



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 124/17

LES FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION DU CANCER DE LA PROSTATE CHEZ L'HOMME MAROCAIN

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/06/2017

PAR

Mr. Youssef EL FELLAH

Né le 30/11/1989 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer de la prostate – Résistance à la castration – Facteurs prédictifs

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. AMMANI ABDELGHANI.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Urologie	
M. FETOHI MOHAMED.....	JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
M. MELLAS SOUFIANE	
Professeur agrégé d'Anatomie	
M. BAZINE AZIZ.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Oncologie médicale	

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
RAPPELS	10
A. Anatomie	11
1. Description	11
2. Rapports	12
3. Structure	15
4. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique	18
B. Rappel physiologique	22
C. Diagnostic du cancer de la prostate	23
1. Clinique	23
a. Les symptômes	23
b. Le toucher rectal	23
2. Les marqueurs prostatiques	24
3. Biopsie de la prostate : (Type de description : BP trans-rectal écho-guidée)	25
a. Information et préparation du patient	25
b. La position du patient	26
c. Analgésie	26
d. Matériels de réalisation	27
e. Technique de biopsie	28
4. Anatomopathologie du CaP	30
5. Classification TNM	33
D. Histoire naturelle du cancer de la prostate	33
1. L'extension locale	34
2. Les métastases ganglionnaires	35
3. Les métastases hématologiques (osseuses)	36
E. Traitement du cancer métastatique de la prostate	39
1. Buts	39
2. Moyens thérapeutiques	39

a. Hormonothérapie	39
b. Chimiothérapie	41
c. Traitement des métastases osseuses dans le cancer de la prostate	42
d. Nouvelles thérapies dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration	44
e. Soins palliatifs et soins de support	45
3. Indications	46
a. Stade métastatique hormono-naïf	46
b. stade de la résistance à la castration (CPRC)	47
MATERIELS ET METHODES	50
A. "Désign" de l'étude	51
B. Population étudiée.....	51
C. Moyens d'évaluation	51
D. Variables étudiées	51
E. Analyse statistique	52
RESULTATS	53
A. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population	54
1. Répartition selon l'âge	54
2. Répartition selon le terrain et l'état général initial	54
3. Répartition selon les caractéristiques cliniques et para-cliniques pré-thérapeutiques..	55
a. Les caractéristiques cliniques	55
b. les caractéristiques para-cliniques	56
4. Stade TNM	62
5. Traitement	63
a. Chirurgie	63
b. Hormonothérapie	63
c. Radiothérapie	64
d. Chimiothérapie	64
e. Traitement associés	64

6. Les données de la Survie	64
a. Délai de survie sans résistance à la castration	64
b. Délai d'atteinte du Nadir du PSA	64
c. Délai sans progression biologique	65
d. Délai sans progression clinique et radiologique	65
B. Etude analytique des facteurs de predictifs	66
1. l'âge au moment du diagnostic	66
2. Le stade TNM	67
3. Les facteurs para-cliniques	67
a. Taux du PSA initial	67
b. Résultats de la biopsie (Score du Gleason)	68
4. L'état général initial (Score ECOG)	68
5. Le délai d'atteinte du nadir du PSA	69
DISCUSSION	72
A. Rappel des principaux résultats	73
B. Comparaison avec la littérature	73
1. Facteurs sociodémographiques	73
a. L'âge au moment du diagnostic	73
b. Le terrain	75
2. Facteurs Cliniques	75
a. Motif de consultation	75
b. Toucher rectal	75
3. Facteurs para-cliniques	76
a. Taux de PSA	76
b. Histologie	78
c. Bilan d'extension	79
4. Facteurs liés à la maladie	83
5. Score ECOG	85
6. Traitement	86

7. Délai d'atteinte du nadir du PSA	88
CONCLUSION.....	90
RÉSUMÉS.....	93
BIBLIOGRAPHIE	99
ANNEXES	112

ABREVIATIONS

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ATCD	: Antécédent
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BP	: Biopsie de la prostate
CaP	: Cancer de la prostate
CPRC	: Cancer de la prostate résistant à la castration
ECOG score	: Eastern Cooperative Oncology Group Score
EGF	: Epidermal Growth Factor
HMMI	: Hôpital militaire Moulay Ismail
HTA	: Hyper-tension artérielle
IGF	: Insulin-like growth factor
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
KLK3	: kallikréine 3
LH-RH	: Luteinizing hormone-releasing hormone
MEC	: Matrice extracellulaire
PAL	: phosphatases alcalines
PAP	: phosphatases acides
PSA	: antigène spécifique de la prostate
RTUP	: Résection Trans-Urétrale de Prostate
SG	: Score de Gleason
TDM-TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TGF	: Transforming Growth Factor
TR	: Toucher rectal

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate (CaP) constitue actuellement l'un des problèmes majeurs de la santé publique dans les pays développés et sa prise en charge engendre des coûts économiques très élevés (supérieur à 8,43 Milliards € en Europe (1)). Il existe une grande variation dans l'incidence et la mortalité spécifique du CaP dans le monde, en fonction des pratiques de dépistage, des types de traitements, du mode de vie et des facteurs génétiques et environnementaux. La réduction de la mortalité et de l'incidence des formes avancées de CaP en Europe et aux Etats-Unis, serait surtout la conséquence d'une politique largement agressive de dépistage précoce par le dosage du PSA total durant les 25 dernières années (2).

Les taux d'incidence et de mortalité du CaP en Afrique du Nord, sont parmi les plus bas dans le monde (3) et connaissent une augmentation régulière ces dernières années (4-6). Le CaP est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme marocain âgé de plus de 50 ans (10,5 à 15,5%), après les cancers broncho-pulmonaires (19.1-22,1%) (5,6). Les taux d'incidence et de mortalité standardisés à l'âge sont respectivement de 18,5 et 12,9 /100000 habitants et correspondent aux taux les plus élevés en Afrique du Nord (Algérie : 8,8 et 4,9 ; Libye : 15,5 et 7,5 ; Tunisie : 11,3 et 6), malgré une similitude des caractéristiques ethniques, démographiques, économiques et socio-culturelles dans ces pays (7). Le diagnostic est souvent réalisé à un stade localement avancé ou métastatique (50 à 75% des cas) (5, 6,8), malgré des caractéristiques cliniques et pronostiques significativement favorables retrouvées chez les patients issus de l'immigration Nord Africaine en Europe et aux USA (9,10). Au Maroc, l'âge et le PSA moyens au moment du diagnostic sont respectivement de $68,37 \pm 7,03$ (45-93 ans) et $15,53 \pm 77,07$ ng/ml (2,5-3000 ng/ml) (11).

La vulgarisation de l'usage du dosage du taux de PSA et du toucher rectal (TR) pour le dépistage du Cap dans les pays occidentaux a permis de diagnostiquer cette maladie le plus souvent à un stade précoce où un traitement curatif est possible et

encore efficace (12). Malheureusement, le diagnostic du Cap dans notre pays est fréquemment fait à un stade avancé voire métastatique dans plus de la moitié des cas.

On distingue deux phases dans l'évolution des cancers métastatiques de la prostate: une phase d'hormono-sensibilité suivie, à un délai plus ou moins court, d'une phase de résistance à la castration inéluctable sur le long terme.

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) est défini par:

- 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 *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST). (13)

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

Le dosage du PSA total reste à ce jour l'outil principal du suivi du Cap malgré son manque de spécificité.

Le CPRC représente un challenge thérapeutique et son traitement connaît d'importantes innovations ces dernières années, ce qui fait que le schéma thérapeutique final n'est pas encore définitif.

L'objectif de notre étude est de définir les facteurs prédictifs cliniques et paracliniques de la résistance à la castration du cancer de la prostate chez l'homme marocain.

RAPPELS

A. Anatomie :

1. Description :

La prostate se développe dès la 9^{ème} semaine de vie intra-utérine à partir du sinus uro-génital, sous forme d'excroissance de l'épithélium urétral au dessus et au dessous de l'abouchement des canaux de Wolf. Ces excroissances tubulaires vont se développer en cinq lobes (antérieur, postérieur, médian, latéraux droit et gauche) qui sont séparés au début mais qui vont fusionner par la suite (14). La prostate adulte normale est un organe ferme, de consistance élastique (15). Localisée à la base de la vessie et traversée par la portion initiale de l'urètre, les voies spermatiques s'y terminent. Elle présente :

- Une face antérieure plane, presque verticale, un peu oblique en bas et en avant.
- Une face postérieure convexe, très oblique en bas et en avant, divisée par gouttière médiane verticale qui permet de distinguer deux lobes latéraux.
- Deux faces latérales très convexes.
- Une face, supérieure ou sommet,
- une extrémité inférieure ou apex.

La prostate est un organe sous péritonéal situé dans la partie antérieure du pelvis entre :

- Latéralement la partie antérieure des lames sacro-recto-génito-pubiennes contenant les veines latéro-prostatiques et le plexus nerveux hypogastrique.
- En bas : l'aponévrose moyenne du périnée qui recouvre les muscles transverses profonds et le sphincter strié.
- En haut : la vessie et l'aponévrose pelvienne.
- En arrière : le rectum par l'intermédiaire de l'aponévrose de Denonvillier.

- En avant : la symphyse pubienne par l'intermédiaire de l'espace pré-prostatique contenant le plexus veineux de Santorini.

Elle a : Un poids moyen de 20g, une hauteur de 3cm, une longueur de 4 cm (au niveau de la base) et une épaisseur de 3cm.

2. Rapports :

La prostate est enveloppée par une lame cellulaire qui entoure la capsule propre.

Elle aussi est entourée :

- En avant par le ligament pubo-prostatique ;
- En bas par le ligament prostatique ;
- En arrière par le fascia recto vésical de Denonvillier.

Grâce à l'aponévrose de Denonvillier la prostate répond à la face antérieure du rectum pelvien, oblique en bas et en avant présentant un cap sous et rétro-prostatique.

L'aponévrose de Denonvillier présente 2 feuillets entre lesquels existe un espace appelé espace rétro prostatique de Proust (bon plan avasculaire de clivage).

Le plexus veineux péri-prostatique se situe entre le fascia péri-prostatique et la capsule propre.

La dissection au contact des releveurs de l'anus peut enlever les lames qui contiennent les vaisseaux sanguins, les lymphatiques avec la prostate et les vésicules séminales.

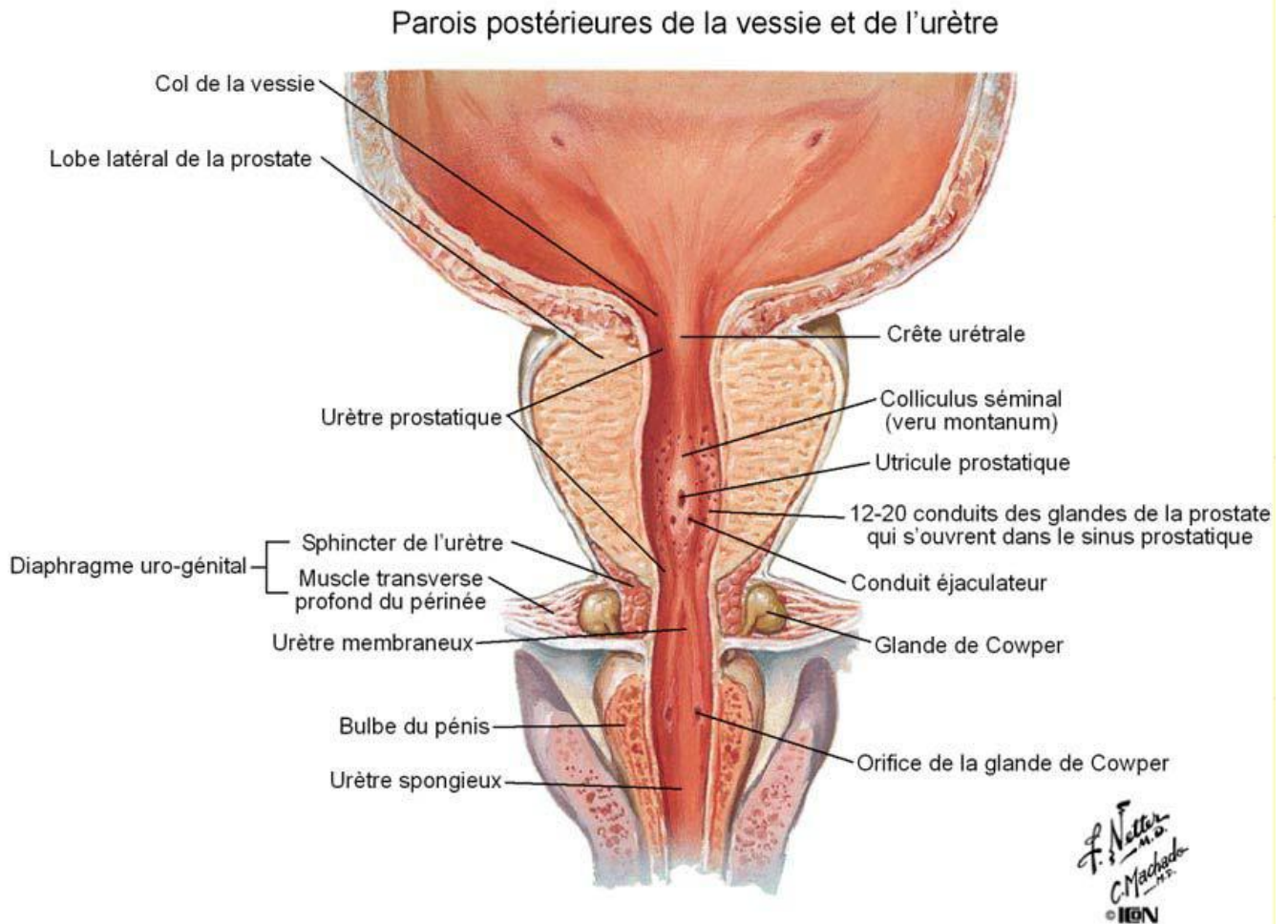


Figure 1 : Vue postérieure de la vessie et de l'urètre

(Atlas d'Anatomie Humaine: Planche 358)

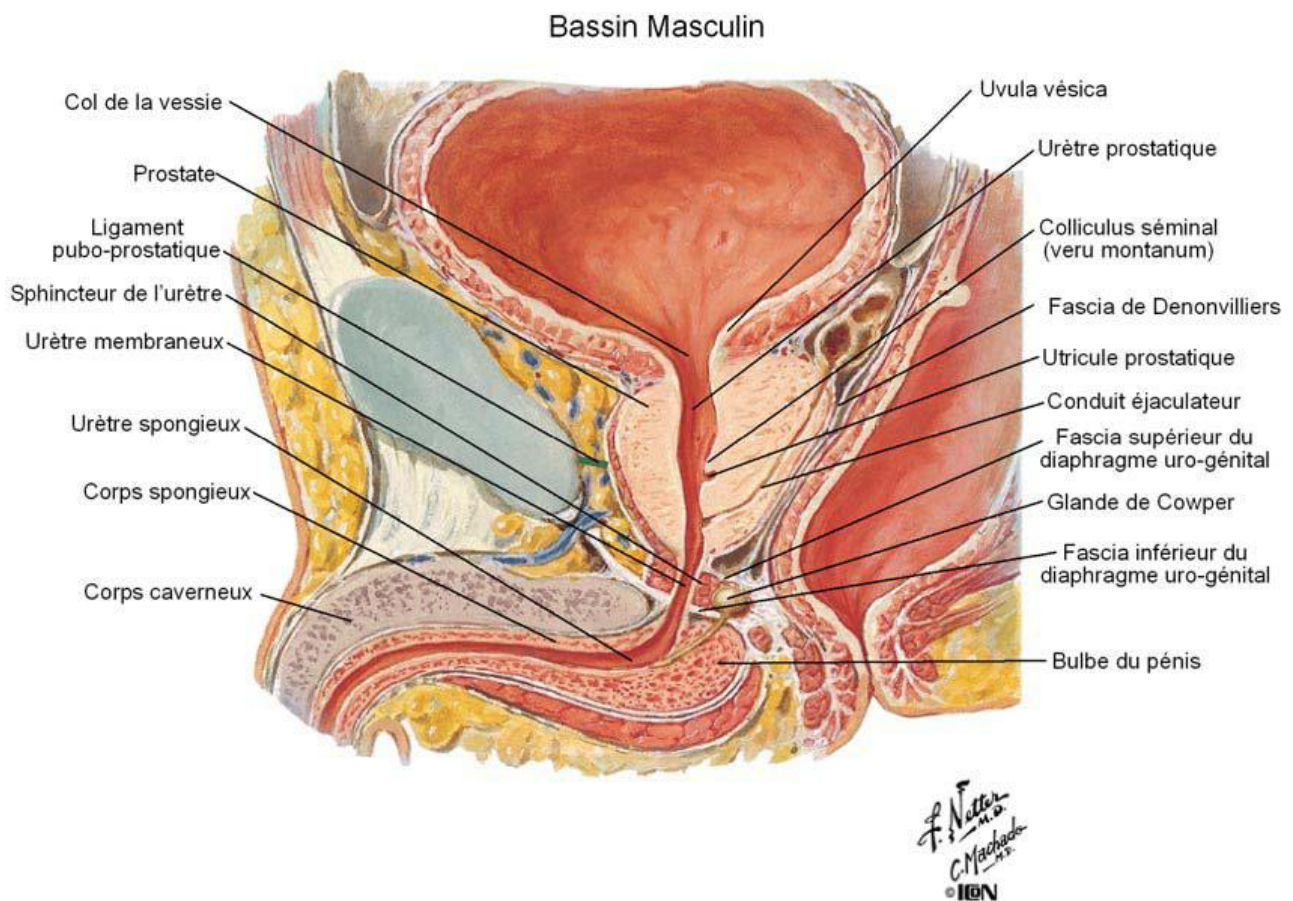


Figure 2 : Coupe sagittale du bassin et du périnée

(Atlas d'anatomie Humaine: Planche 358)

3. Structure :

En 1981 NcNeal a décrit cinq zones anatomiques :

- **Une zone périphérique** : Elle constitue 75% de la glande prostatique, et la partie postérieure et inférieure de la glande, elle est constituée d'éléments glandulaires. C'est le siège de 70 % des cancers. Elle ne se modifie pas avec l'âge (16). C'est un cancer moins bien différencié que celui de la zone de transition. Les grades de Gleason représentés sont les grades 3,4 et 5 en combinaison, soit un score supérieur ou égal à 6 (17).
- **Une zone de transition** : Forme les 5 % de tissu prostatique restant. Elle est constituée de deux petits lobes situés autour de l'urètre juste au dessus du veru montanum (18). Elle est le site exclusif de l'hyperplasie prostatique (19). Cette zone donne toutefois naissance à 20 % des CaP qui restent habituellement de bon pronostic (16,17).
- **Une zone centrale** : Elle constitue de 25 % du poids de la glande prostatique et traversée par les canaux éjaculateurs. Elle est à l'origine de 10 % des CaP (16)
- **Une zone antérieure** : Elle constituée de stroma fibro-musculaire, elle occupe 30% de la prostate et recouvre la partie antérolatérale de la prostate. elle ne subit aucun processus pathologique.
- **Une zone sphinctérienne pré-prostatique** : C'est une bande étroite qui entoure les faces latérale et postérieures de l'urètre proximal. Il contient des fibres musculaires lisse denses et des éléments glandulaires qui sont le point de départ exclusif de l'hypertrophie prostatique du type lobe médian. Reposant sur le plancher périnéal dans l'écartement des muscles élévateurs

de l'anus ; au dessous de la vessie, à 1,5cm en arrière de la symphyse pubienne, en avant du rectum (donc elle est accessible au touche rectal(TR)).

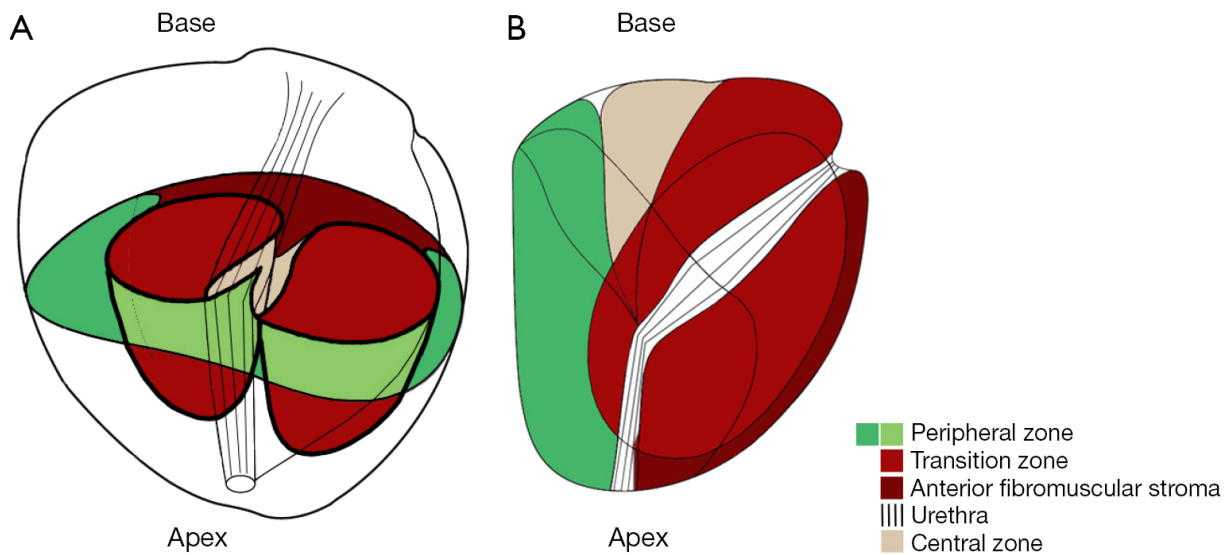
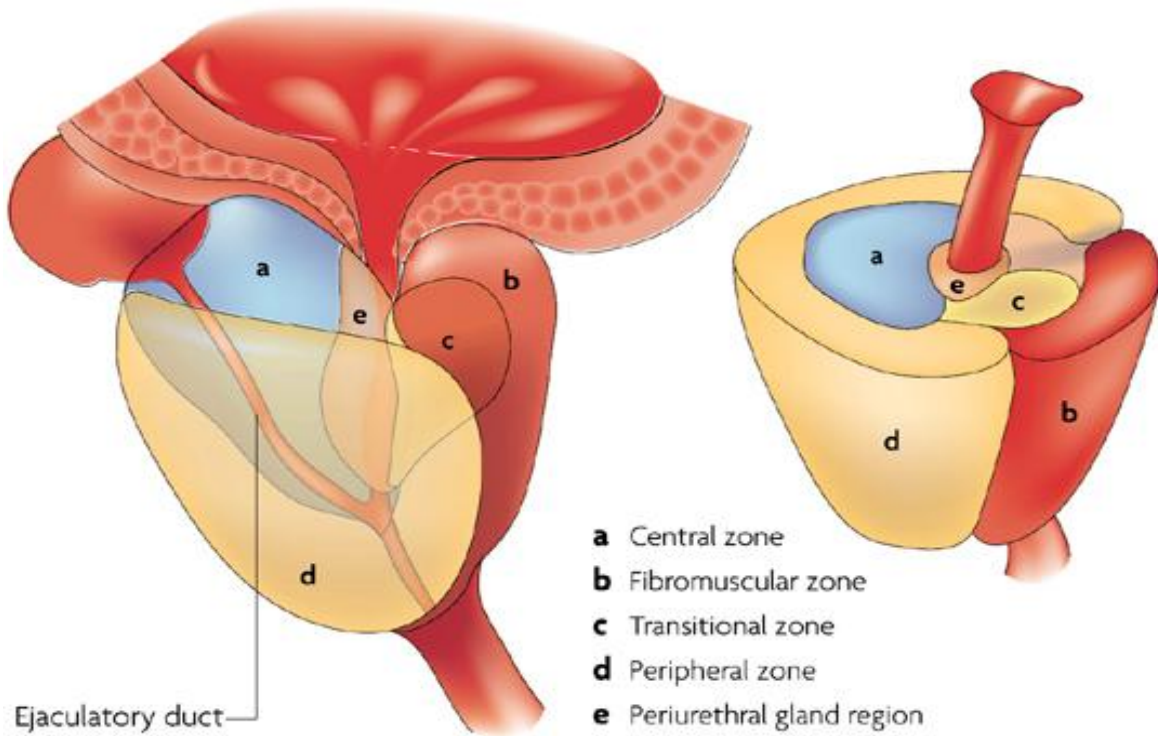


Figure 3 : Modèle de NC NEAL

(McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2:35-49.)

