrêt acetate abiraterone poursuivre denosumab
- 2- changement denosumab par bisphosphonates
- 3- Traitement symptomatique, soins de support
- 4- Enzalutamide
- 5- Apalutamide
- 6- Docetaxel
- 7- cabazitaxel
- 8- combinaison (chimiothérapie –HNG

HNG = acetate abiraterone,enzalutamide, apalutamide,
darolutamide...

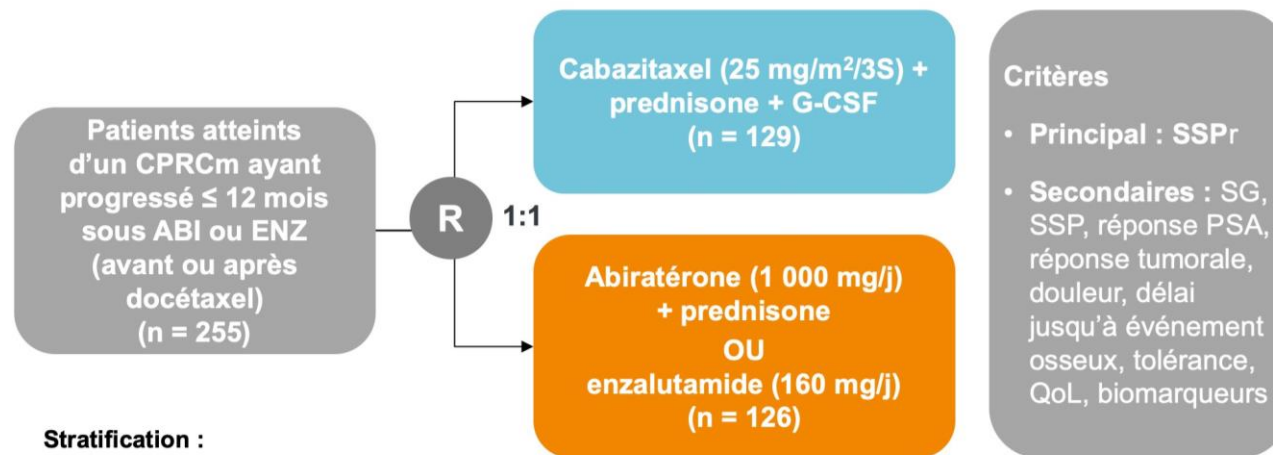


Sequence

CPRC m et séquence étude CARD

Schéma de l'étude

- Essai de phase III randomisé multicentrique en ouvert comparant cabazitaxel (CAB) et enzalutamide (ENZ) ou acétate d'abiratéron (ABI) chez des patients atteints d'un CPRCm prétraités par au moins 3 cycles de docétaxel et 1 inhibiteur du récepteur aux androgènes (ARTA = ABI ou ENZ)
- Patients inclus entre 2015 et 2018 ; suivi médian : 9,2 mois