Prostate zones



	Prostate zone		
	Peripheral	Transition	Central
Focal atrophy	High prevalence	Medium-high prevalence	Low prevalence
Acute inflammation	Low prevalence	None	None
Chronic inflammation	Medium-high prevalence	Medium-high prevalence	Low prevalence
Benign prostatic hyperplasia	None	High prevalence	Low prevalence
High-grade PIN	Medium-high prevalence	Low prevalence	None
Carcinoma	Medium-high prevalence	Low prevalence	None

High prevalence

Medium-high prevalence

Low prevalence

None

Nature Reviews | [Cancer](#)

Figure 4: Prévalence de certaines pathologies prostatiques selon les zones du modèle de NC NEAL

(*Nature Reviews Cancer, De Marzo et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. 2007*)

4. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique :

L'artère vésico-prostatique, branche de l'artère vésicale supérieure, est l'artère principale de la prostate, elle se divise en une artère vésicale inférieure qui irrigue la base de la vessie et la partie basse de l'uretère, et en une artère prostatique qui assure la vascularisation de la prostate. Cette dernière va à son tour se diviser en une branche principale postérolatérale, qui va irriguer la majeure partie de la glande, et une branche antérieure destinée seulement la portion antérolatérale.

La partie inférieure de la prostate est vascularisée par la branche prostatovésicale de l'artère hémorroïdale moyenne.

La partie supéro-externe de la prostate est vascularisée par l'artère hémorroïdale supérieure, branche terminale de l'artère mésentérique inférieure (20).

Les petites veines issues du parenchyme prostatique vont former le plexus de Santorini, situé sur les faces antérieures et latérales de la prostate. Ce plexus reçoit en plus des veines rétro-pubiennes, les veines antérieures de la vessie, les veines de la prostate et de l'urètre prostatique et périnéal.

La majeure partie de ce plexus se draine directement dans la veine vésicale inférieure et la veine hypogastrique (20, 21,22).

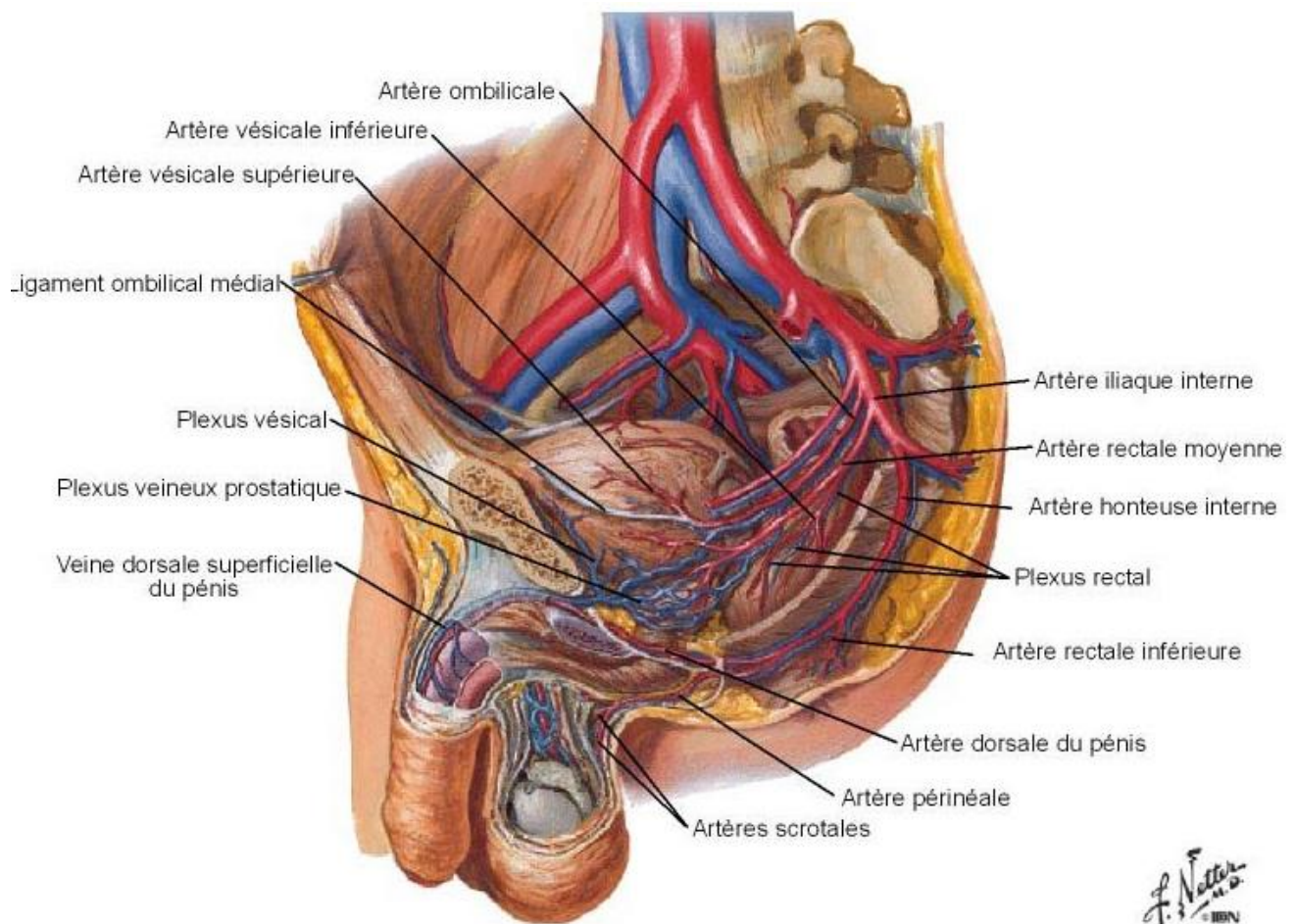


Figure 5: Vascularisation du périnée
(Atlas d'Anatomie Humaine: Planche 374)

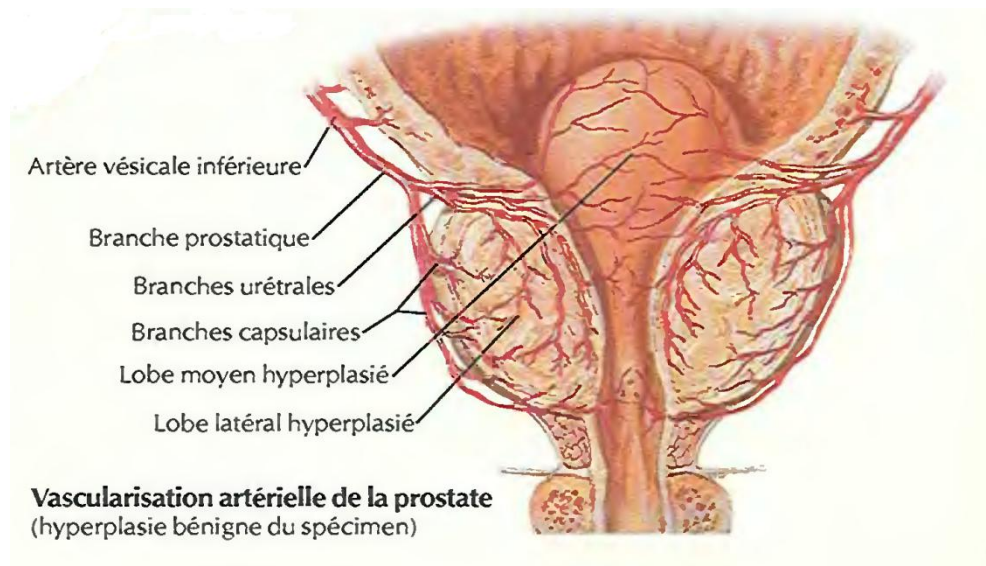


Figure 6: Vascularisation artérielle de la prostate

(Atlas d'Anatomie Humaine: Planche 374)

Les capillaires lymphatiques proviennent de fins vaisseaux lymphatiques qui cheminent le long du stroma prostatique avant de se regrouper en réseaux périlobulaires, de taille variable, puis perforent la capsule formant un réseau lymphatique périprostatique. Le drainage est alors assuré par 3 voies, que peuvent emprunter les cellules tumorales :

- D'une part, les principaux vaisseaux lymphatiques quittent la prostate en suivant les branches de l'artère prostatique, dans le pédicule prostatique. Ils accompagnent également les branches perforantes urétrales de l'artère prostatique entre les zones centrales et de transition où elles peuvent récupérer des cellules tumorales.
- Par ailleurs, des lymphatiques accompagnent l'artère vésiculo-déférentielle en traversant la zone centrale avec les canaux éjaculateurs.
- Enfin, les vaisseaux lymphatiques provenant du réseau lymphatique capsulaire, passent sous la gaine du tissu péri-prostatique et se drainent avec l'artère principale de la prostate.

Ces voies lymphatiques se drainent alors en trois voies principales vers trois sites collecteurs.

Les principaux sites collecteurs sont les ganglions obturateurs et iliaques externes, avec les ganglions iliaques externes qui sont les principaux relais des tumeurs de la prostate. Les ganglions obturateurs longent et pénètrent dans le trou obturateur. Les ganglions iliaques externes, au nombre de huit à dix, sont subdivisés en trois groupes : antérieur, interne et externe.

Les deux autres sites sont des ganglions hypogastriques qui drainent la face antérieure de la prostate, mais aussi le périnée et d'autres organes pelviens, et enfin, des ganglions pré-sacrés et pré-sciatiques (20).

L'innervation de la prostate est complexe : sympathique, parasympathique et somatique (20,23):

- Les fibres sympathiques ont leur source dans le centre dorsolombaire (D11–D12). Les nerfs hypogastriques en sont les voies efférentes.
- Les fibres parasympathiques ont leur origine dans le centre parasympathique sacré (S2–S3–S4) constituent les nerfs érecteurs qui se réunissent avec les nerfs hypogastriques pour former de chaque côté le plexus hypogastrique.
- Le centre somatique sacré (S2–S3–S4) a pour efférent principal le nerf honteux interne.

B. Rappel physiologique

De part sa constitution glandulaire et fibro-musculaire, la prostate joue essentiellement deux rôles :

- Sur le plan sexuel, la prostate se comporte comme une glande exocrine. Son fluide représente 30% du volume total d'un éjaculat. La sécrétion prostatique est faite d'un fluide laiteux et légèrement acide (pH=6.5) en raison de la présence de citrate à de fortes concentrations. Le liquide prostatique joue un rôle complémentaire en modifiant le pH trop basique des sécrétions séminales, qui pourrait nuire à la mobilité des spermatozoïdes, en provoquant des modifications de la viscosité et en favorisant la liquéfaction du sperme par son action protéolytique sur le coagulum. Son rôle protéolytique s'exprime également au niveau de la glaire cervicale pour faciliter la pénétration des spermatozoïdes (24).
- Sur le plan urologique, la prostate joue un rôle actif dans la miction par la levée active de la résistance importante qu'elle constitue, facilitant ainsi la miction. Tout cela se fait dans le cadre d'une synergie vésico sphinctérienne.

La prostate est considérée essentiellement comme un organe androgéno-dépendant dont la croissance, le maintien en état et la fonction sont avant tout sous la dépendance des niveaux de testostérone dans le plasma. Toutefois, il est à rappeler que la prostate normale fonctionne dans un environnement multi-hormonal et répond à une variété de facteur de croissance tels que Epidermal Growth Factor (EGF) et Transforming Growth Factor (TGF). Ces deux facteurs constituent les facteurs de croissance les plus étudiés en pathologie prostatique. Ils sont de nature non hormonale et agissent aussi bien sur la cellule normale que néoplasique de la prostate (24).

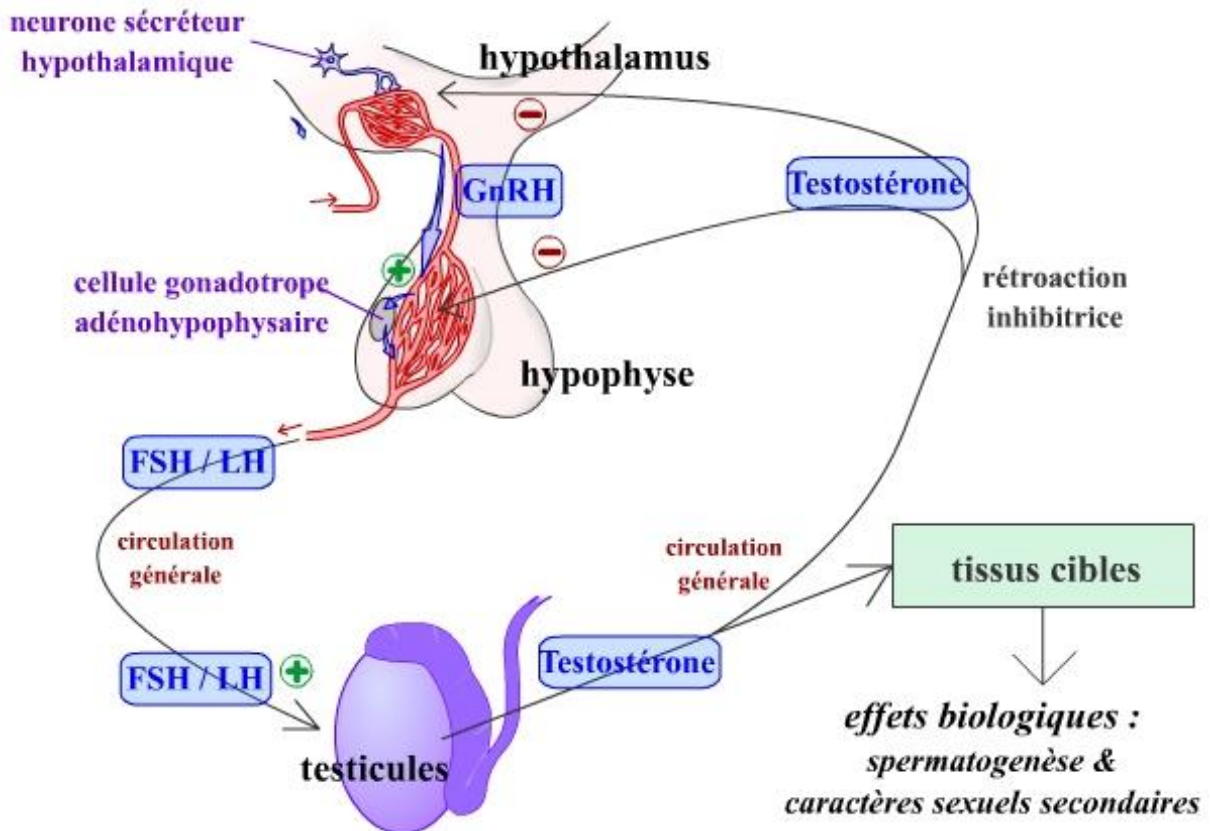


Figure 7: Axe hypothalamo–hypophysaire gonadique

(Gilles Furelaud, Bernard Calvino, *Cybernétique et physiologie*)

C. Diagnostic du cancer de la prostate :

1. Clinique

a. Les symptômes

A un stade précoce, le cancer de la prostate est asymptomatique et sa découverte peut être fortuite.

Selon le volume tumoral et l'envahissement, il peut causer des douleurs pelviennes, une dysurie, une hématurie ou hémospémie.

b. Le toucher rectal

Le toucher rectal permet au clinicien d'examiner la prostate et de palper sa morphologie, sa taille et sa structure à travers la paroi rectale. Une prostate tumorale a

une consistance plus dure que la prostate normale et peut être nodulaire. D'autres causes peuvent néanmoins provoquer l'induration prostatique: calculs prostatiques, prostatite, fibrose post-opératoire, ou bien infarctus prostatique. L'absence d'induration au toucher rectal n'exclut pas la présence d'un cancer.

Le toucher rectal permet aussi de connaître l'extension locale de la tumeur prostatique. Cependant, le taux de détection est inférieur à celui obtenu par le dosage du PSA seul ou avec les modalités combinées. En revanche, il est complémentaire au dosage du PSA sérique et peut augmenter le taux de détection de cancer de la prostate (25), notamment chez les patients dont le PSA est inférieur à 10ng/ml.

Le bilan biologique doit être effectué à distance du toucher rectal pour éviter les faux positifs.

2. Les marqueurs prostatiques

A ce jour, le marqueur biochimique principal utilisé dans le CaP est l'antigène prostatique spécifique (PSA). Le PSA a été découvert par Wang en 1979. Depuis les années 1980, le PSA est devenu le marqueur sérique le plus utilisé pour le dépistage, le diagnostic et le suivi du cancer de la prostate. Le PSA (KLK3) est une sérine protéase appartenant à la famille des kallikréines, principalement sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques. Cette protéine est présente dans le liquide séminal et a pour rôle de cliver des facteurs contenus dans le sperme pour faciliter sa liquéfaction. Elle joue également un rôle dans la carcinogénèse prostatique (26).

Dans des conditions pathologiques telles que l'hypertrophie bénigne ou le cancer de la prostate, une augmentation du taux de PSA dans de sang est observée. Il existe en effet une corrélation entre le taux sérique de PSA et le volume prostatique. Le taux de PSA est difficile à interpréter, il dépend de plusieurs facteurs: le volume de la prostate, la masse tumorale et le degré de différenciation de la prostate. Un faible taux

de PSA peut correspondre à une petite prostate saine mais également à une prostate néoplasique très différenciée. Il est admis toutefois que la valeur normale est comprise entre 0 et 4 ng/ml, un taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml est douteux, une valeur supérieure à 10 ng/ml doit faire suspecter un cancer, une valeur supérieure à 40 ng/ml doit faire suspecter une maladie extracapsulaire et une valeur supérieure à 100 ng/ml, un cancer métastatique. Le PSA est également un indicateur de la réponse aux traitements. Une bonne réponse aux traitements est représentée par une chute des PSA. Une augmentation de PSA sous traitement est habituellement un signe de progression et peut-être d'une résistance au traitement. La confirmation histologique est indispensable pour établir un diagnostic de certitude.

Les taux des phosphatases acides (PAP) ou des phosphatases alcalines (PAL) ne servent pas au diagnostic mais uniquement au suivi des patients. Les PAL sont un facteur pronostique important dans la maladie métastatique osseuse. Toutefois, les phosphatases alcalines n'augmentent pas toujours en proportion du volume tumoral des métastases osseuses, en particulier quand l'activité ostéoblastique n'est pas prédominante.

3. Biopsie de la prostate : (Type de description : BP trans-rectal échoguidée)

a. Information et préparation du patient :

Le patient a été informé des avantages et des risques de la biopsie, on réalisait un interrogatoire détaillé recherchant la prise d'antiagrégant ou d'anticoagulant qui doivent être arrêtés chaque fois que cela est possible. On recherchait également une infection urinaire qui contre-indique le geste. Une bandelette urinaire, voire Un examen cytobactériologique des urines, ont été réalisés au moindre doute.

Un lavement rectal peut être réalisé avant la toilette matinale le jour même du geste.

Une antibioprophylaxie par fluoroquinolone (Ciprofloxacine) 500mg, 1cp en prise unique, a été réalisée une heure avant la biopsie.

b. La position du patient :

Le patient a été mis en décubitus latéral gauche, les genoux et les hanches fléchis à 90°.



Figure 8: Installation du patient en décubitus latéral

c. Analgésie :

Certains patients ont bénéficié d'une anesthésie locale par infiltration péri-prostatique écho-guidée de 8ml de solution de xylocaine 2%, injectés au niveau de la base prostatique à la jonction prostate et vésicules séminales, ainsi que de part et d'autre de l'apex.

D'autres patients ont eu une simple anesthésie topique avec du gel de xylocaine en endorectal.

Après un délai de 4 min, les biopsies étaient effectuées à l'aide d'un pistolet automatique aiguille fine 18 Gauge.

d. Matériels de réalisation:

La réalisation de la BP nécessite :

- Une aiguille fine de 18 G type « tru-Cut » à usage unique, sa longueur est de 20 cm. Elle permet d'obtenir des carottes de 15 à 17 mm de long sur 1 mm de large.
- Un boîtier biopsique automatique à déclenchement.
- Un appareil échographique : la sonde échographique est une sonde électronique multiplanaire de 7 MHz. Le point d'entrée de l'aiguille est schématisé sur les coupes horizontales dites transverses, et le trajet de ponction sur les coupes longitudinales.
- Le reste du matériel : fixateur (formol 10%), fiche de renseignement clinique pour l'histologie, gants stériles, gel d'échographie stérile.



Figure 9: Matériels de réalisation de la BP

e. Technique de biopsie :

L'examen débutait par une analyse échographique de la prostate, comprenant une vérification de son volume et de sa structure, avec des images en coupe transversale et sagittale, à la recherche de toute lésion (zones hypoéchogène et hypereéchogène, calcifications, anomalies du contour et structures kystiques). Les vésicules séminales sont également visualisées à la recherche des signes d'envahissement.

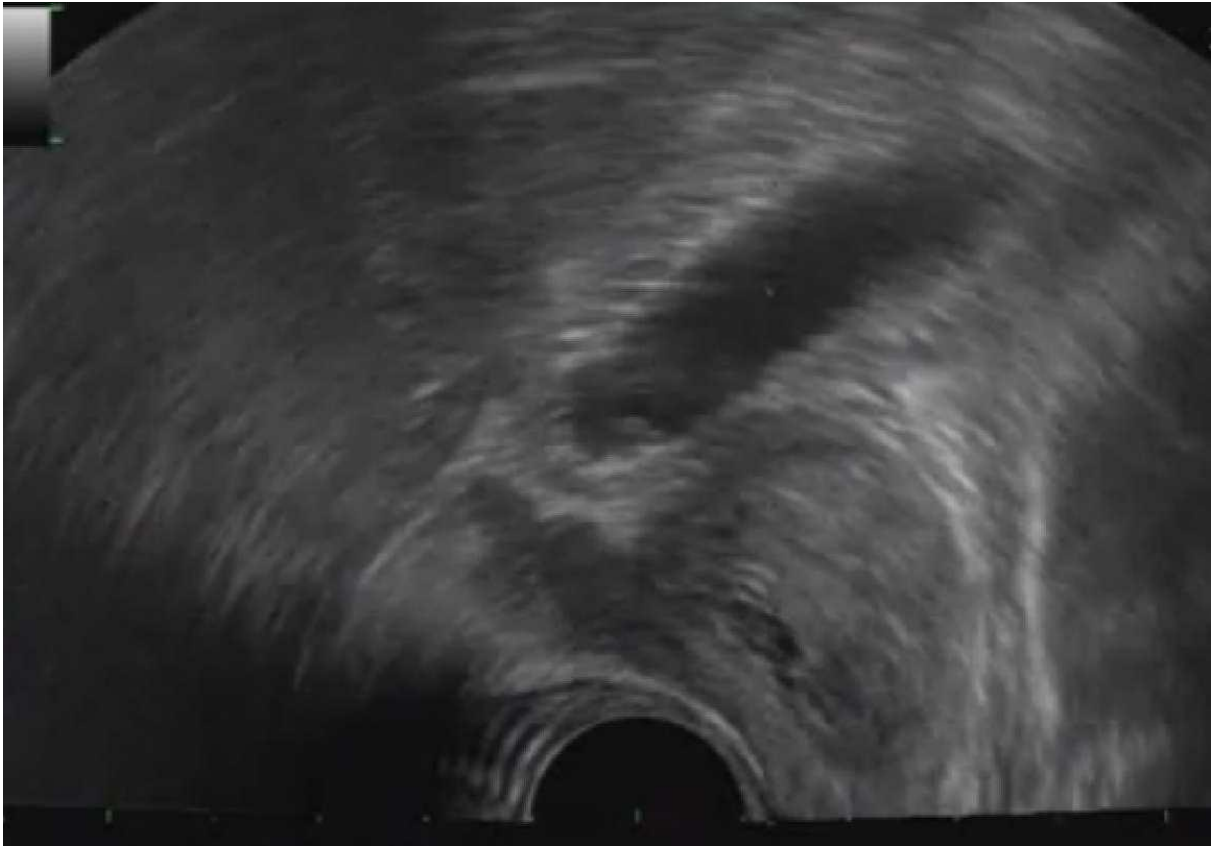


Figure 10: Image échographique montrant la prostate, la vessie et les vésicules séminales.

On avançait l'aiguille de la biopsie jusqu'au contact avec la capsule, puis on déclenche le tire, le nombre de carottes dépend du stade suspecte du cancer prostatique, du nombre de séries ainsi que de l'existence ou non de lésions suspectes à l'échographie. On réalise en général 14 prélèvements : 3 au niveau de la base, 3 au niveau medio-lobaire et 1 au niveau de l'apex, et ce de chaque côté de la prostate.

Les coupes sont réalisées soit dans un axe sagittal, soit dans un axe transversal, selon les habitudes du chirurgien.

Les carottes sont placées dans des cassettes numérotées ou dans des tubes : 2 tubes droit et gauche, sont en général utilisés quand le siège de la lésion ne risque pas de modifier l'indication thérapeutique. Elles sont ensuite envoyées au laboratoire d'anatomopathologie.



Figure 11: Carottes biopsiques sur une mousse imprégnée d'alcool

4. Anatomopathologie du CaP

Le CaP se développe dans 70% des cas au niveau de la zone périphérique de la prostate et plus rarement dans la zone de transition ou la zone centrale (27). En majorité, les cancers de la prostate sont des adénocarcinomes, le plus souvent multifocaux. Le CaP peut envahir les organes de voisinage en commençant par la graisse péri-prostatique puis les vésicules séminales. L'évolution peut être marquée par une dissémination métastatique préférentiellement au niveau ganglionnaire et osseux.

L'examen histologique est fondamental pour poser le diagnostic et établir une classification de la tumeur à visée pronostique qui permet d'adapter sa prise en charge ultérieure. L'évaluation anatomopathologique repose sur le score de Gleason.

Le score de Gleason fait partie des critères pronostiques histologiques et se base sur le degré de différenciation tumorale (28). Il s'évalue en fonction du degré de différenciation des cellules tumorales et de l'index mitotique (activité proliférative de la

tumeur). Le score de Gleason de 2 à 10 s'établit en additionnant le grade des deux contingents tumoraux prédominants et les plus agressifs. Il tient compte de l'hétérogénéité tumorale et permet de distinguer cinq groupes histopronostiques. Le grade G1 est le plus différencié, le grade G5 le moins différencié. On distingue 3 groupes selon ce score :

- les tumeurs bien différenciées (G1 et G2) : score 2 à 4
- les tumeurs moyennement différenciées (G3): score 5 à 7
- les tumeurs peu ou pas différenciées (G4 et G5): score 8 à 10

Ce score est nécessaire à la prise en charge thérapeutique car il est en étroite corrélation avec la survie.

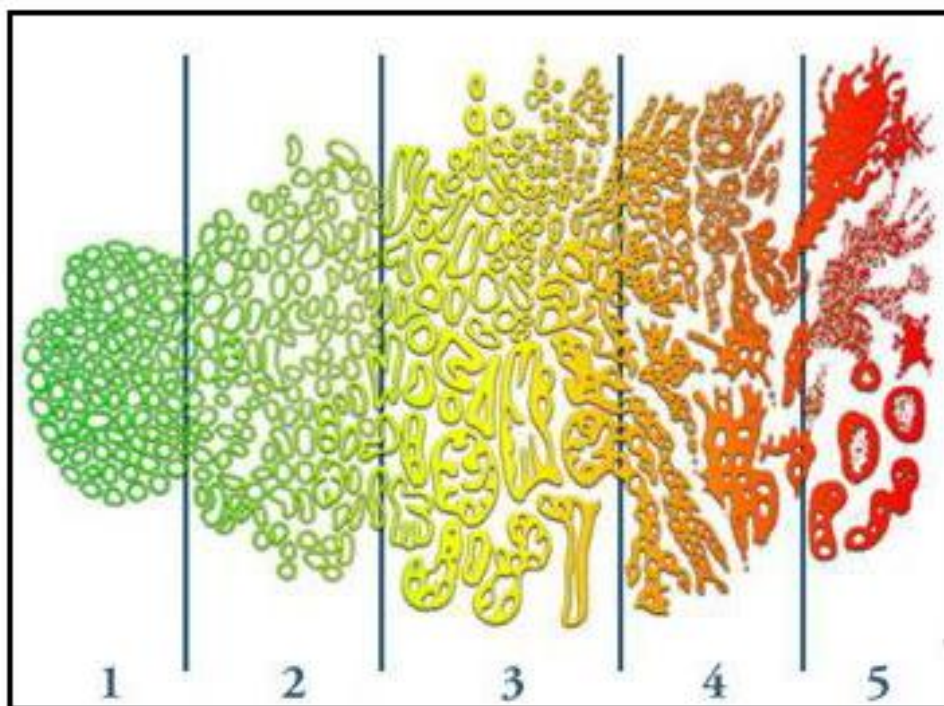


Figure 12: Représentation des grades histologiques du cancer de la prostate.

(Adapté de : Gleason DF. Urologic Pathology: The Prostate. Lea and Febiger, Philadelphia, 1977)

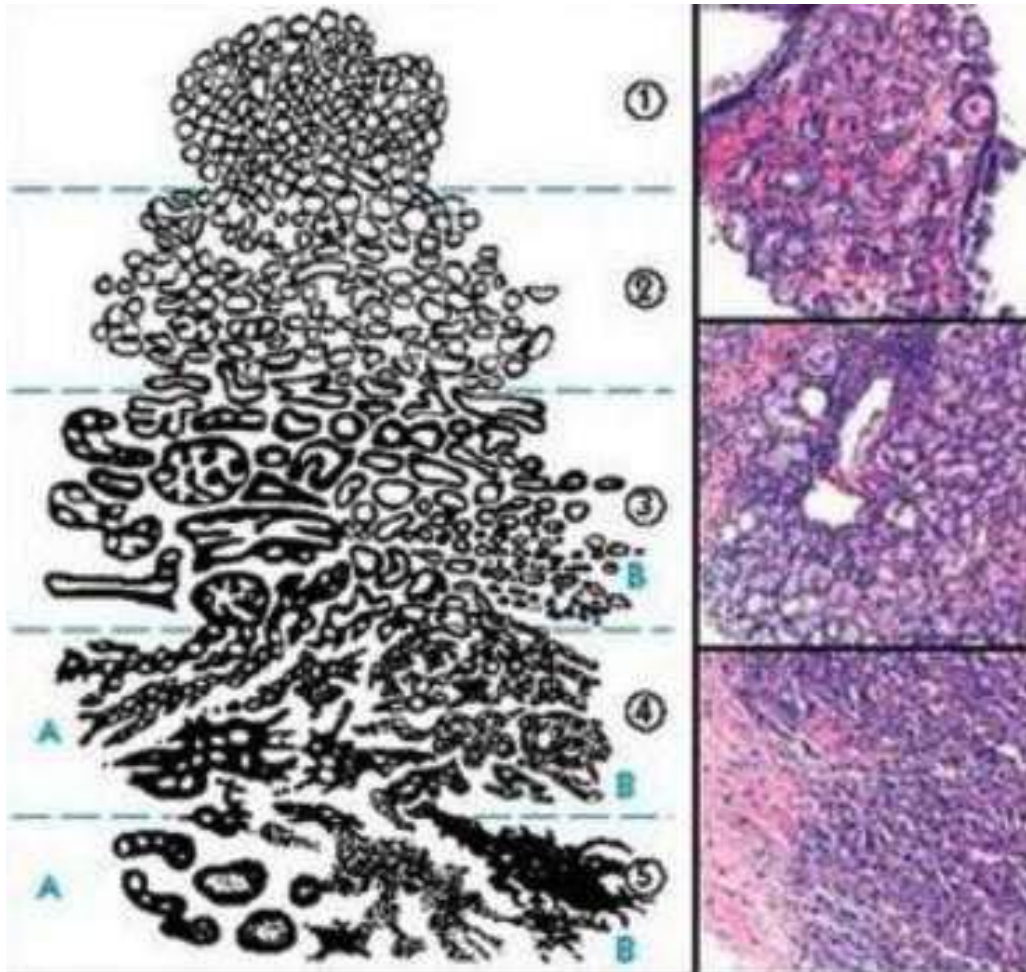


Figure 13: Schéma des différents grades du score de Gleason sur une coupe de tissu prostatique

(Salomon L. Le score de Gleason pour les nuls. Prog Urol. mars 2014;24(1):13-15.)

5. Classification TNM

Parallèlement à ces grades histologiques, il existe une stadification clinico-radiologique du cancer de la prostate. Cette stadification revêt une importance particulière pour la prise en charge thérapeutique.

La classification TNM est une classification internationale qui évalue l'extension du cancer à partir de trois critères :

- T pour la tumeur primitive et son envahissement local
- N pour la présence de ganglions envahis
- M pour la présence de métastases

Le TNM permet d'évaluer le stade du cancer, son pronostic et de préciser les thérapies adaptées.

Malgré l'utilisation des nouvelles techniques d'exploration radiologique, la classification des cancers de la prostate reste difficile, en particulier au stade localisé, et la stadification est bien souvent sujette à une marge d'erreur.

Dans le cas des cancers à risque intermédiaire ou élevé, un bilan d'extension est réalisé. Il comprend une scintigraphie osseuse, une IRM pelvienne et un scanner abdomino-pelvien.

D. Histoire naturelle du cancer de la prostate

La prostate est embryologiquement formée de deux parties (29) :

- Une partie craniale (ou antérieure ou centrale), riche en glandes et en tissu collagène qui donneront naissance dans la zone de transition à l'adénome prostatique.
- Une partie caudale (ou postérieure ou périphérique) qui est le siège de prédilection du cancer prostatique.

Un ou plusieurs foyers de cellules cancéreuses (adénocarcinome) vont proliférer sans qu'encore aujourd'hui on ne connaisse le mécanisme intime de déclenchement. Les cellules prostatiques vont se diviser au fil du temps jusqu'à atteindre un volume de 0,5ml, qui constitue le seuil du cancer prostatique potentiellement évolutif.

Les cellules malignes vont se développer en périphéries vers la capsule prostatique, le long des gaines des filets nerveux qui pénètrent dans la prostate. C'est donc le plus souvent un développement et une invasion par contiguïté vers les espaces péri-prostatiques, mais aussi vers les vésicules séminales situées à la base de la prostate. Dans quelques cas, on a décrit un envahissement sans continuité entre un foyer initial et des foyers secondaires surtout vers les vésicules séminales. Enfin, on reconnaît également des cas de développement cancéreux vers le centre de la prostate sans extension à la capsule, avec un volume important de cancer souvent non palpable au toucher rectal et responsable d'une élévation importante du taux de PSA (stadeT1c) (29).

Une fois la capsule prostatique ou les vésicules séminales atteintes par le cancer, les cellules malignes vont se développer dans l'espace péri-prostatique ou vers le sommet des vésicules séminales où elles vont atteindre des vaisseaux sanguins d'une part, mais aussi des canaux lymphatiques d'autre part. Ces deux atteintes vont être le point de départ de la dissémination métastatique des cellules cancéreuses vers les ganglions du petit bassin ou vers les organes et plus particulièrement vers les os (29).

1. L'extension locale :

Les cellules prostatiques malignes vont proliférer localement à la fois vers l'intérieur de la prostate pour atteindre l'urètre et le col vésical mais aussi vers les espaces péri-prostatique en arrière (vers le rectum) et en haut (vers la base de la vessie

appelée trigone) l'extension en dedans vers l'urètre et le col vésical va être responsable de troubles mictionnels, parfois une hématurie.

L'extension en arrière vers le rectum est palpable et explique dans les cas très évolués les troubles de compressions rectales à l'émission des selles (29).

Plus fréquent, est l'envahissement de la base de la vessie ou arrivent les deux uretères.

L'envahissement du trigone est souvent asymétrique avec un engainement tumoral du bas uretère responsable d'une dilatation urétérale unilatérale (urétéro-hydronephrose) hautement évocatrice d'un processus cancéreux local. Parfois d'emblée ou avec le temps, l'envahissement des deux méats urétéraux, responsable d'une anurie par obstruction (29).

2. Les métastases ganglionnaires :

Elles traduisent le caractère lymphophile de ce cancer avec un premier relais vers les ganglions du petit bassin (obturateur et iliaque) puis plus haut vers les ganglions autour de l'aorte, de la veine cave. Nous verrons que l'exploration et l'éventuelle analyse des ganglions du petit bassin fait partie du bilan d'extension du CaP avant d'affirmer son caractère localisé ou non à la prostate (29).

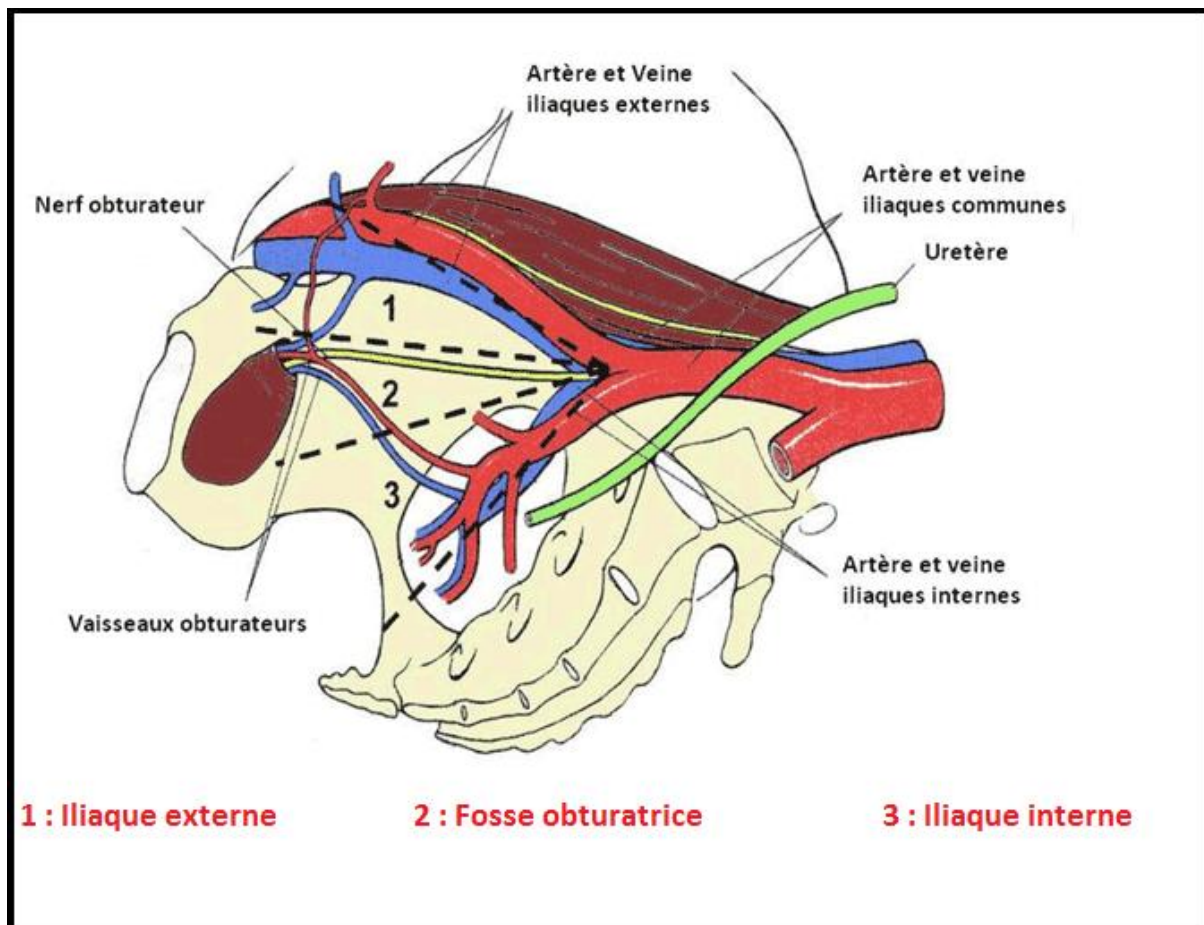


Figure 14: Limites anatomiques du curage ganglionnaire

(Curage ganglionnaire du cancer de la prostate: Association française d'urologie)

3. Les métastases hématologiques (osseuses) :

Dans le CaP, Les métastases osseuses représentent plus de 90 % des métastases à distance. Des métastases ont été également retrouvées dans les poumons, le foie et les glandes surrénales, de manière régulière mais très peu fréquente. D'autres localisations sont beaucoup plus rares et font l'objet de publications sous forme de cas cliniques, comme par exemple les métastases cérébrales(30)

Les métastases osseuses sont détectées approximativement chez 70% des patients qui meurent d'un CaP. Les métastases osseuses correspondent à un stade avancé de CaP, elles sont incurables et responsables de la mortalité due au CaP (31). Leur apparition affecte le pronostic vital et détériore la qualité de la vie du fait des

complications provoquées comme les douleurs, les fractures, les compressions médullaires ou les anémies, etc ...

Les sites métastatiques osseux préférentiels du CaP sont les os du bassin, les vertèbres et le sternum. Il existe deux catégories de métastases osseuses : les métastases ostéoblastiques et ostéolytiques. Les métastases ostéoblastiques sont caractérisées par une augmentation de l'activité des ostéoblastes, ce qui entraîne une augmentation de la densité osseuse. Dans le cas des lésions ostéolytiques, l'augmentation de l'activité des ostéoclastes entraîne la résorption de l'os. Contrairement à ce que l'on observe dans le cancer du sein où les métastases sont majoritairement ostéolytiques, les métastases du CaP sont le plus souvent ostéoblastiques ou mixtes.

La formation de métastases osseuses associe des mécanismes communs à toute dissémination métastatique (chimiotactisme, invasion tumorale) et des mécanismes spécifiques au tissu osseux (adressage des cellules tumorales à l'os, stimulation de la résorption ou de la formation osseuse).

La dissémination métastatique est un processus complexe multi-étapes constitué d'une suite d'événements et d'interactions entre la cellule tumorale et son environnement. Toutes les cellules tumorales ne possèdent pas la capacité de métastaser. Seules 1 à 2% des cellules qui se détachent de la tumeur primaire possèdent le potentiel de survivre et de se nicher dans d'autres organes. Les étapes précoces du processus métastatique à l'os nécessitent le développement d'un réseau vasculaire autour de la tumeur, la perte des propriétés d'adhésion et l'acquisition de propriétés invasives. Quand les cellules tumorales passent dans la circulation sanguine, l'installation sélective dans l'os nécessite un chimiotactisme spécifique du microenvironnement osseux, une adhérence sélective au niveau de la moelle osseuse, l'expression de facteurs de croissance et une matrice extracellulaire (MEC) appropriée

(32). Ces interactions entre la moelle osseuse et les cellules cancéreuses ont été évoquées pour la première fois par Paget qui a décrit la théorie de la bonne graine et de la bonne terre (33).