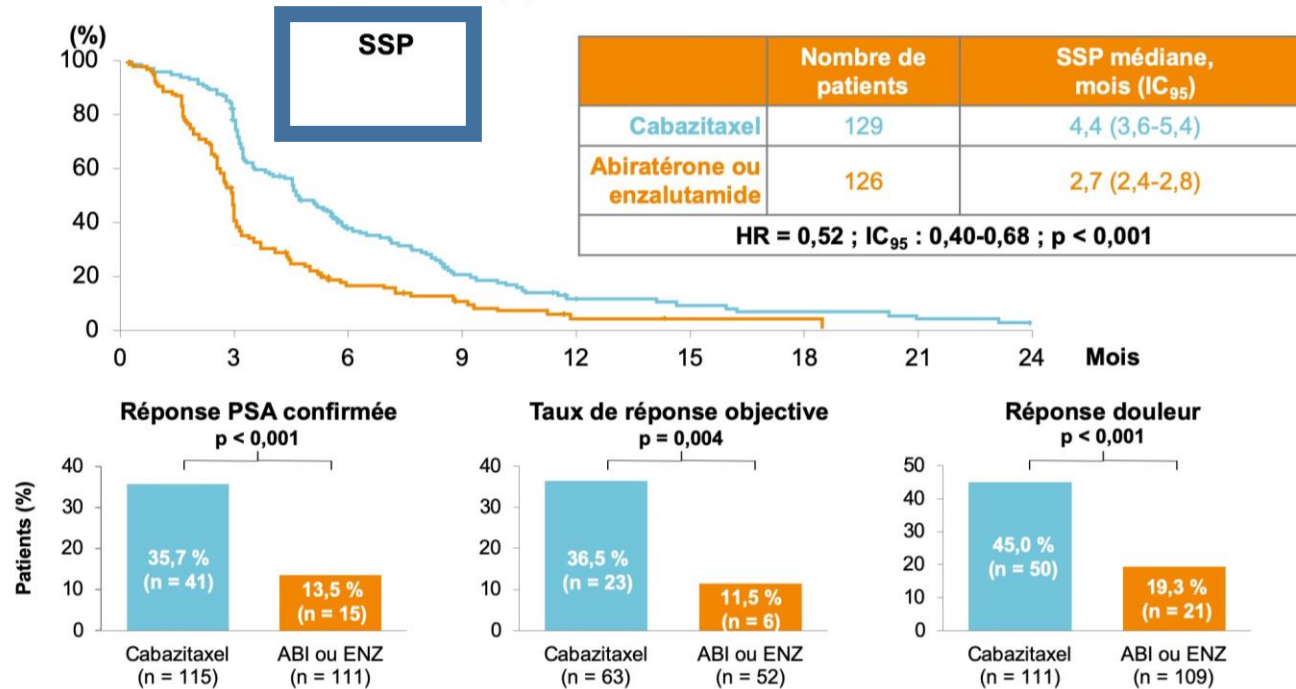


Stratification :

- ECOG PS (0/1 versus 2)
- Délai jusqu'à progression sous ABI/ENZ préalable (0-6 versus > 6-12 mois)
- Administration ABI ou ENZ (avant ou après docétaxel)

CPRC m et séquence étude CARD

Résultats : autres critères (2)



→ Allongement significatif de la SSP ; amélioration significative de la réponse PSA, de la réponse tumorale et avec un net soulagement de la douleur dans le bras cabazitaxel



Notre Patient Evolution/ 2eme ligne

- Notre patient a reçu DXL après 3 cycles
- PS 2/3, deterioration EG Douleur bassin ++ et troubles neurologiques pâleur CM PS 2/3 C4 non faite
- FNS GB= 1200 HB 7,3 g/dl plq 73 10³PSA : 100 ng/ml
- IRM médullaire: fracture pathologique au niveau de D10 avec envahissement médullaire
- Stabilisation neurochirurgicale en urgence avec biopsie de la lésion en faveur d'ADK prostatique
- Pas d'amélioration sur le plan neurologique
- Trt symptomatique et soins de support

Conclusion



- Difficultés dans choix
- de traiter plus agressivement CaP non M+, devenus résistants à la castration/ gain SSP
- Risque de survenue d'effets indésirables graves liés à ces TRT chez un patient dont la maladie aurait peu évolué
- Risque d'évolution défavorable chez un sujet qu'on laisserait uniquement sous déprivation androgénique ?
- Meilleure séquence thérapeutique ij
- La solution : **meilleure sélection des patients**
- Objectif de la prise en charge est d'éviter, si possible, l'apparition de métastases cliniques afin de limiter le risque de symptômes voire de décès



Conclusion

- Différences / aux Recommandations internationales
- Institution RCP: buts
 - L'organisation des soins en cancérologie
 - Permet de rendre compte sur la qualité des soins
 - Répondre à l'obligation d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)
- Intret des soins de support en parallele (trt anemie GCSF, , HAD