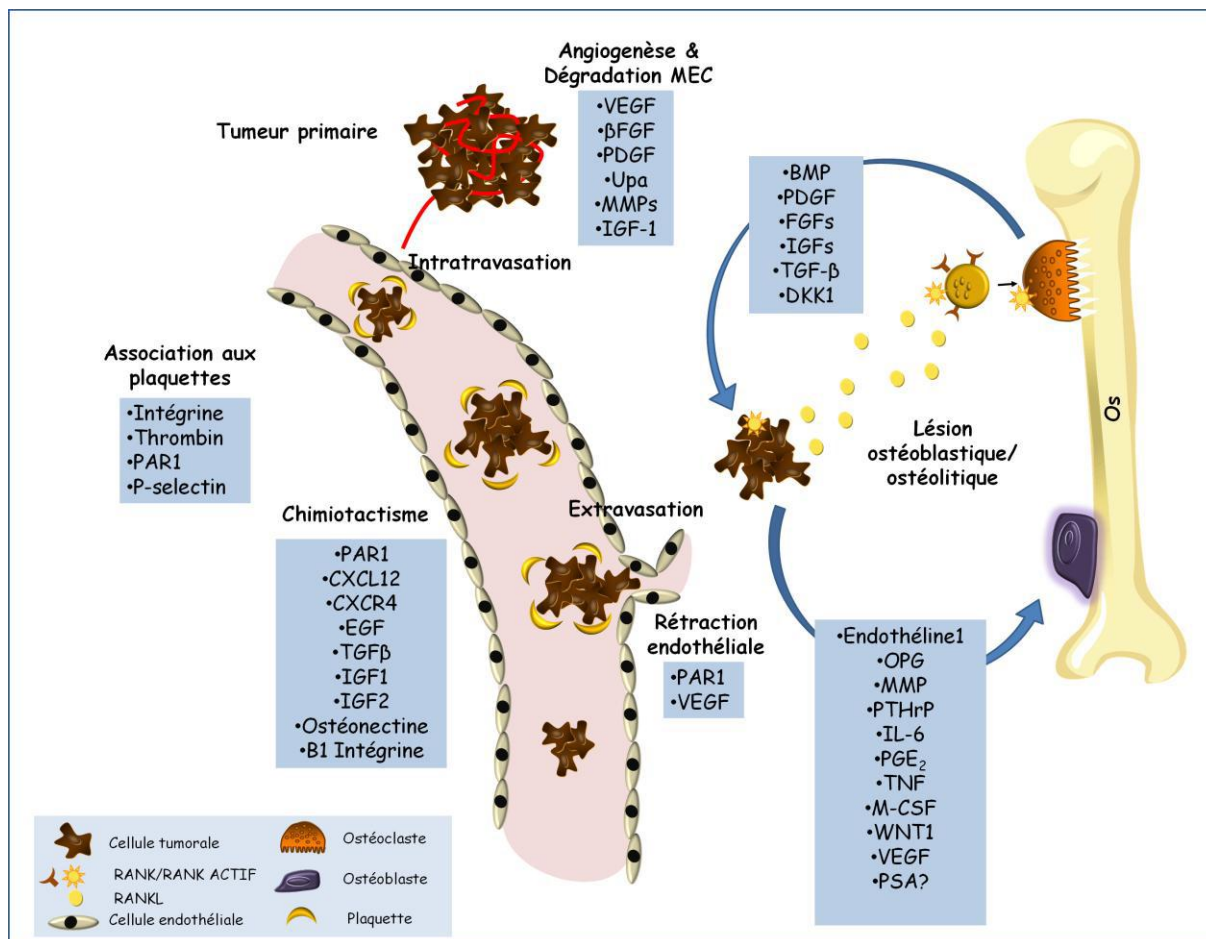


Figure 15: Acteurs moléculaires impliqués dans le processus métastatique osseux du CaP.

Adapté de (Roodman GD, et al., 2004 – Morrissey C, Vessella RL, 2007)

Le cancer de la prostate constitue une entité très hétérogène, avec des pronostics radicalement différents entre les maladies localisées et métastatiques, et des profils évolutifs très variables au sein des maladies disséminées, allant de l'indolence à la grande agressivité. Au stade métastatique, les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate sont étroitement liées à la réponse et à l'échappement aux divers traitements.

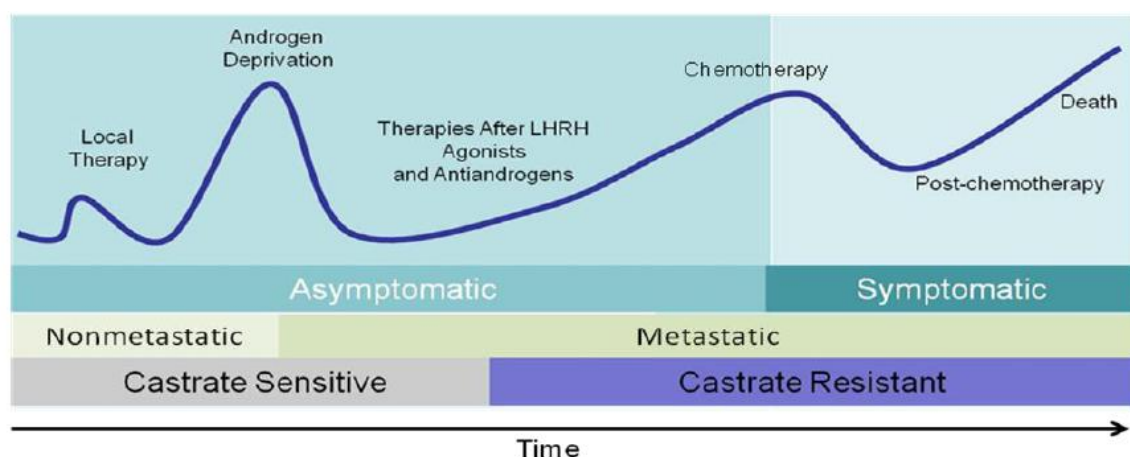


Figure 16: Histoire naturelle du cancer de la prostate

(Oudard Congrès de la Société Française de Cancérologie Privée 2012)

E. Traitement du cancer métastatique de la prostate :

1. Buts :

Le but du traitement des patients métastatiques est bien sûr d'améliorer la survie globale, mais aussi de retarder les complications osseuses, retarder le recours à la chimiothérapie, améliorer la qualité de vie, avec le meilleur rapport efficacité/tolérance.

2. Moyens thérapeutiques :

a. Hormonothérapie :

Le traitement de première intention repose sur l'utilisation de l'hormonothérapie avec les agonistes ou les antagonistes de la LH-RH (34) (l'orchidectomie peut aussi être une thérapie efficace si celle-ci est acceptée par le patient). Le praticien peut choisir l'une ou l'autre famille : il n'y a pas encore de données en faveur de l'une ou l'autre sauf chez les patients présentant une compression spinale chez lesquels les antagonistes de la LH-RH sont recommandés en première intention. Pour éviter l'effet flare up, un anti androgène pourra être utilisé en complément.

Bien que l'utilisation de l'hormonothérapie entraîne une diminution de la testostérone sérique de plus de 95%, une stimulation androgénique va persister grâce aux androgènes d'origine surrénalienne. C'est pourquoi l'utilisation de traitement combiné peut permettre d'obtenir de bons résultats.

Le blocage androgénique complet consiste en l'adjonction permanente d'un anti androgène à une castration chirurgicale ou médicale (par analogue de la LH-RH) (35). Cette possibilité thérapeutique fait plutôt débat : en effet de nombreuses études (36) réalisées incluant un blocage androgénique complet avec le flutamide et le nilutamide ont montré un bénéfice plutôt modeste en terme de survie chez des patients dont l'espérance de vie est inférieure à deux ans. Néanmoins des études plus récentes (Akaza et al (37)) incluant le bicalutamide lors d'un blocage androgénique complet ont montré un réel intérêt de cette molécule avec un gain de survie de plus d'un an par rapport au nilutamide et flutamide.

En pratique, la mise en place d'un blocage androgénique complet doit être discutée, car elle permet un gain en termes de survie relativement limité et une toxicité additionnelle propre aux anti-androgènes.

En cas de non indication d'un blocage androgénique complet, on pourra aussi utiliser un antiandrogène en monothérapie, de préférence, le bicalutamide.

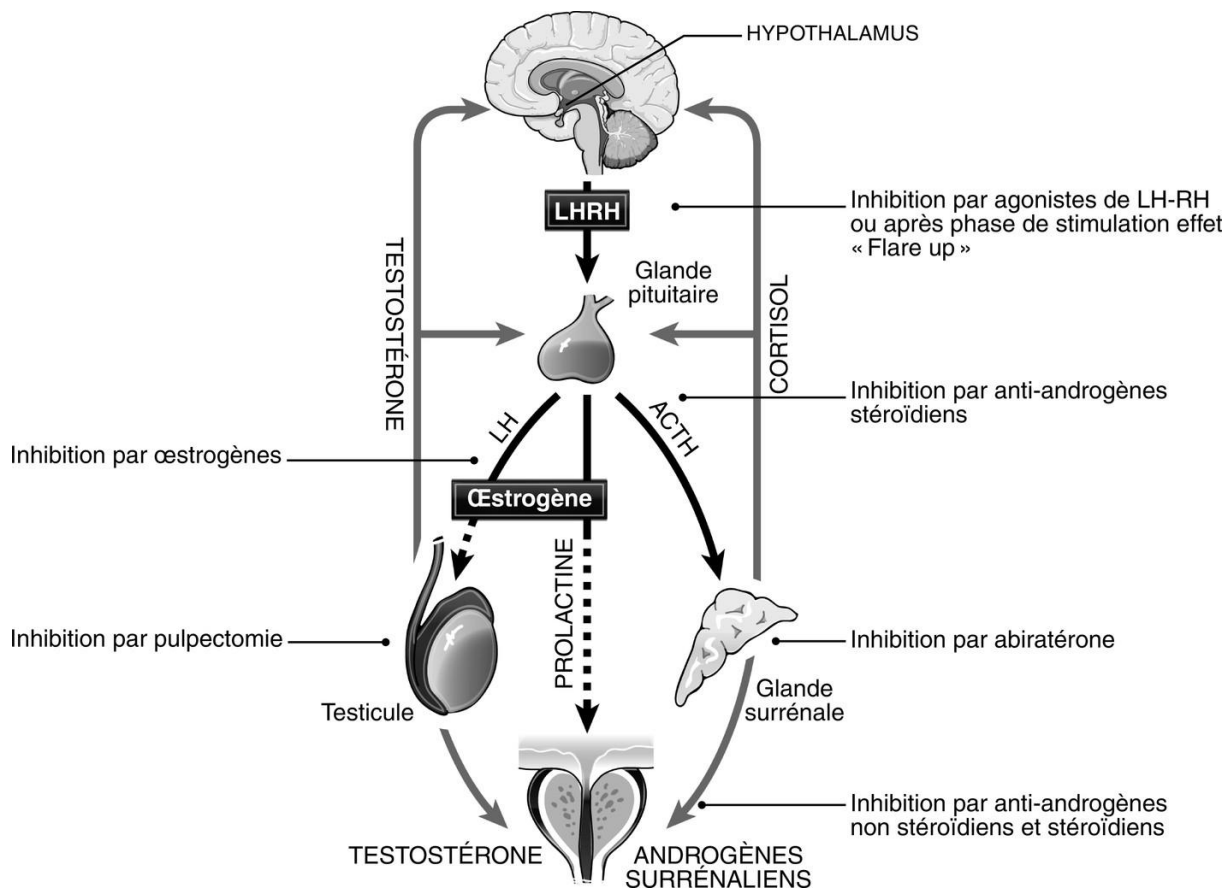


Figure 17 : Action des différents traitements antihormonaux

(PIERRE-OLIVIER BOSSET, ALEXANDRE DE LA TAILLE: TUMEURS DE LA PROSTATE)

b. Chimiothérapie :

La chimiothérapie est le traitement de référence utilisé lors de la résistance à la castration (40). Les molécules efficaces dans le traitement font parties de la famille des taxanes. Ces agents antinéoplasiques se fixent aux microtubules, constituants de base du fuseau mitotique. Ils stabilisent et empêchent sa dépolymérisation, bloquant ainsi le cycle cellulaire en phase M.

b.1. Chimiothérapie première ligne :

Le taxane utilisé en première ligne dans la prise en charge du CRPC est le docetaxel. Il est administré par voie intra veineuse en perfusion courte (une heure), la

posologie étant de 75 mg/m² par administration toutes les trois semaines associée à 10 mg de prednisone.

Le traitement par docetaxel doit être mis en place chez des patients présentant au moins deux augmentations successives du PSA sérique par rapport à une valeur antérieure et que cette valeur soit supérieure à 5ng/mL. L'initiation d'un tel traitement doit se faire chez les patients métastatiques symptomatiques. Il n'y a pas d'indication chez les patients en échappement hormonal non symptomatiques.

b.2. Chimiothérapie de seconde ligne :

En traitement de seconde ligne, la mitoxantrone possède une indication (en association avec des corticoïdes) dans les formes avancées du cancer de la prostate. La mitoxantrone est une molécule cytostatique appartenant à la famille des anthracéno-diones de synthèse. Elle agit comme agent intercalant au niveau de l'ADN et exerce une activité cytotoxique sur les cellules en phase de prolifération. Dans le cancer de la prostate, elle est utilisée en traitement palliatif à une posologie usuelle de 12 mg/m², par perfusion intraveineuse courte, toutes les trois semaines (41).

c. Traitement des métastases osseuses dans le cancer de la prostate :

La survenue de métastases osseuses est un événement commun dans l'évolution du cancer de la prostate. En effet, plus de deux tiers des patients présentant un carcinome développeront des métastases osseuses (38).

Les sites les plus communs sont le rachis, le pelvis, le crâne et les côtes mais les os longs peuvent aussi être touchés.

Cliniquement, cela se traduit par des douleurs, une hypocalcémie, une compression spinale, et des fractures pathologiques. De plus l'utilisation de médicaments inhibant la synthèse des androgènes accélère la perte osseuse en diminuant la densité osseuse. Durant la première année de traitement par des

inhibiteurs de la synthèse d'androgènes, la densité osseuse diminue de 3% au niveau des vertèbres lombaires.

La physiologie osseuse normale résulte d'un équilibre continu entre résorption et formation osseuse. La résorption osseuse est réalisée par des cellules appelées ostéoclastes qui sont attachées à la matrice osseuse. Ces cellules secrètent au niveau de leur pôle apical (situé au niveau de la matrice osseuse), des enzymes et des *métalloprotéases* dégradant la matrice. Son pôle opposé ou pôle basolatéral est en contact avec l'environnement de la moelle osseuse et du périoste. La résorption osseuse libère des facteurs de croissance notamment le TGF- β et l'IGF1 et 2 permettant la croissance d'autres cellules appelées ostéoblastes. Ces ostéoblastes provenant des cellules stromales osseuses ont pour rôle de produire et d'organiser la matrice osseuse.

Les mécanismes responsables des métastases ostéo-condensantes et ostéolytiques dans le cancer de la prostate sont très nombreuses et interdépendantes.

Cependant on peut dégager deux mécanismes physiopathologiques majeurs concourant à la formation de métastases. D'une part les cellules tumorales sont responsables de la formation d'un stroma fibreux (par la synthèse des facteurs de croissance, de prolifération et de différenciation des ostéoblastes qui secrètent à leurs tours des facteurs de croissance qui sont captés par la matrice osseuse) et d'autre part il existe une réaction ostéoblastique osseuse en rapport avec « l'agression tumorale » (39).

La prise en charge des métastases osseuses repose sur la prescription de biphosphonates. Ces molécules inhibent l'activité ostéoclastiques et interrompent donc le cercle vicieux entre les ostéoclastes, ostéoblastes et les cellules tumorales. Le traitement standard aussi bien dans la prévention que dans le traitement des complications osseuses est l'acide zolédronique. Les radio-isotopes tels que le

Strontium 89 ou le Samarium 153 ont également un intérêt dans la prise en charge des douleurs associées aux métastases osseuses. Ces molécules émettent des radiations ionisantes au niveau des cristaux d'hydroxyapatite de calcium (en grande quantité au niveau des métastases osseuses).

d. Nouvelles thérapies dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration :

L'avènement de nouveaux traitements comprenant l'immunothérapie, la thérapie ciblée, et la suppression androgénique a permis d'étendre et de révolutionner la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration. Des nombreuses options thérapeutiques sont maintenant disponibles avant ou après l'utilisation de la chimiothérapie. Tous ces nouveaux traitements sont basés sur une connaissance plus approfondie des mécanismes physiopathologiques et immunologiques du cancer de la prostate.

d.1. Immunothérapies :

Au cours de ces dernières années, l'immunothérapie est apparue comme une stratégie intéressante et attractive dans le cancer de la prostate (42).

Ce concept se justifie par l'observation d'une réponse naturelle lymphocytaire T, reconnaissant différents antigènes tumoraux bien caractérisés sur le plan moléculaire. La majorité des stratégies d'immunothérapie cherchent à activer les lymphocytes T anti tumoraux. L'objectif principal étant d'exploiter le système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales grâce notamment aux antigènes associés aux tumeurs.

Dans la prise en charge du cancer de la prostate, l'immunothérapie repose essentiellement sur l'approche vaccinale et les traitements immuno modulateurs.

d.2. Nouvelles molécules d'hormonothérapies

Une autre alternative thérapeutique consiste à diminuer la concentration de testostérone circulante. Lorsqu'elle est trop élevée, la testostérone est fortement corrélée à une augmentation de l'incidence du CRPC. Depuis de nombreuses décennies, la majorité des thérapies (chirurgicales ou médicamenteuses) sont utilisées dans le but d'obtenir une valeur de testostérone sérique inférieure à 50ng/mL. Cependant dans les cancers de la prostate résistant à la castration, les analogues de LH-RH ou la chirurgie ne sont plus efficaces.

C'est donc pourquoi, de nouvelles molécules sont mises au points pour diminuer davantage la testostérone sérique chez les patients atteints de CRPC. Deux nouvelles molécules montrent des résultats encourageant à ce niveau : il s'agit de l'acétate d'abiraterone . C'est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (43). Il inhibe de manière sélective deux enzymes (la *17 alpha hydrolase* et la *C17, 20 lyase*) qui interviennent dans la conversion des androgènes au niveau testiculaire, surrénalien ainsi qu'au niveau des tissus tumoraux prostatiques.

Le but de cette thérapie est de diminuer les taux sériques de testostérone et d'autres androgènes à des taux inférieurs que ceux constatés après orchidectomie ou administration d'agonistes de la LH-RH.

e. Soins palliatifs et soins de support

L'un des objectifs principaux dans la prise en charge du cancer de prostate est le confort avec une bonne qualité de vie du patient.

L'objectif du clinicien est le traitement de tout nouveau symptôme pouvant entraver le quotidien du patient.

La prise en charge se fait de manière pluridisciplinaire et les décisions sont souvent prises en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), notamment avec

l'aide active des équipes de soins palliatifs, du médecin référent et des médecins algologues.

A ce titre, la prise en charge de la douleur peut faire employer :

- Des antalgiques de paliers 1, 2 ou 3, selon les recommandations de l'HAS
- De la radiothérapie antalgique sur les métastases osseuses douloureuses.

3. Indications (85) :

a. Stade métastatique hormono-naïf :

Stade	Modalité	Description	Niveau de preuve	Niveau de recommandation
M1 hormono naïf	Hormonothérapie immédiate (standard)	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatique : pour éviter les complications graves • asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications 	1b	A
	Hormonothérapie retardée (option)	asymptomatique volontaire et informé	2b	B
	Hormonothérapie continue (standard)		1b	A
	Hormonothérapie intermittente (option)	Paucimétastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA < 4 ng/ml après 6 mois de BAC	1b	B
	Hormono-chimiothérapie (standard)	Métastatique d'emblée <ul style="list-style-type: none"> • en particulier en cas de forte masse tumorale • état général compatible avec une chimiothérapie 	1a	A
	Traitement local	Non recommandé en dehors d'un protocole de recherche clinique	4	A
	Médicaments ciblant l'os	Non recommandé	1	A

b. stade de la résistance à la castration (CPRC)

b.1. Définition :

- 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 *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST). (13)

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

b.2. Comment évaluer la réponse au traitement du CPRCm :

- **Évaluation du traitement dans le CPRCm :**

Dans les essais thérapeutiques, les deux critères de jugement utilisés sont la survie sans progression radiographique et la

SG qui reste le *gold standard*. Une quantification précise de l'effet thérapeutique sur les métastases osseuses est difficile et rarement utilisée en pratique.

L'amélioration de la qualité de vie et de la survie sans progression radiographique est utilisée en pratique.

- **PSA comme marqueur de réponse :**

Il n'existe aucun consensus sur l'importance et la durée de la baisse du PSA. Dans les essais d'immunothérapies évaluant le sipuleucel-T et le vaccin TRICOM PROSTVAC, il a été retrouvé un bénéfice en SG sans modification du PSA posant le problème de l'intérêt du dosage du PSA en dehors des HTs et des cytotoxiques. Néanmoins il a été montré qu'une baisse du PSA > 30 % dans l'étude TAX 327 (docétaxel) et également dans l'étude AFFIRM (enzalutamide) était un facteur prédictif (*surrogate marker*) de survie.

- **Recommandations de surveillance :**

En dehors des essais cliniques : évaluation clinique et biologique (PSA) en consultation tous les 3 mois.

La fréquence des examens d'imagerie dépend du contexte clinique (surveillance personnalisée) (grade B)

b.3. Première ligne de traitement

Aucune recommandation, clairement établie, ne peut être faite entre une HT de 2e génération et une chimiothérapie en l'absence de facteurs prédictifs validés d'efficacité.

Parmi les critères qui vont orienter les choix, il faut considérer un certain nombre de facteurs comme le statut de performance et l'âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas des métastases, le caractère très indifférencié neuro-endocrine de la tumeur, la durée de la réponse à l'HT initiale (l'hormono-sensibilité), l'utilisation du docétaxel à la phase hormono-naïve.

Chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une nouvelle HT est indiquée. Au contraire, en cas de tumeur indifférenciée (en particulier en différenciation neuro-endocrine) de métastases viscérales ou osseuses très symptomatiques, d'un échappement rapide après HT initiale (inférieur à 1 an), une chimiothérapie sera privilégiée chez les patients susceptibles de la recevoir.

b.4. Seconde ligne de traitement

Pour le traitement de deuxième ligne, il faudra tenir compte des résistances croisées entre abiraterone et enzalutamide et privilégier une chimiothérapie si la 1re ligne de traitement était une HT de 2e génération. On prendra en compte l'état général et l'âge du patient.

En cas de métastases osseuses exclusives (ou prédominantes), le radium-223 pourrait être utilisé si celui-ci était disponible. Actuellement l'étude des variants

d'épissage (AR-V7) dans les cellules tumorales circulantes pour prédire une résistance à une nouvelle HT reste du domaine de la recherche et n'a pas d'applications pratiques.

Recommandations dans le CPRCm		NP	Grade
La prise en charge du patient doit s'inscrire dans une approche multidisciplinaire.		3	A
CRPCm 1re ligne	Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un antiandrogène de 1re génération	1b	A
	En cas de blocage androgénique complet avec un anti-androgène de 1re génération, celui-ci doit être arrêté. il n'y a pas d'indication à la recherche d'un syndrome de retrait.	2a	A
	Il n'existe pas de facteur prédictif clairement identifié pour choisir le traitement le plus adapté entre une hormonothérapie de 2e génération et une chimiothérapie.	2	A
	Chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une hormonothérapie de 2e génération est préconisée	3	B
	En cas de tumeur indifférenciée, neuroendocrine, 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.	3	B
CRPCm 2e ligne	Tenir compte de la 1re ligne et des résistances croisées entre abiraterone et enzalutamide	2	A
	Privilégier une chimiothérapie si la 1ère ligne de traitement était une HT de 2e génération. On prendra en compte l'état général et l'âge du patient.	2	A
	Après docétaxel, l'acétate d'abiraterone et l'enzalutamide ont montré un bénéfice en survie globale.	1	A
	En cas de progression après docétaxel, la chimiothérapie de 2e ligne est le cabazitaxel.	1b	A
	En cas de métastases osseuses exclusives, le radium-223 est une option avant ou après docétaxel.	1b	A

MATERIELS ET METHODES

A. "Désign" de l'étude :

Il s'agit d'une étude analytique rétrospective réalisée au sein des services d'urologie et d'oncologie de l'HMMI de Meknes durant la période allant de janvier 2012 jusqu'à Septembre 2016.

B. Population étudiée:

Tout patient présentant un cancer de la prostate résistant à la castration soit d'emblé ou après échec d'un traitement localisé.

C. Moyens d'évaluation :

Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient présenter un diagnostic du CPRC répondant à la définition ci-dessous :

- 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 *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST). (13)

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

D. Variables étudiées :

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques disponibles aux archives des services d'urologie et d'oncologie de HMMI

En fonction du délai de survie sans résistance à la castration, les paramètres étudiés étaient :

- **Les facteurs sociodémographiques** : âge au moment du diagnostic.
- **Les facteurs cliniques** : stade TNM
- **Les facteurs para-cliniques** : taux du PSA et résultats de la biopsie (Score de Gleason).
- **Le score ECOG**
- **Suivi** : Délai d'atteinte du Nadir du PSA et le délai de la survenue de la résistance à la castration.

Pour effectuer au mieux notre travail, nous avons utilisé une fiche d'exploitation que nous avons élaborée comme support. Celle-ci nous a permis de recueillir les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques. (voir annexes)

E. Analyse statistique :

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS pour Windows. (IBM corporation, ARMONK, NEW YORK, U.S.)

L'analyse des données a fait appel à 2 niveaux :

- **Analyse descriptive**: a consisté à calculer des pourcentages pour les variables qualitatives et des mesures de tendance centrale (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type, minimale, maximale) pour les variables quantitatives.
- **Analyse univariée**: a fait appel au test de Chi² pour la comparaison des pourcentages et le test t de Student pour la comparaison des moyennes. Le seuil de signification retenu est $p < 0,05$.

RESULTATS

A. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population :

1. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients est de 70,5 ans +/- 7,4 avec des extrêmes allant de 54 ans à 92 Ans, dont 30 cas (75%) ont eu un âge ≥ 65 ans. La répartition selon les tranches d'âges est :

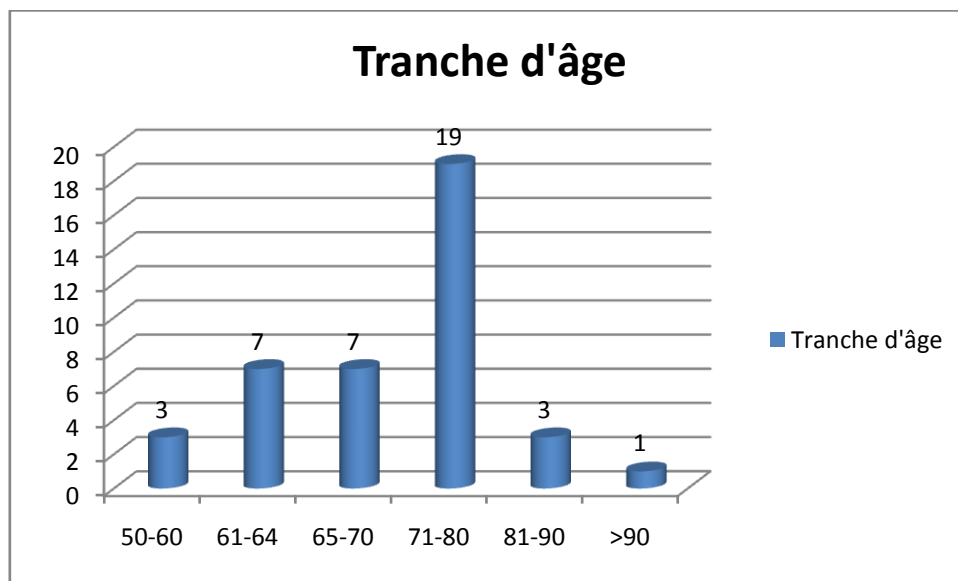


Figure 1 : Répartition Selon l'âge

2. Répartition selon le terrain et l'état général initial :

Neuf de nos patients (22,5%) ont été porteurs de maladies chroniques associés.

Tableau 1: Répartition selon le terrain

Maladies associés	Nombre de cas	Taux(%)
Diabète	7	17,5
HTA	3	7,5
Tabac	3	7,5

Deux patients ont eu comme ATCD un AVC ischémique ; 1 patient avait une cardiopathie valvulaire (Insuffisance aortique) et un seul patient était asthmatique.

Dans les antécédents familiaux, on a recensé 1 cas de cancers familiaux.

L'état général des patients a été évalué à l'aide du score ECOG (voir annexes) Les résultats ont été présentés dans le tableau ci-dessous:

Tableau 2: Répartition selon l'état général initial

Score ECOG	Nombre de patient	Pourcentage(%)
0	11	27,5
1	21	52,5
2	8	20

3. Répartition selon les caractéristiques cliniques et para-cliniques pré-thérapeutiques :

a. Les caractéristiques cliniques :

a.1. Motif de consultation :

Aucun patient n'a été hospitalisé pour découverte du CaP après un dépistage systématique.

La majorité des patients a été vue à un stade avancé de la maladie. Ainsi 12 patients (30%) ont eu des signes urinaires comme motif de consultation par ailleurs 28 patients (70%) ont eu des signes liés aux métastases osseuses.

Tableau 3: Répartition selon le motif de consultation

Motif de consultation	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Signes urinaires	12	30
Signes liés aux métastases	28	70

a.2. Examen clinique : Toucher rectal

Dans notre série, 32 patients ont présenté une prostate suspecte (80%) ; 2 patients (5%) ont présenté une prostate normale à l'examen. Les résultats du TR ne figurent pas sur les dossiers dans 06 cas.

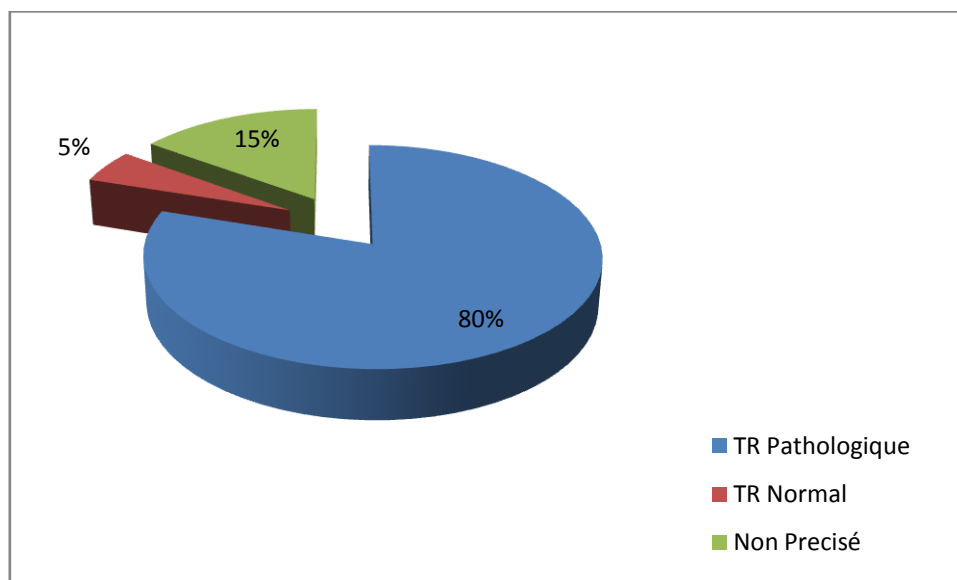


Figure 2 : Les données du toucher rectal dans notre série.

b. les caractéristiques para-cliniques :

b.1. Echographie vésico-prostatique :

L'échographie vésico-prostatique est notée chez 16 patients (40%). Elle a montré une prostate hétérogène dans 11 cas (68,8%). Le volume prostatique échographique variait entre 20 et 300g.

Une vessie de lutte a été retrouvée chez 7 patients (soit 43,8 %) ; une vessie diverticulaire chez 1 patients et une lithiase associée a été retrouvée dans 1 cas.

Tableau 4: Aspect échographique de la prostate.

Prostate	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Hétérogène	11	68,8
Homogène	5	31,2
Total	16	100

b.2. PSA initial :

Nous avons retrouvé la valeur du taux du PSA chez tous les patients. La valeur minimale du PSA dans notre série est de 1,46 ng/ml, la maximale étant de 1110 ng/ml et un taux moyen de 213,9ng/ml.

Nos résultats sont regroupés en 2 groupes :

⇒ Inférieure à 50 ng/ml (PSA < 50)

⇒ Supérieure à 50 ng/ml (PSA ≥ 50).

Tableau 5: Résultats du Dosage du PSA

Valeur De PAS	Nombre de patients	Pourcentage(%)
Inferieure à 50 ng/ml	16	40
Supérieur à 50 ng/ml	24	60

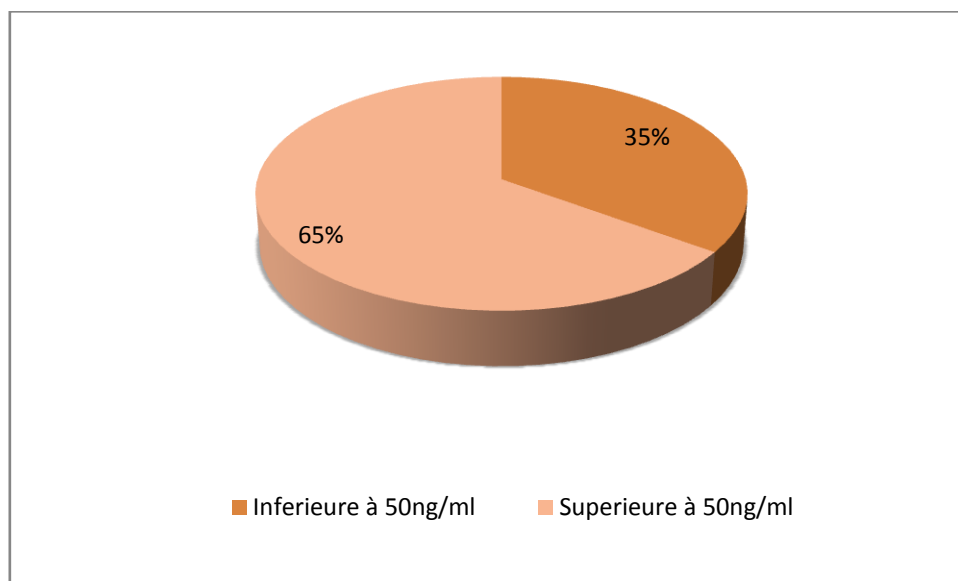


Figure 3 : Taux du PSA au moment du diagnostic

b.3. Anatomie-pathologie :

- **Diagnostic anatomopathologique :**

Le diagnostic histologique de CaP a été posé grâce à une biopsie prostatique chez 33 patients, par une résection trans-urétrale chez 3 patients et chez 1 patient suite à une biopsie du site métastatique (métastase orbitaire).

- **Types anatomopathologiques :**

Dans notre série, dans 100% il' s'agissait d'un adénocarcinome de la prostate.

- **Score de Gleason :**

Le score de Gleason est précisé dans 36 comptes rendus d'anatomopathologie soit 90%.

Le score moyen de Gleason dans notre série était de 7,45.

La répartition se présente comme suit :

Tableau 6: Score de Gleason

Score de Gleason	Nombre de cas	Pourcentage(%)
SG <7	7	17,5
SG ≥7	28	70
Inconnu	5	12,5

- **Différenciation nucléaire :**

Ce paramètre a été étudié chez 36 patients : 13 (36%) était peu différenciés, 18 (50%) moyennement différenciés et 5(14%) bien différenciés.

L'engainement péri-nerveux est constaté chez 13 cas soit 35% des pièces anatomo-pathologiques. Alors que la composante neuro-endocrine est décrite chez 3 cas soit 8%.

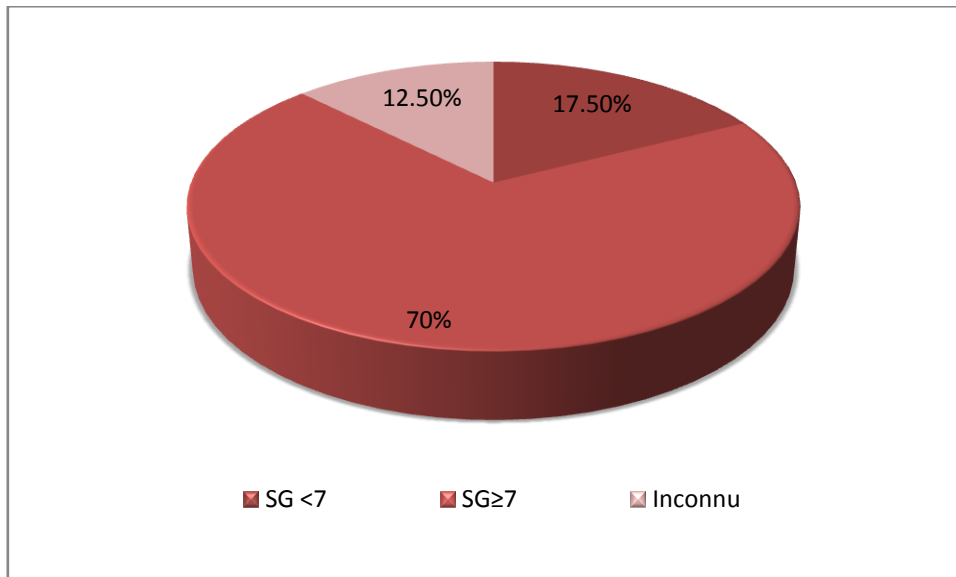


Figure 4: Score de Gleason

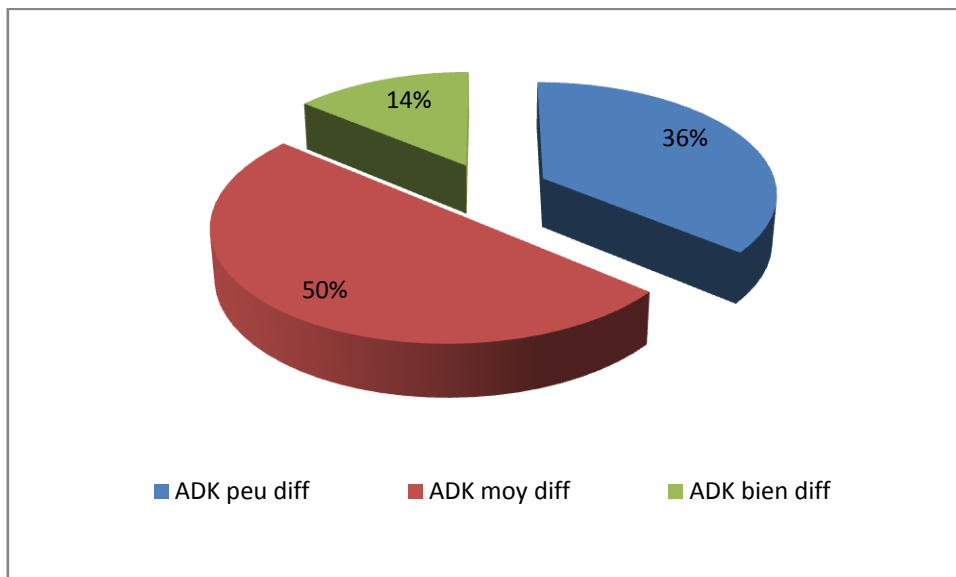


Figure 5: La différenciation nucléaire

b.4. Bilan d'extension :

- **IRM pelvienne :**

Réalisée chez 24 patients. L'aspect de la prostate a été en faveur d'une hyperplasie prostatique hétérogène évocateur de malignité dans 92% des cas. La mise en évidence d'un nodule prostatique a été possible dans 30% des cas. La taille des nodules variait entre 15 et 25mm avec une moyenne de 16.75mm.

L'extension extracapsulaire et l'invasion des vésicules séminales ont été notées chez 8 patients (33%).

Des adénopathies étaient présentes chez 8 patients (33%) au niveau des localisations suivantes : la région postéro-latérale de la vessie, la chaîne obturatrice, la chaîne iliaque interne et iliaque externe.

- **Scintigraphie osseuse :**

27 patients (67,5%) ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse, 23 patients (85%) présentaient des métastases osseuses essentiellement au niveau du rachis, bassin, fémur, côtes, crâne, membres supérieurs, et les membres inférieurs.

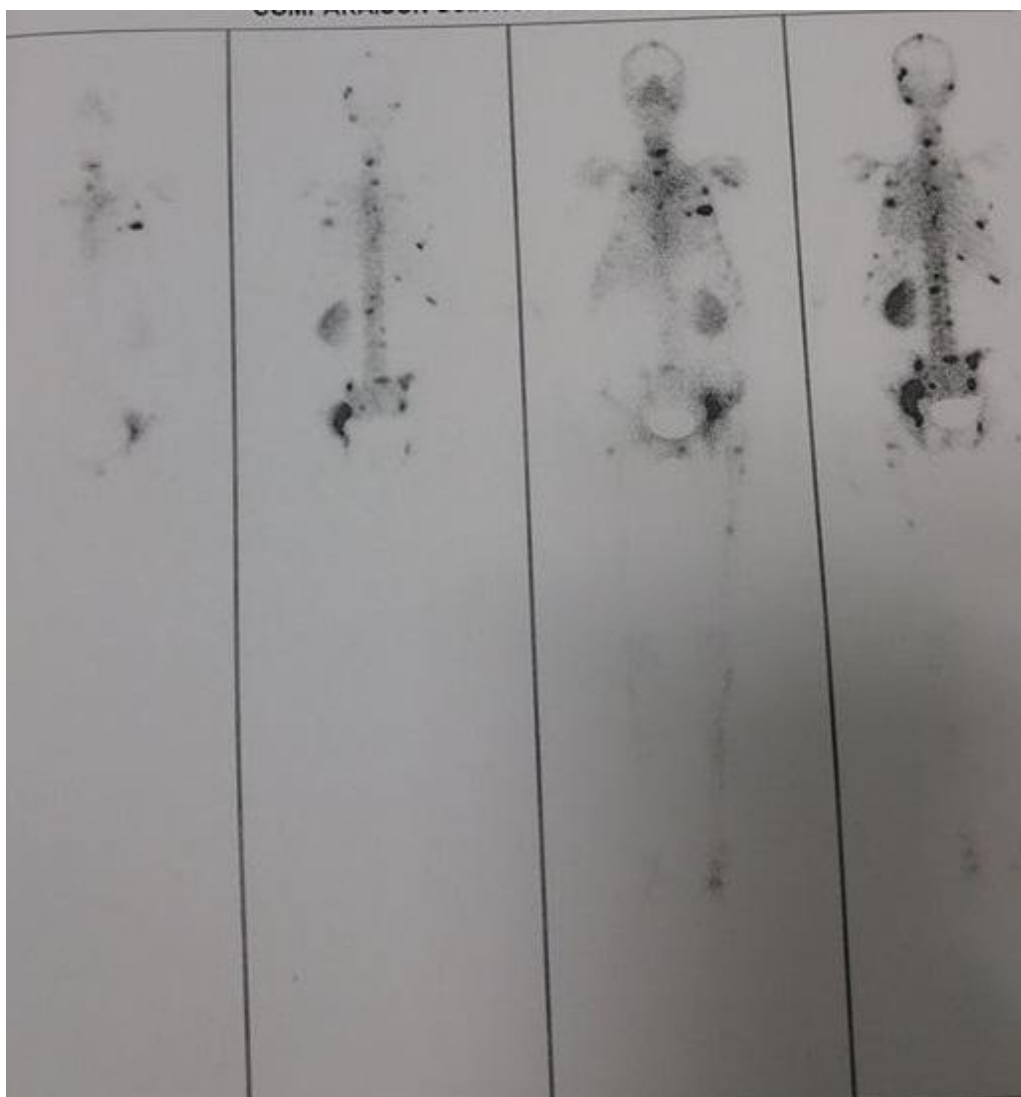


Figure 6: Scintigraphie osseuse montrant des localisations secondaires

- **TDM Thoraco–abdomino–pelvienne :**

Elle est pratiquée chez 24 patients (60%). Les résultats sont représentés dans les tableaux suivants :

Tableau 7:Résultats du scanner TAP –envahissement local–

Envahissement local	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Oui	8	33
Non	16	67
Total	24	100

Tableau 8 : Résultats du Scanner TAP – Métastases

Site métastatique	Nombre de cas	Pourcentage(%)
M. ganglionnaire	8	33
M. osseuse	16	67
M. hépatique	4	17
M. pluro–pulmonaire	5	21
M. péritonéal	1	4

Les métastases osseuses sont osteo–condensentes dans 82% des cas.

- **Autres :**

7 patients ont bénéficié d'une IRM médullaire et qui objectivé dans 100% des métastases rachidiennes sans signes de compression médullaire.

2 TDM cérébrale ont été faites et qui ont objectivé des métastases cérébrales.

4. Stade TNM :

La distribution des patients selon le stade TNM a été représentée dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 9: Stade T

T	Nombre de patients	Pourcentage(%)
T1-T2	16	40
T3-T4	8	20
Non précis	16	40

Tableau 10: Stade N

N	Nombre de cas	Pourcentage(%)
N0	18	45
N1	8	20
Non précis	14	35

Tableau 11: Stade M

M	Nombre de cas	Pourcentage(%)
M0	6	15
M1	34	85

5. Traitement :

a. Chirurgie :

Les résultats sont présentés dans le tableau :

Tableau 12: Traitement Chirurgicale

Technique chirurgicale	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Prostato-vesiculectomie totale	6	15
RTUP	3	7,5
Pulpectomie	3	7,5

b. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie a été prescrite chez tous les patients : seule chez 18 cas (45%) ; associé à une chimiothérapie chez 16 patients (40%) ; et couplée à une radiothérapie chez 6 cas (15%).

37 patients ont bénéficié d'une castration médicale soit 92,5%.

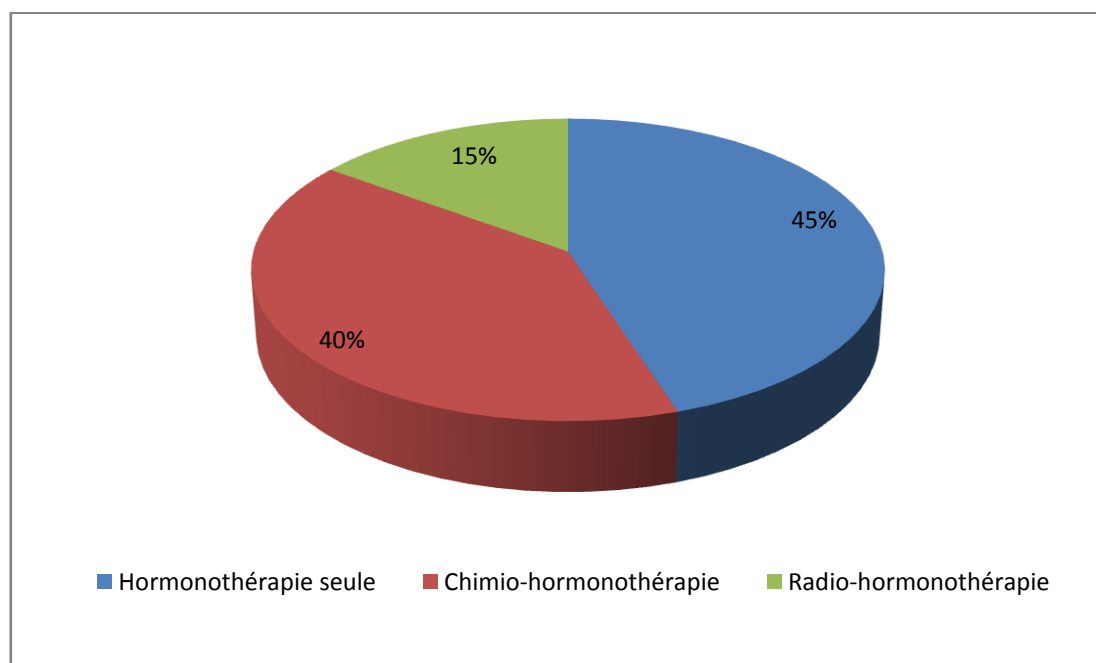


Figure 7: Types du traitement

Malgré le coût élevé d'un tel traitement ; L'hormonothérapie a été prescrite vu que la majorité de nos patients sont sous couverture sociale.

Tableau 13 : Traitement Hormonal

Molécules	Nombre de cas
Analogues du LH-RH	21
Analogues du LH-RH+ Bicalutamide	16
Abiratérone acétate	3

c. **Radiothérapie :**

La radiothérapie seule a été recommandée chez 6 patients à but antalgique des métastases osseuses (Epaule, bassin, hanche..)

d. **Chimiothérapie :**

La chimiothérapie a été pratiquée toujours en association avec l'hormonothérapie chez 16 patients.

e. **Traitement associés :**

L'acide zolédronique a été prescrit chez 29 patients soit 72,5% des cas .Cette molécule est efficace dans la réduction du nombre de fractures osseuses, mais elle ne diminue pas l'intensité de la douleur.

6. **Les données de la Survie :**

a. **Délai de survie sans résistance à la castration :**

Le délai moyen de la survie sans résistance à la castration est de 17,78 mois +/- 9,98 avec une minimale de 6mois et une maximale de 38 mois.

b. **Délai d'atteinte du Nadir du PSA :**

Le délai moyen d'atteinte du nadir du PSA est de 6mois +/- 3, avec des extrêmes allant du 3mois au 12 mois.

c. Délai sans progression biologique :

Après l'atteinte du nadir du PSA, on parle du délai sans progression biologique qui était en moyen du 7,75 mois +/- 7,36 avec une minimale de 2 mois et une maximale de 24 mois.

d. Délai sans progression clinique et radiologique :

La récurrence biologique peut précéder de plusieurs mois la récurrence clinique (douleurs osseuses, nouveaux foyers de fixation scintigraphique), le délai moyen sans progression clinique et biologique était 12 +/- 8 mois avec un maximale du 38 mois et une minimale de 5 mois.

B. Etude analytique des facteurs de predictifs :

1. l'âge au moment du diagnostic:

Age des patients	<65ans	≥65 ans	ρ
Délai de la survie sans résistance (mois) ± écart type	31,2±1,9	13,3 ± 1,1	ρ<0,0001

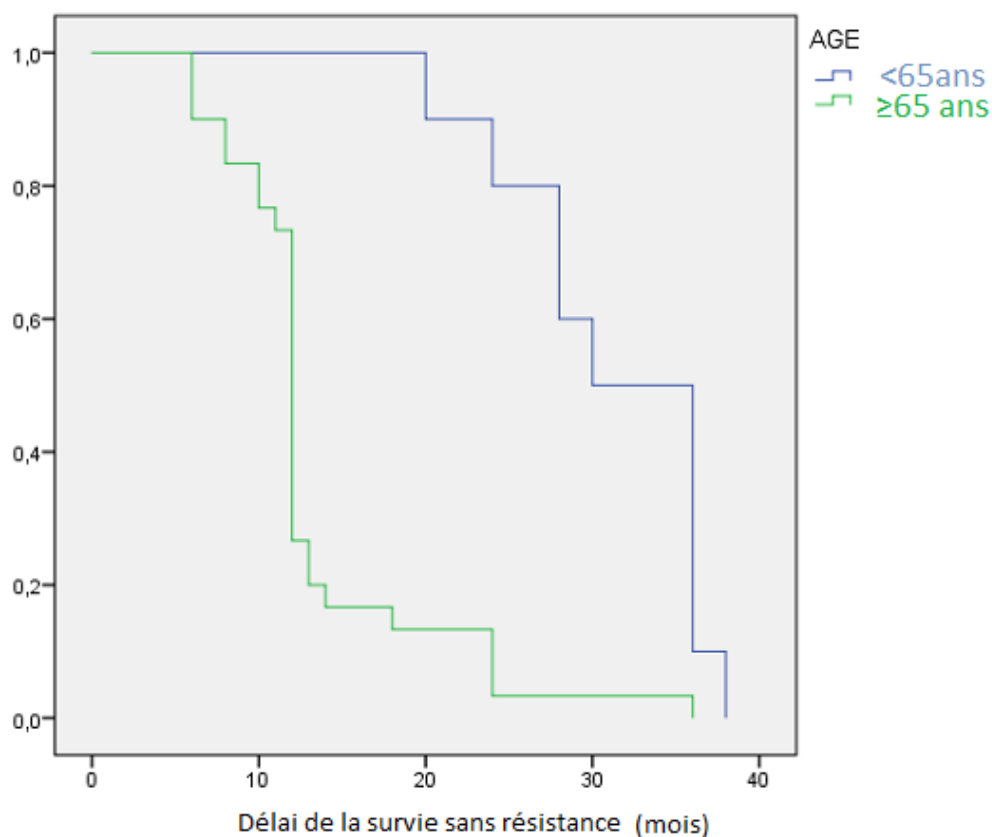


Figure 8: Survie sans Résistance à la castration en fonction de l'âge

La comparaison des moyennes d'âges montre qu'il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes ($\rho < 0,0001$). L'âge avancé (≥ 65 ans) est un facteur prédictif de la résistance à la castration dans notre étude.

2. Le stade TNM :

Stade T	T1 et T2	T3 et T4	ρ
Délai de la survie sans résistance (mois) \pm écart type	18,31 \pm 3	17 \pm 3	0,623

Stade N	N0	N1	ρ
Délai de la survie sans résistance (mois) \pm écart type	19,11 \pm 2,49	17,62 \pm 3,69	0,760

Stade M	M0	M1	ρ
Délai de la survie sans résistance (mois) \pm écart type	16,4 \pm 4	18 \pm 2	0,757

Dans notre étude, on n'a pas trouvé aucune liaison significative entre l'envahissement local, l'envahissement ganglionnaire et les métastases à distance d'une part et la survenue de la résistance à la castration d'autre part.

3. Les facteurs para-cliniques :

a. Taux du PSA initial :

PSA initial	PSA < 50ng/ml	PSA \geq 50ng/ml	ρ
Délai de la survie sans résistance (mois) \pm écart type	20,063 \pm 2,8	16,25 \pm 1,83	0,348

40% des patients ayant un PSA initial inférieur à 50ng/ml contre 60% ayant un PSA initial à supérieur à 50ng/ml, la comparaison a montré que la liaison n'est pas statistiquement significative ($\rho=0,348$).

b. Résultats de la biopsie (Score du Gleason) :

Score du Gleason	<7	≥7	ρ
Délai de la survie sans résistance (mois) ± écart type	24,25 ±4,06	16,15 ±1,6	0,111

Dans notre série, on n'a pas noté une liaison significative entre score de Gleason et survenue de la résistance à la castration ($\rho=0,111$).

4. L'état général initial (Score ECOG) :

Nous avons constaté qu'il y avait une liaison significative entre un score ECOG ≥ 2 et la survenue de la résistance à la castration ($\rho<0,0001$).

Score ECOG	0 et 1	≥2	ρ
Délai de la survie sans résistance (mois) ± écart type	19,781±1,7	9,750±1,7	$\rho<0,0001$

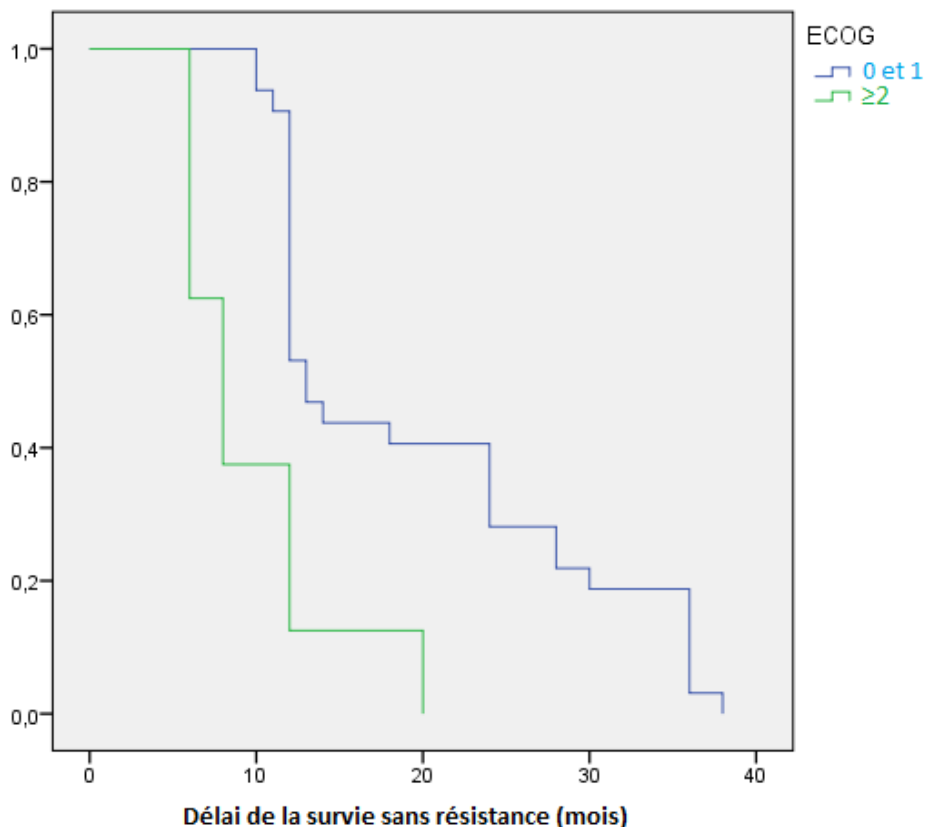


Figure 9: Survie sans résistance à la castration en fonction de l'état général initial (Score ECOG)

5. Le délai d'atteinte du nadir du PSA :

Délai d'atteinte du nadir du PSA (mois)	≥ 6,6 mois	< 6,6 mois	ρ
Pourcentage(%)	35	65	ρ < 0,0001
Délai de la survie sans résistance (mois) ± écart type	11,192 ± 0,517	30,000 ± 1,6	

Dans notre série, on a noté une liaison significative entre un délai long d'atteinte du nadir du PSA et la survenue de la résistance à la castration (ρ=0,0001).

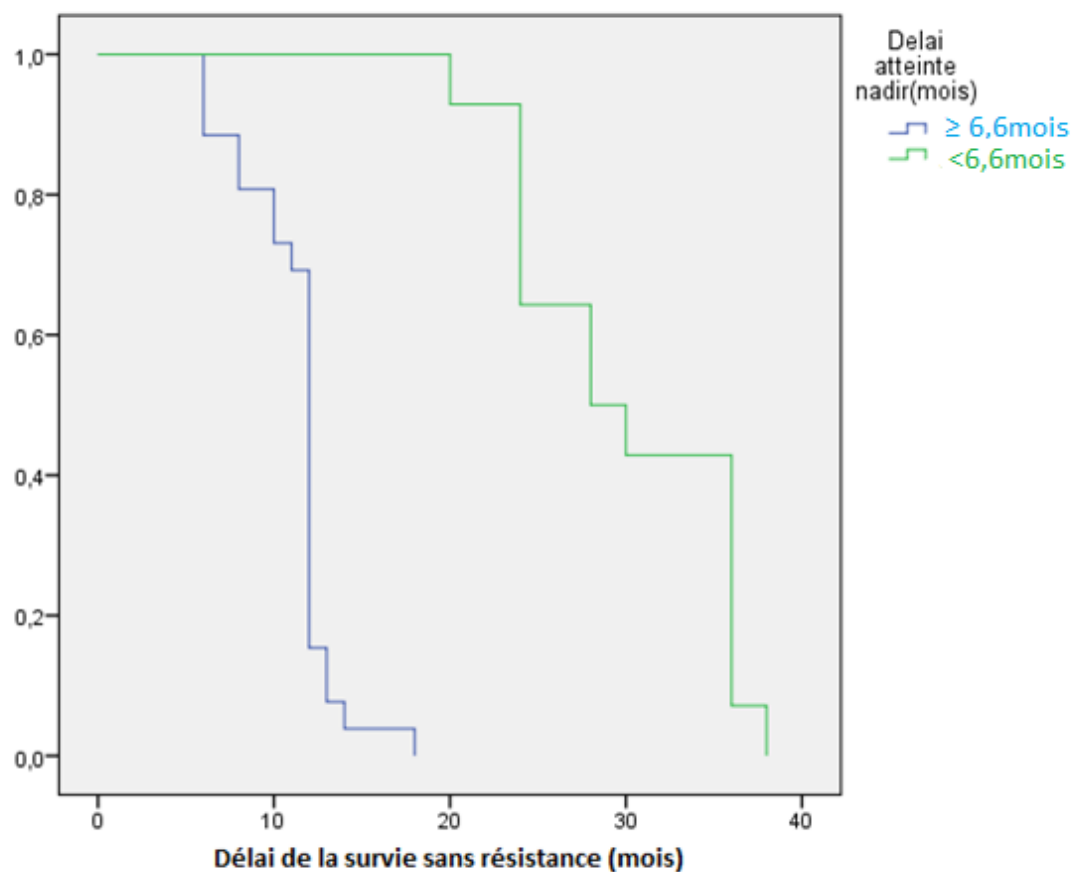


Figure 10 : Survie sans résistance à la castration en fonction du délai d'atteinte du nadir du PSA

Tableau 14: Caractéristiques de la population

Facteur étudié	Résultats	ρ
Total patients	40	
Age moyen	70,5 ans +/- 7,4	
≥ 65 ans	75%	$\rho < 0,0001$
< 65	25%	
Score ECOG		
0	27,5%	$\rho < 0,0001$
1	52,5%	
2	20%	
TNM		
T		
T1-T2	40%	0,623
T3-T4	20%	
Non précisé	40%	
N		
N0	45%	0,760
N1	20%	
Non précisé	35%	
M		
M0	15%	0,757
M1	85%	
Taux du PSA		
Taux moyen	213,9ng/ml	
PSA < 50	40%	0,348
PSA ≥ 50	60%	
Score de Gleason		
Score moyen	7,45	0,111
SG < 7	17,5%	
SG ≥ 7	70%	
Non précisé	12,5%	
Délai de survie sans résistance à la castration	17,78mois +/- 9,98	
Délai d'atteinte de nadir du PSA	6mois +/- 3	$\rho < 0,0001$

DISCUSSION

A. Rappel des principaux résultats :

Durant la période allant du janvier 2012 jusqu'au septembre 2016, on a colligé 40 patients atteints du cancer de la prostate résistant à la castration.

Dans notre série, 3 paramètres ont eu une liaison significative avec la survenue de la résistance à la castration :

- Age avancé ≥ 65 ans.
- Etat général initial altéré (Score ECOG ≥ 2)
- Un délai long d'atteinte du Nadir du PSA $\geq 6,6$ mois.

B. Comparaison avec la littérature :

1. Facteurs sociodémographiques :

a. L'âge au moment du diagnostic :

Le cancer de la prostate reste davantage un cancer du sujet âgé qui survient rarement avant 50ans (0,3%). La plupart des études menées sur le CaP, montre une nette augmentation de l'incidence de ce cancer au-delà de 65 ans, elle atteint 33% parmi les hommes de 70 ans (78).

Plusieurs facteurs expliquent cette augmentation. D'une part l'usage accru du dosage du PSA dans le dépistage du CaP, surtout depuis le début de l'année 1990 ; d'autre part l'allongement de l'espérance de vie des populations et enfin, par une meilleure information de la population masculine qui consulte le médecin plus spontanément à partir d'un certain âge pour la réalisation d'un dosage du PSA de dépistage. Tout ceci entraîne une augmentation du nombre de patients diagnostiqués porteurs d'un CaP.

L'âge moyen dans notre étude a été 70,5 +/- 7,4ans. Nous rejoignons les études qui ont trouvé que l'âge moyen chez les patients qui présentent une résistance à la castration est ≥ 65 ans ; N. Mangir(44) a trouvé que l'âge moyen des patients était 70.0

± 8.8 ans ; ainsi Fred Saad(46) a noté un âge moyen de 65ans. Alors que dans l'étude du Kumar Sureka(45) l'âge moyen était 61.5 ± 12.45 ans.

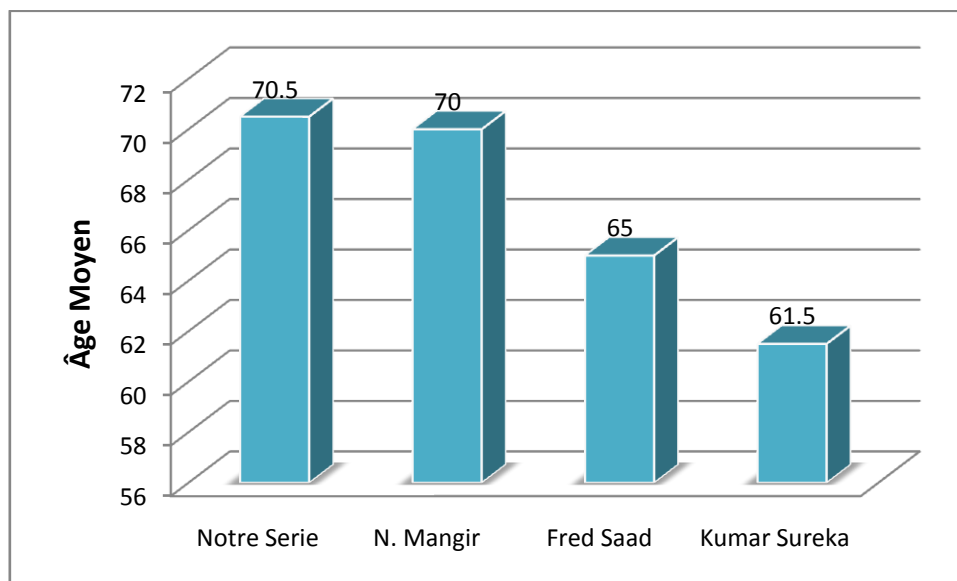


Figure 181: Age Moyen

Dans notre série 72,5% des patients ont eu plus de 65ans. La maladie était plus fréquente dans la tranche d'âge allant du 71ans au 80ans avec un pourcentage de 47,5%. *Fred Saad(46)* a observé que 55,7% ont plus de 65ans, dans le même sens *Sureka(45)* a trouvé que 56% des patients ont plus de 65ans.

Notre étude a trouvé une liaison entre âge avancé ($p < 0,0001$) et survenue de la résistance à la castration, et ce n'était pas le cas pour l'étude du Kumar Sureka et l'étude du Smaletz(47) et al qui ont trouvé que l'âge avancé était associé à une progression retardée vers la résistance à la castration. Cependant d'autres rapports(48) ont noté que l'âge avancé est un marqueur de la survie médiocre.

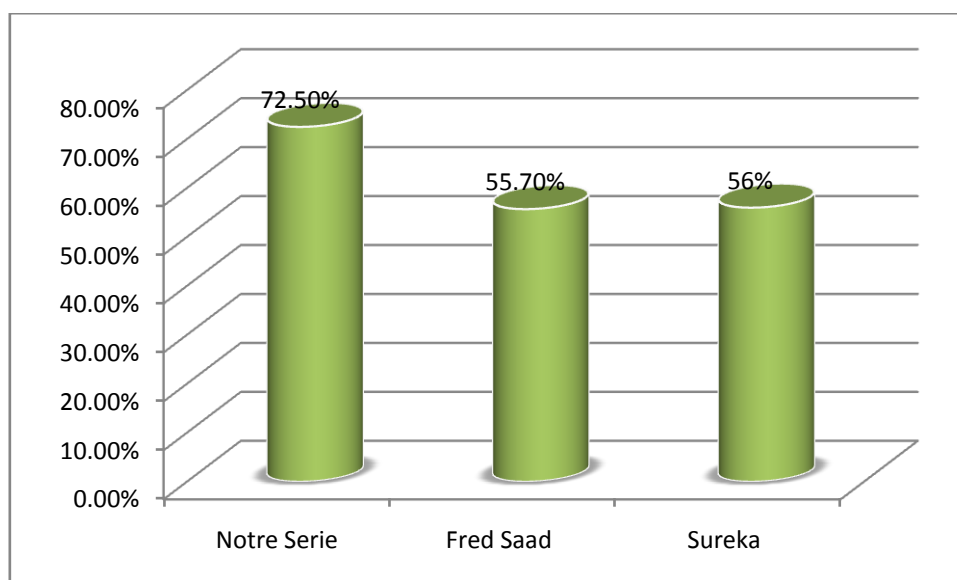


Figure 119 : Pourcentage des patients qui ont plus de 65ans

b. Le terrain :

Notre étude a trouvé que 17,5% des patients avaient un diabète et 7,5% avec des ATCD cardiovasculaires.

Dans l'étude Tours(49), les chiffres ont été plus élevés pour les ATCD cardiovasculaires 43% alors que le diabète a été trouvé chez 16%.

2. Facteurs Cliniques :

a. Motif de consultation :

Dans une étude faite en France, RIGAUD(50) a trouvé que 66% des patients ont présenté des signes urinaires (dysurie) au début de la maladie alors que seulement 27,6% avaient des douleurs osseuses.

Dans notre série 70% des patients ont présenté des signes liés aux métastases.

b. Toucher rectal :

Le toucher rectal peut être non suspect, évoquant même une hyperplasie ceci n'éliminant pas pour autant le diagnostic.

Par ailleurs, un toucher suspect peut trouver une prostate ferme, asymétrique, un nodule dur indolore voire même une extension extra-prostatique et à l'extrême une glande fixée dans le petit bassin.

La valeur prédictive positive du TR seul est de l'ordre de 25% (84).

Dans tous les cas, le diagnostic est confirmé par les biopsies prostatiques.

Dans notre série, sur les 40 cas; le toucher rectal concluait à une prostate suspecte de malignité dans 80% des cas.

Ces résultats sont supérieures à ceux de Guo-Wen Lin(51) au Shanghai qui trouvait 73,1% des cas avec un toucher pathologique.

3. Facteurs para-cliniques :

a. Taux de PSA :

L'augmentation du PSA est possible au cours de toute pathologie prostatique : HBP, prostatite aiguë, et cancer de prostate. Par ailleurs, toute manipulation de la glande peut élever de manière transitoire le taux sérique de PSA : toucher rectale, cystoscopie, biopsie prostatique, résection endoscopique de la prostate. C'est pourquoi un délai de 8 à 10 jours est recommandé après chaque acte susceptible de modifier le taux. Le PSA est donc spécifique de la prostate mais pas du cancer (81,83).

L'explosion en début des années 1990, de l'utilisation du PSA a amélioré le diagnostic précoce du CaP ainsi que le suivi des patients après le traitement. Les différents essais et expériences ont abouti à un consensus sur la valeur de 4 ng/ml comme seuil pour la détection du CaP.

La sensibilité du dosage de PSA dans le diagnostic du CaP est de 57% si celui-ci est supérieur à 4ng/ml. La spécificité est de 68% si le taux du PSA est supérieur à 4ng/ml et de 96% si le PSA est supérieur à 10ng/ml (83).

La valeur prédictive positive du PSA est de 49% si le PSA supérieur à 4ng/ml et de 75% si le PSA est supérieur à 10ng/ml (83).

La définition du niveau seuil minimum présente de nombreuses difficultés.

Le taux moyen de PSA dans notre étude était de 213,9 ng/ml, ce dernier est supérieur à celui de 2 études françaises(52) qui trouvait respectivement 100,0et 127,5ng/ml.

Cela s'expliquerait par le fait que le cancer de la prostate est en général découvert à un stade précoce en France. Car l'Association Française d'Urologie préconise chez les hommes âgés de 50 à 74 ans un toucher rectal et un dosage de PSA tous les ans, et dès 45 ans s'il existe un risque familial ou ethnique(53).

Dans notre étude 65% des cas ont un taux supérieure à 50ng/ml avec un délai de progression vers CRPC était de 16,25mois dans le même sens une étude indienne(45) a montré que 69% des patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration ont dépassé ce seuil avec un délai de 17,7 mois.

Dans notre étude, on n'a pas trouvé une liaison statistiquement significative entre un PSA initial ≥ 50 ng/ml et la survenue de la résistance à la castration ($p=0,348$). Cependant, ce n'était pas le cas pour Kumar Sureka(45) qui a noté que un PSA initial élevé est un facteur prédictif de la résistance à la castration ($p=0,01$).

Tableau 15: Taux du PSA initial comme facteur prédictif de la résistance à la castration

PSA	Notre série	Kumar Sureka	Damien Pouessel	
Taux Moyen (ng/ml)	213,9	-	100	127,5
Délai de survie sans résistance à la castration (PSA initial \geq 50 ng/ml) (mois)	16,25	17,7	-	-
ρ	0,348	0,01	-	-

b. Histologie :

L'adénocarcinome fut le seul type histologique retrouvé dans notre série. Ce résultat est similaire à ceux de la littérature où on a noté une prédominance de l'adénocarcinome dans le cancer de la prostate.

Le score moyen de Gleason dans notre série était de 7,45, ce résultat était proche de celui de Verzoni(54) qui a trouvé une moyenne de 8.

Dans notre série ,70% des cas avaient un score gleason \geq 7 avec un délai de survie sans résistance à la castration est de 16,15mois, alors que Kumar Sureka (45) 46,6% avec un délai du 10 mois. Cette différence pourrait s'expliquer par la petite taille de notre échantillon.

Notre étude n'a pas trouvé une liaison significative entre score de gleason \geq 7 au moment du diagnostic et la survenue de la résistance à la castration ($\rho=0,111$). Et c'était le cas pour Kumar Sureka(45) ($\rho=0,08$).

Le score de Gleason a une valeur pronostique discutée en cas de cancer avancé traité par hormonothérapie. Pour certains, le score de Gleason n'a pas d'influence sur la survie (56, 57, 58), pour d'autres, un faible score de Gleason a été un facteur de bon pronostic sur la survie en analyse uni et multi variée (59,60, 61). Cependant il est important de rappeler que le Collège Américain des Pathologistes a estimé que la

reproductibilité du score de Gleason observé sur les biopsies n'a été que de 50% sur les pièces de prostatectomies et que ces biopsies sous-estiment le grade tumoral dans 45% des cas et le surestiment dans 32% des cas (62). En cas de cancer avancé, l'examen anatomo-pathologique a surtout pour objectif de confirmer le diagnostic de cancer sans grande valeur pronostique, à l'inverse du cancer de prostate localisé.

Tableau 16: Score du Gleason comme facteur prédictif de la résistance à la castration

Score de Gleason	Notre Série	Kumar Sureka	Verzoni
Score moyen	7,45	-	8
Délai de survie sans résistance à la castration (SG ≥ 7) (mois)	16,15	10	-
ρ	0,111	0,08	-

c. Bilan d'extension :

• **IRM pelvienne :**

À ce jour, son but est de permettre la détection d'une extension extra-capsulaire pour laquelle elle est hautement sensible.

L'IRM permet de distinguer les stades T2 et T3 avec une exactitude diagnostique de 85% à 91%, une sensibilité de 87% à 100% et une spécificité de 84% à 90% (79).

L'IRM permet aussi d'évaluer l'envahissement des vésicules séminales avec une sensibilité de 45 à 85%, elle est utile pour le diagnostic des adénopathies des chaînes de drainage ilioobturatrices, et permet de vérifier le plus souvent l'absence de ganglions pelviens hypertrophiés

(80). Cependant, les performances de l'IRM sont inégales en fonction de la localisation de la tumeur puisque la sensibilité est beaucoup moins importante à l'apex.

- **Scintigraphie osseuse**

La scintigraphie osseuse réalisée dans le cadre du bilan d'un cancer de prostate permet la détection d'anomalies osseuses plus rapidement que les radiographies simples.

La bonne sensibilité de cet examen pour l'évaluation globale du squelette est bien connue.

L'hyperfixation osseuse détectée sur la scintigraphie au niveau des sites métastatiques est la conséquence d'un dérèglement de l'équilibre entre l'activité ostéoblastique et l'activité ostéoclastique, sous l'action des facteurs de croissance. Le remodelage de la matrice osseuse lié à ce déséquilibre est responsable du caractère ostéocondensant des métastases osseuses du cancer de prostate.

La captation des isotopes au niveau du squelette est fonction de cette interaction complexe entre l'activité ostéoblastique et ostéoclastique.

L'existence de métastases osseuses est un facteur de très mauvais pronostic sur la survie globale comme l'ont souligné les différences publications de la littérature (56,59, 61, 69). SO L O WAY a proposé une classification sur l'extension de la maladie osseuse montrant que la survie des patients traités par hormonothérapie était directement en relation avec le stade de cette extension (70). Ainsi, avec 2 ans de recul sous traitement, la survie avait été de 96%, 76%, 62% et 43% pour les stades 1, 2, 3 et 4, respectivement.

ISHIKAWA, reprenant la série de SOLOWAY, avait montré l'intérêt de classer les patients en 2 groupes : patients ayant moins de 6 sites métastatiques, et patients ayant plus de 6 sites métastatiques (71).

- **L'IRM de diffusion corps entier**

L'IRM de diffusion corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires de façon non irradiante et sans produit de contraste [88]. Ses performances sont supérieures à la scintigraphie couplée à la radiographie standard pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire (90,91).

Une récente méta-analyse a montré que l'IRM de diffusion corps entier était supérieure au TEP-scanner pour la détection des lésions osseuses mais avec une moindre spécificité (92).

Cette approche séduisante se heurte au problème de la disponibilité de ces appareils d'IRM.

- **La tomодensitométrie par émission de positons**

Basée depuis longtemps sur l'imagerie nucléaire, les progrès des techniques radiologiques, avec l'apparition de la tomодensitométrie par émission de positons (TEP) et l'immunoscintigraphie, vont probablement jouer un rôle important dans les années à venir dans la détection de métastases osseuses.

Deux molécules ont été étudiées en priorité dans l'évaluation du cancer de prostate métastatique : le 18F-fluorodésoxyglucose

(18F-FDG) et le 11C-acétate dans la détection des métastases viscérales.

En raison de la captation plus importante par les cellules néoplasiques du glucose, le 18F-FDG s'accumule et donne des images sur une caméra TEMP permettant de différencier le tissu bénin du tissu malin dans les métastases à distance.

Néanmoins, la captation du 18F-FDG dans le cancer prostatique est lente et son élimination au niveau urinaire entraîne une accumulation au niveau de la vessie, ce qui limite l'exploration prostatique avec ce radiopharmaceutique (86).

Le métabolisme différent de ces deux molécules explique les différences des résultats préliminaires obtenus dans le bilan d'extension métastatique d'une tumeur prostatique. Pour certains, ces deux examens sont complémentaires (87,88).

En ce qui concerne les métastases osseuses, le 18F-FDG et la 11C-Choline n'améliorent pas la détection des métastases.

D'autres marqueurs sont en cours d'évaluation :

- la 11C-méthionine pourrait devenir un marqueur de la réponse thérapeutique, en particulier chez les patients hormonorésistants, en raison de sa captation rapide par la tumeur ;
- Des marqueurs hormonaux (18F-dihydrotestostérone) sont en cours de développement et pourraient permettre d'adapter la thérapeutique à l'hormonosensibilité de la tumeur ;
- Des travaux récents sur la méthionine marquée au carbone-11 de nouveaux marqueurs (18F-fluorure) relancent l'intérêt du couple TEP-TDM chez les patients métastatiques (89).

Au total, le bénéfice sur le plan thérapeutique de l'utilisation de la TEP dans le cancer de prostate n'est pas démontré et cet examen n'est pas recommandé en routine chez les patients métastatiques.

Les progrès de l'imagerie métabolique n'ont pas encore véritablement révolutionné le diagnostic des lésions métastatiques osseuses du cancer de prostate métastatique, mais l'apparition de ces nouveaux marqueurs et des techniques de fusion d'images anatomiques (TEP-TDM) devrait contribuer dans un avenir proche à mieux évaluer le bilan d'extension des patients.

- **La tomодensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne (78, 81)**

Dans le cadre du cancer de la prostate, la TDM abdomino-pelvienne est utile pour :

- Rechercher un envahissement métastatique ganglionnaire ilio-obturateur (un ganglion est considéré comme anormal s'il est augmenté de volume : > 1cm), en sachant que le caractère négatif de l'examen n'élimine pas l'envahissement microscopique des ganglions.
- Analyser l'aspect local de la prostate et aussi l'envahissement des organes de voisinages ou des muscles releveurs de l'anus ainsi que le retentissement sur le haut appareil (images TDM couplées avec les clichés d'UIV en fin de procédure)
- Rechercher des métastases hépatiques et pulmonaires
- Rechercher des anomalies osseuses (petit bassin, rachis lombaire).

Dans notre série ; le bilan d'extension était constitué essentiellement de l'IRM pelvienne, la TDM thoraco abdomino-pelvienne et la scintigraphie osseuse, il présentait :

Tableau 17: Bilan d'extension

Site métastatique	Notre Série	Pouessel(35)	<i>Fred Saad(31)</i>	Verzoni(37)
M. ganglionnaire	33%	–	37%	–
M. Osseuse	85%	92%	88%	88%
M. viscérale	42%	21%	24%	–

4. Facteurs liés à la maladie :

- **Stade TNM :**

Actuellement, la classification retenue par le comité de cancérologie de l'association française d'urologie est le TNM 2002.

Il existe une corrélation entre l'importance du stade clinique et l'existence d'adénopathies (10% à 25% de N+ pour les stades T2, 30% à 70% pour les stades T3–

T4) ou de métastases, faisant de cet élément un facteur pronostique essentiel. On note cependant que l'examen clinique sous-stadifie l'envahissement local réel déterminé par l'examen histologique «pT » dans environ 30 à 40% des cas (82). Il est admis généralement que la probabilité de progression d'un CaP est reliée à l'âge du patient lors du diagnostic, au volume tumoral et au grade tumoral.

Johansson et Thompson (83) ont souligné l'évolution favorable de la plupart des cancers prostatiques découverts à un stade précoce (T2, N0 : nodule intra prostatique sans métastases).

Seulement 8 à 10% de ces patients (candidats à une prostatectomie radicale et non traités) décèdent de leur cancer après un suivi de 10 ans. Pour ces auteurs, le grade tumoral est le facteur déterminant.

L'importance de l'envahissement capsulaire apparaît être un élément pronostique. Les études sur pièces de prostatectomie ont démontré qu'un envahissement microscopique de la capsule est suivi de 3% de progression à 8 ans, contre 50% si l'infiltration dépasse la capsule. Une fois la capsule dépassée, la progression s'élève à 50 à 60% en 9 ans et la survie à 15 ans n'est que de 15%. Si l'invasion capsulaire est un aspect assez facile à repérer sur une pièce de prostatectomie totale, il n'en est pas de même sur les biopsies, puisque la capsule est une zone histologiquement mal définie (85,86).

L'envahissement ganglionnaire est faiblement lié au volume tumoral auquel il faut adjoindre le grade pour obtenir une bonne valeur prédictive du risque de métastases ganglionnaires.

La présence de métastases ganglionnaires est encore reconnue facteur de très mauvais pronostic mais la signification d'un envahissement ganglionnaire minime (micrométastases) est encore débattue.

Dans notre série 40 % des cas ont eu un stade T1–T2 alors que le Stade T3–T4 a été trouvé chez 20% des malades. Nos données sont différentes de celles de Guo–Wen Lin(51) qui trouvait respectivement 67,6% et 32,4.

L'envahissement ganglionnaire a été trouvé chez 33% des cas alors 45% ont eu un stade N0. Guo–Wen Lin(51) trouvait respectivement 32% et 63%.

Dans notre série 85% des patients avaient des métastases à distance (M1), dans celle de Guo–Wen Lin(51) trouvait 62%.

Cette différence pourrait s'expliquer par la taille plus réduite de notre échantillon et le manque des résultats des examens complémentaires de certains dossiers.

Dans notre série comme dans celle Guo–Wen Lin(38), l'envahissement local et ganglionnaire et les métastases à distance n'avaient pas aucune influence sur la survie sans résistance à la castration.

5. Score ECOG :

Le score ECOG a été défini chez tous les patients :

Tableau 18: Score ECOG

Score ECOG	Notre Série	<i>Fred Saad(31)</i>	Damien Pouessel(35)
0	27,5%	29.5%	33,3%
1	52,5%	62.3%	61,1%
2	20%	8.2%	5,6%

Le facteur clinique essentiel dans le pronostic des patients ayant un cancer de prostate localement avancé ou métastatique est l'état général du patient, apprécié par le score ECOG. Il a été un des facteurs les plus significatifs dans des grandes séries de la littérature (55, 56, 57, 58, 59,60).

Dans notre étude et dans l'étude du RIGAUD(40), il existait une liaison significative entre un état général initial altéré (un score ECOG ≥ 2) et la survenue de la résistance à la castration ($p < 0,0001$).

Tableau 19 : Score ECOG comme facteur prédictif de la résistance à la castration

Score ECOG	Notre série	RIGAUD
ECOG ≥ 2 (Pourcentage %)	20	30
ρ	$<0,0001$	$<0,001$

6. Traitement :

La plupart des approches thérapeutiques du cancer hormonorésistant mettent en avant la place des poisons du fuseau, en particulier des taxanes (docétaxel), dont l'AMM a été obtenue à l'issue de deux études de phase III (TAX 327 et SWOG 96-16) qui ont montré une amélioration de la survie globale de ces patients avec un gain médian qui reste faible de deux à trois mois. Ces travaux ont confirmé la place de la chimiothérapie dans le cancer de prostate hormonorésistant, suggérée initialement avec la mitoxantrone associée à la prednisone.

Tous ces traitements doivent intégrer l'âge du patient, ses facteurs de comorbidité et la toxicité propre de chaque traitement qui va être mis en place, l'objectif essentiel étant de respecter la qualité de vie des patients en traitant efficacement leurs symptômes.

Malgré une tolérance du docétaxel habituellement acceptable, la mise en route de ce traitement doit être discutée en réunion multidisciplinaire pour évaluer le bénéfice-risque, surtout chez les patients âgés avec un état général précaire.

Le traitement du cancer de la prostate dans notre série était essentiellement palliatif. Il était basé sur l'hormonothérapie (la castration chirurgicale ou médicale avec ou sans anti-androgène). Tous les patients (40patients) ont bénéficié de ce traitement.

Il s'agissait :

Castration médicale par analogues de LH-RH chez 37 patients soit 92,5% des cas. Cette modalité était présente dans la série de *Fred Saad(46)* (91,8%).

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de nos patients qui sont sous couverture sociale.

La castration chirurgicale comme modalité thérapeutique est rare, et c'était le cas dans notre série (7,5% des cas) dans le même sens dans la série de *Fred Saad(46)* on a trouvé 8,2% des cas.

La chimiothérapie a été pratiquée toujours en association avec l'hormonothérapie chez 40% des cas contre 67,3% dans la série de N. Mangir(44), et concernant la radiothérapie locorégionale, on a noté des résultats similaires (15% des cas).

Traitement	Notre Série	N. Mangir(29)
Chimio-Hormonothérapie	40%	67,3%
Radiothérapie locorégionale	15%	15%

D'autres formes de chimiothérapies peuvent se discuter en cas de dédifférenciation tumorale (forme neuroendocrine) et d'échec du docétaxel. Dans ce contexte très particulier, il faut souligner la nécessité de rechercher cette composante neuroendocrine en révisant les données histologiques, voire en effectuant de nouvelles biopsies ciblées et en demandant un dosage sérique de la chromogranine A.

Enfin, plusieurs molécules ciblées sont en phase d'évaluation, dominées par les épothilones, le satraplatine et les inhibiteurs de l'angiogenèse, mais aucun traitement pour l'instant n'a reçu d'AMM dans le traitement du cancer de prostate hormonorésistant. D'autres thérapeutiques vaccinales sont, elles aussi, en cours de développement (77).

7. Délai d'atteinte du nadir du PSA :

La pente de décroissance du PSA sous hormonothérapie reste un élément clé de la réponse au traitement et de la survie globale. Cette décroissance doit être précoce, dès les premiers mois, avec la nécessité d'un retour dans les valeurs normales du dosage, c'est-à-dire < 4 ng/ml (59, 72, 73, 74, 75, 76). Par contre, l'absence de normalisation précoce du PSA aboutit à l'apparition rapide d'une hormono-résistance.

Dans notre étude, nous avons reparti les patients en 2 groupes selon le délai d'atteinte du nadir du PSA ($\geq 6,6$ mois et $< 6,6$ mois). La survie sans résistance à la castration était de 11 mois et 30 mois respectivement. Ainsi on a noté une liaison significative entre un délai long d'atteinte du nadir du PSA et la survenue de la résistance à la castration ($p < 0,0001$).

Nos résultats étaient similaires à celle du Tomioka(63) et Guo-Wen Lin(51) qui ont trouvé qu'un délai long d'atteinte du nadir du PSA est un facteur prédictif de la résistance à la castration.

Tableau 20: Délai d'atteint du nadir du PSA comme facteur prédictif de la résistance à la castration

Délai d'atteinte du Nadir du PSA $\geq 6,6$ mois	Notre série	Tomioka	Guo-Wen Lin
Délai de survie sans résistance à la castration (mois)	11	-	-
<i>p</i>	<0,0001	<0,001	<0,001

CONCLUSION

À la différence du cancer de prostate métastatique hormono- sensible qui peut être traité par différentes lignes d'hormonothérapie, l'apparition de caractéristiques d'hormono- résistance fait discuter l'introduction des chimiothérapies. Peu d'études sont disponibles concernant le cancer de la prostate métastatique. D'une part, parce que les études randomisées sont difficiles à réaliser avec des molécules souvent agressives et chez des patients dont l'état général est fréquemment altéré. D'autre part, parce que l'histoire naturelle du cancer de la prostate métastatique est encore imparfaitement comprise, particulièrement la phase dite d'hormono- résistance. Pour exemple, la modification du récepteur aux androgènes au moment de l'échappement hormonal est encore récente (64). Il a été démontré que le récepteur aux androgènes était surexprimé, amplifié et activé par une sécrétion intratumorale d'androgènes pendant l'initiation de l'hormono- résistance. L'absence de connaissances physiopathologiques précises a été un facteur limitatif pour la découverte de nouveaux traitements. Ces découvertes de recherche fondamentale vont sans doute permettre l'avènement de bouleversement thérapeutique dans les années à venir. Le premier tournant dans la prise en charge de ces cancers a pourtant déjà eu lieu en 2004.

Jusqu'à maintenant, aucune chimiothérapie ne s'était révélée efficace sur la survie. Le traitement de référence était la mitoxantrone associée à de la prednisone qui permettait uniquement de diminuer les douleurs et d'améliorer la qualité de vie (65, 66). En 2004, deux études princeps ont établi l'avènement de la première chimiothérapie susceptible d'apporter un bénéfice sur la survie : le docétaxel (67,68).

Il est donc nécessaire de repérer de manière précoce un profil de malades qui vont probablement développer une résistance à la castration afin de mettre en place une prise en charge adaptée.

Selon notre échantillon, les facteurs prédictifs de la résistance à la castration chez l'homme marocain :

- Age avancé ≥ 65 ans.
- Etat général initial altéré (Score ECOG ≥ 2)
- Un délai long d'atteinte du Nadir du PSA $\geq 6,6$ mois.

Ces éléments sont intéressants à prendre en compte pour le médecin qui va prendre en charge le patient.

Le médecin traitant peut proposer de renforcer la prise en charge, par exemple en rapprochant dans le temps les consultations, et de commencer par une hormono-chimiothérapie d'emblé.

RÉSUMÉS

Résumé

Objectifs :

L'objectif de ce travail est de définir les facteurs prédictifs de la résistance à la castration du cancer de la prostate chez l'homme marocain afin de repérer de manière précoce le profil des malades qui nécessitent un traitement plus agressif afin de retarder cette échéance inéluctable.

Méthodes :

Notre étude a été effectuée au sein des services d'urologie et d'oncologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknes (HMMI) à l'aide d'une fiche d'exploitation, auprès d'un échantillon de 40 patients au stade du cancer de la prostate résistant à la castration, durant la période allant de janvier 2012 jusqu'à Septembre 2016.

Les éléments étudiés étaient :

- **Facteurs sociodémographiques** : âge au moment du diagnostic.
- **Facteurs cliniques** : stade TNM
- **Facteurs para-cliniques** : taux du PSA et résultats de la biopsie (Score de Gleason).
- **Score ECOG**
- **Suivi** : Délai d'atteinte du Nadir du PSA et le délai de la survenue de la résistance à la castration.

Résultats :

Les facteurs prédictifs de la résistance à la castration chez l'homme marocain dans notre série sont :

- L'âge avancé ≥ 65 ans ($p < 0,0001$).
- L'état général initial altéré (Score ECOG ≥ 2) ($p < 0,0001$).
- Le délai long d'atteinte du Nadir du PSA $\geq 6,6$ mois ($p < 0,0001$).

Conclusion :

Les facteurs prédictifs de survenue précoce d'une résistance à la castration dans notre série étaient essentiellement l'âge avancé, l'état général initial altéré et le délai long d'atteinte du nadir du PSA.

Nous estimons qu'il est primordial de prescrire un traitement agressif d'emblée (Hormono-Chimiothérapie +/- Radiothérapie) au moins en présence d'un facteur prédictif de la résistance à la castration à condition que le patient soit en bon état général initial.

Abstract

Objectives:

The aim of this study is to identify the predictive factors of early resistance to castration of prostate in a cohort of Moroccan men with metastatic prostate cancer in order to highlight characteristics of patients that require a more aggressive initial treatment based on hormono – chemotherapy.

Methods:

Our study was carried out at the Departments of Urology and Oncology of the Moulay Ismail Military Hospital, Meknes based on medical records and other specific information regarding 40 patients being monitored between January 2012 and September 2016 for castration resistant prostate cancer (CRPC)

The following data was collated and analyzed:

Sociodemographic features: age at time of diagnosis

Clinical presentation: TNM staging

Diagnostic assessment: PSA levels, pathology findings on biopsy (Gleason score)

ECOG status

Follow-up: timeline for PSA nadir and time to castration resistance.

Results:

The following were factors predictive to early castration resistance in prostate cancer among Moroccan male population in our series:

- Age \geq 65 years ($p < 0,0001$)
- Performance status at time of diagnosis (ECOG performance status \geq 2) ($p < 0,0001$)
- Long timeline in attaining PSA nadir \geq 6,6 months ($p < 0,0001$)

Conclusion:

The risk factors of early resistance in metastatic prostate cancer in our series were essentially advanced age, performance status ≥ 2 and a long timeline in attaining PSA nadir.

We believe that a more aggressive management approach would be required (hormono - chemotherapy +/- radiotherapy) in the presence of at least one of these predictive factors if the patient has a good performance status at the time of diagnosis of metastatic prostate cancer.

ملخص

الأهداف

الهدف من هذا البحث هو تحديد عوامل تنبؤ مقاومة الخصي في سرطان الموثة عند الرجل المغربي و ذلك من أجل رصد مبكر للمرضى الأكثر عرضة للإصابة بها للإستفادة من علاج ملائم و ذلك بغية تأخير تحققها الحتمي.

المنهجية

تم إجراء هذا البحث في مصلحتي أمراض وجراحة المسالك البولية و علم الأورام في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل و ذلك بالاستعانة بإستمارة لصالح عينة من 40 مريض في مرحلة سرطان الموثة المقاوم للخصي و ذلك في المدة الزمنية بين يناير 2012 و شتنبر 2016.

العوامل التي تمت دراستها هي :

عوامل سوسيو ديموغرافية: السن عند التشخيص.

عوامل سريرية: مراحل TNM.

عوامل شبه سريرية: نسبة مستضد الموثة الخاص, نتائج خزعة الموثة.

نتيجة ECOG .

المتابعة: الوصول لحضيض مستضد الموثة الخاص و مدة الوصول لمقاومة الخصي.

النتائج

إستنادا لعينتنا تم تحديد عوامل تنبؤ مقاومة الخصي في سرطان الموثة عند الرجل المغربي التالية :

- سن متقدم أكثر من 65 سنة
- حالة عامة بدئية متدهورة نتيجة ECOG أكثر أو تساوي 2 .
- تأخر الوصول لحضيض مستضد الموثة الخاص أكثر من 6,6 أشهر .

خلاصة

عوامل تنبؤ مقاومة الخصي في سرطان الموثة في عينتنا تلخصت أساسا في سن متقدم, حالة عامة بدئية

متدهورة و تأخر الوصول لحضيض مستضد الموثة الخاص.

إن من الضروري وصف علاج فعال (علاج هرموني و كميائي) في حالة رصد أحد هذه العوامل شريطة أن يكون

المريض في حالة عامة بدئية جيدة.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Heidenreich A. , Bellmunt J. , Bolla M. , Joniau S., Mason M. , Matveev V. , Mottet N. , Schmid HP. , Van der Kwast T., Wiegel T. , Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. EUROPEAN UROLOGY 59 (2011) 61-71.*
2. *Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. Med Care 2013 Apr; 51(4):295-300.*
3. *Center M. M., Jemal A., Lortet-Tieulent J., Ward E., Ferlay J., Brawley O., Bray F. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. EUROPEAN UROLOGY 61 (2012) 1079-1092.*
4. *Zanetti R, Tazi MA, Rosso S. New data tells us more about cancer incidence in North Africa. Eur J Cancer. 2010 Feb; 46(3):462-6.*
5. *Tazi MA., Er-Raki A., Benjaafar N. Cancer incidence inRabat, Morocco: 2006-2008. Ecancermedicalscience. 2013; 7: 338.doi: 10.3332/ecancer.2013.338.*
6. *Bouchbika Z, Haddad H, Benchakroun N, Eddakaoui H, Kotbi S, Megrini A, Bourezgui H, Sahraoui S, Corbex M, Harif M, Benider A. Cancer incidence in Morocco : report from Casablanca registry 2005-2007 . Pan Afr Med J. 2013 Sep 29; 16:31.*
7. *International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer). Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed September 20, 2015.*

8. *Ammani A., Janane A., Chafiki J., Sossa J., El Harrech Y., Moufid K., Ghadouane M., Ameer A., Abbar M. Profil épidémiologique du cancer de la prostate dans le service d'urologie de l'hôpital Militaire Mohammed V de Rabat. Journal Marocain d'Urologie 2007 ; 5 : 11-14. Available at : <http://lazraqinfo.com/JMU/PDFn5/AmmaniProfil.pdf>.*
9. *Ravery V., Dominique S., Hupertan V., Ben Rhouma S., Toublanc M., Boccon-Gibod L., Boccon-Gibod L. Prostate Cancer Characteristics in a Multiracial Community. european urology 53 (2008) 533-539.*
10. *Salomon L, Bastide C., Beuzeboc P., Cormier LG., Fromont G., Hennequin C., Mongiat-Artus P., Peyromaure M., Ploussard G., Renard-Penna R. , Rozet F., Azria D., Coloby P., Molinié V., Ravery V., Rebillard X., Richaud P., Villers A., Soulié M. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie (2013), Suppl. 2 S69-S102*
11. **A. Ammani, B. Balla, Y. Boukhelifi, Y. Dehayni, M. Lezrek, A. Qarro, M. Alami :
DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU CANCER DE LA PROSTATE AU MAROC : UNE ENQUÊTE
DE PRATIQUE PROFESSIONNELLE ET REVUE DE LITTÉRATURE**
12. **VILLERS A., CHAUTARD D. : PSA libre : l'utilisation en routine est prématurée
pour le dépistage du cancer de prostate. Prog. Urol., 2000, 10, 61 8-621.**
13. **Rischke HC, Schultze-Seemann W, Wieser G, Kronig M, Drendel
V, Stegmaier P, et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection
because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node
dissection only. Strahlenther Onkol 2015;191:310-20.**
14. **A. Viller et M. Devonec Anatomie de la prostate EMC néphrologie-urologie
(1993) ,18-500-A-10**
15. **Gary D. Steinberg et charles B. brendler in CECIL Traité de Médecine interne ;
première édition français**

16. **C. Roy, B. Sauer.** Imagerie de la prostate: principe, applications et perspectives, Elsevier 2005. 160 pages. Page 6
17. **P. Puech, A. Villers, D. Mouton, X. leroy et L. lemaître.** Cancer de la prostate : les aspects cliniques, biologiques et histopathologiques utiles au radiologue. JRadiol 2006; 87: 189–200.
18. **RO. Fourcarde, M. Tahan.** Hypertrophie bénigne de la prostate. Encyclopédie Médical Chir (Editions Scientifiques et Médicales Néphrologie–Urologie), 18550–A–10, 2000, 3.
19. **L. Lemaître, A. Villers, D. Mouton et P. Puech.** Echographie et biopsies de la prostate. J Radiologie 2006; 87: 201–9. Editions françaises de Radiologie, Paris 2006.
20. **.DESGRIPPES A., MERIA P., CUSSENOT O.** Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la prostate. Encyclo. Méd. Chir., Techniques chirurgicales–Urologie, 41–260, 1998, 11p.
21. **DELMAS A.** Anatomie humaine, tronc. Masson 1992.
22. **VILLERS A., et al.** Ultrasound anatomy of the prostate: the normal gland and anatomie variations. The Journal of Urologie 1989, 143 : 732.
23. **AGARWAL, PIYUSH K., OEFFELEIN, MICHAEL G.,** (Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. Journal of Urology. 173 (2): 533–536, february 2005.

24. **FOURNIER G., VALLERI A., CUSSENOT O.** Cancer de la prostate. Epidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Annales d'Urologie 2004.
25. **Potter SR, Horniger W, Tinzi M, Bartsch G, Partin AW.** Age, prostate specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology*. 2001 juin;57(6):1100–1104.
26. **Bok RA, Small EJ.** Bloodborne biomolecular markers in prostate cancer development and progression. *Nat Rev Cancer*. 2002 déc;2(12):918–926.
27. **McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA.** Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am. J. Surg. Pathol*. 1988 déc;12(12):897–906.
28. **Gleason DF, Mellinger GT.** Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J. Urol*. 1974 janv;111(1):58–64.
29. **ZERBIB M.** Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
30. **Lebret T, Méjean A.** [Rare locations of metastases from prostate cancer]. *Prog. Urol*. 2008 nov;18 Suppl 7:S357–364.
31. **Coleman RE.** Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res*. 2006 oct 15;12(20 Pt 2):6243s–6249s.
32. **Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, et al.** Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am. J. Pathol*. 1998 sept;153(3):865–873.
33. **Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A.** Stephen Paget and the « seed and soil » theory of metastatic dissemination. *Clin. Exp. Med*. 2006 déc;6(4):145–149.
34. **Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M.** Guidelines on prostate cancer. 2014.

35. **Prostate cancer Trialists Collaborative Group.** Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. Avr 2000;355(9214):1491–8.
36. **Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al.** Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term followup of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*. 1 août 2009;115(15):3437–45.
37. **Yin L, Hu Q, Hartmann RW.** Recent progress in pharmaceutical therapies for castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):13958–78.
38. **Clézardin Philippe.** Pathophysiology of bone metastases and new molecular targets involved in bone remodelling. *Bulletin du Cancer*. nov 2013;100(11):1083–91.
39. **Clézardin P.** Physiopathologie des métastases osseuses. *Oncologie*. 1 janv 2009;11(1):10–15.
40. **Geary SM, Salem AK.** Prostate cancer vaccines: Update on clinical development. *Oncoimmunology*. 1 mai 2013;2(5):e24523.
41. **Mansi L, Thiery-Vuillemin A, Kalbacher E, Nguyen T, Maurina T, Nallet J, et al.** L'immunothérapie: une nouvelle approche dans La prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration. *Bulletin du cancer*. 99:57–65.
42. **Madan RA, Bilusic M, Heery C, Schlom J, Gulley JL.** Clinical Evaluation of TRICOM Vector Therapeutic Cancer Vaccines. *Semin Oncol*. juin 2012;39(3):296–304.
43. **Commission de transparence** du 29 février 2012 concernant la spécialité ZYTIGA 250mg comprimé. [cité 24 févr 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/zytiga_29022012_ct11654.pdf

44. N. Mangir, L. Türkeri. Docetaxel based chemotherapy in the treatment of patients with castration resistant prostate cancer.
45. Sanjoy Kumar Sureka, Ruchir Maheshwari¹, Shalini Agnihotri, Nilay Mitash, Shamim Ahmad & Anil Mandhani Predictors for progression of metastatic prostate cancer to castration resistant prostate cancer in Indians.
46. *Fred Saad, MD, FRCS;Eric Winqvist, MD, MSc; Stacey Hubay, MD;Scott Berry, MD, MHSc;Hazem Assi, MD; Eric Levesque, MD, PhD;Nathalie Aucoin, MD; Piotr Czaykowski, MD, MSc;Jean-Baptiste Lattouf, MD;Karine Alloul, BPharm, MSc; John Stewart, MSc, Srikala S. Sridhar, MD, MSc* Efficacy, quality of life, and safety of cabazitaxel in Canadian
47. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A,Regan K, *et al.* Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002; 20 : 3972–82. metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated or not with prior abiraterone.
48. . Berry WR, Laszlo J, Cox E, Walker A, Paulson D. Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. *Cancer* 1979; 44 : 763–75.
49. . Etude rétrospective des patients traités à Tours par acétate d'abiratérone pour un cancer prostatique métastatique résistant à la castration dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation.
50. Jérôme RIGAUD, Loïc LE NORMAND, Georges KARAM, Pascal GLEMAIN, Jean-Marie BUZELIN, Olivier BOUCHOT Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention
51. Guo-Wen Lin, Ding-Wei Ye, Hui-Xun Jia, Bo Dai, Hai-Liang Zhang, Yao Zhu, Guo-Hai Shi, Chun-Guang Ma. Development of a preliminary nomogram to predict progression of bone scan for castration-resistant prostate cancer.

52. **Damien Pouessel, Stéphane Oudard, Gwenaëlle Gravis, Frank Priou, Liji Shen, Stéphane Culine** Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: the TROPIC study in France
53. **COULANGE C.** Du bon dosage du PSA (Antigène Prostatique Spécifique) : recommandations de l'association française d'urologie. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2006; 5 (1) : 19-21.
54. **Elena Verzoni, Ugo De Giorgi, Lisa Derosa, Orazio Caffo, Francesco Boccardo** Predictors of long-term response to abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a retrospective cohort study.
55. **CHODAK G.W., VOGELZANG N.J., CAPLAN R.J., SOLOWAY M., SMITH J.A.** Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. J.A.M.A., 1991, 265, 618-621
56. **EMRICH L.J., PRIORE R.L., MURPHY G.P., BRADY M.F.** Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. Cancer Res., 1985, 45, 5173-5179.
57. **JORGENSEN T., KANAGASINGAM Y., KAALHUS O., TVETER K.J., BRYNE M., SKJORTEN F., BERNER A., DANIELSEN H.E.** Prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer: experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study-2. J. Urol., 1997, 158, 164-170.
58. **MULDERS P.F., DIJKMAN G.A., FERNANDEZ DEL MORAL P., THEEUWES A.G., DEBRUYNE F.M.** Analysis of prognostic factors in disseminated prostatic cancer. An update. Dutch Southeastern Urological Cooperative Group. Cancer, 1990, 65, 2758-2761.
59. **OOSTERLINCK W., MATTELAER J., DERDE M.P., KAUFMAN L.** Prognostic factors in advanced prostatic carcinoma treated with total androgen blockade. Flutamide with orchiectomy or with LHRH analogues. A Belgian multicentric study of 546 patients. Acta Urol. Belg., 1995, 63, 1-9.

60. **SYLVESTER R.J., DENIS L., DE VOOGT H.** The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trials. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur. Urol.*, 1998, 33, 134–143.
61. **JOHANSSON J.E., ANDERSSON S.O., HOLMBERG L. , BERGSTROM R.** Prognostic factors in progression-free survival and corrected survival in patients with advanced prostatic cancer: results from a randomized study comprising 150 patients treated with orchiectomy or estrogens. *J. Urol.*, 1991, 146, 1327–1332; discussion 1332–1333.
62. **BOSTWICK D.G., FOSTER C.S.** Predictive factors in prostate cancer: current concepts from the 1999 College of American Pathologists Conference on Solid Tumor Prognostic Factors and the 1999 World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. *Semin. Urol. Oncol.*, 1999, 17, 222–272.
63. **Atsushi Tomioka*, Nobumichi Tanaka, Motokiyo Yoshikawa, Makito Miyake, Satoshi Anai, Yoshitomo Chihara, Eijiro Okajima, Akihide Hirayama, Yoshihiko Hirao and Kiyohide Fujimoto** Nadir PSA level and time to nadir PSA are prognostic factors in patients with metastatic prostate cancer
64. **Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ.** Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1687–97.
65. **Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al.** Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756–64.
66. **Yagoda A.** Cytotoxic agents in prostate cancer: an enigma. *Semin Urol* 1983;1:311–21.

67. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docétaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
68. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docétaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
69. DE VOOGT H.J ., SUCIU S., SYLVESTER R., PAV O N E – MACALUSO M., SMITH P.H., DE PAUW M. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials. *J. Urol.*, 1989, 141, 883–888.
70. SOLOWAY M.S., HARDEMAN S.W., HICKEY D., RAYMOND J ., TODD B., SOLOWAY S., MOINUDDIN M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*, 1988, 61, 195–202.
71. ISHIKAWA S., SOLOWAY M.S., VAN DER ZWAAG R., TODD B. Prognostic factors in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *J. Urol.*, 1989, 141, 1139–1142.
72. DIJKMAN G.A., JANKNEGT R.A., DE REIJKE T.M. , DEBRUYNE F.M. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J. Urol.*, 1997, 158, 160–163.
73. FOWLER J.E. J r., PANDEY P., SEAVER L.E., FELIZ T.P., BRASWELL N.T. Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J. Urol.*, 1995, 153, 1860–1865.
74. PETROS JA, ANDRIOLE GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol. Clin. North Am.*, 1993, 20, 749–756.

75. **REYNARD J.M., PETERS T.J., GILLATT D.** Prostate-specific antigen and prognosis in patients with metastatic prostate cancer--a multivariable analysis of prostate cancer mortality. *Br. J. Urol.*, 1995, 75, 507-515.
76. **SMITH J.A. Jr., LANGE P.H., JANKNEGT R.A., ABBOU C.C., deGERY A.** Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 1997, 157, 1329-1334.
77. **Hadaschik BA, Gleave ME.** Therapeutic options for hormone-refractory prostate cancer in 2007. *Urol Oncol* 2007;25(5):413-9.
78. **CORICA FA., BOSTWICK DG.** Unsuspected and undetected (clinical stage T0) prostate cancer diagnosed on random needle biopsy. *Urology* 1999 ; 53 :557-62.
79. **CORNUD F., FLAM T., CHAUVEINC L., et al.** Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT53 tumor and positive endorectal MR imaging examinations results. *Radiology* 2002, 224 : 203-10.
80. **EL OUAZZANI I.** Le cancer de la prostate métastatique. Thèse médecine, 2004, N°298
81. **ZERBIB M.** Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
82. **CUSSENOT O., TEILLAC P.** le cancer de la prostate, édition 1999.
83. **Cancer de la prostate. La revue du praticien** 1994, 44,5 : 573-622.
84. **MANGIN P., CORMIER L., VALERI A.**Faut-il dépister le cancer de la prostate. *Annales d'urologie* 1998, 32, 2 : 63-7.

85. F. Rozet, C. Hennequin, J.-B. Beauval, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont, P. Mongiat- Artus, A. Ouzzane, G. Ploussard, D. Azria, I. Brenot- Rossi, G. Cancel- Tassin, O. Cussenot, T. Lebret, X. Rebillard, M. Soulié, R. Renard-Penna, A. Méjean **Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate**
86. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of Pet with 2-Deoxy-2-[F- 18]Fluoro-D-Glucose *Radiology* 1996;199:751-6.
87. Nunez R, Macapinlac HA, Yeung HW, Akhurst T, Cai S, Osman I, et al. Combined 18f-Fdg and 11c-Methionine pet scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2002;43:46-55.
88. Oyen WJ, Witjes JA, Corstens FH. Nuclear medicine techniques for the diagnosis and therapy of prostate carcinoma. *Eur Urol* 2001;40: 294-9.
89. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mtc-Mdp planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of- view spect, 18f-Fluoride Pet, and 18f-Fluoride Pet/Ct. *J Nucl Med* 2006 Feb;47(2):287-97.
90. Lecouvet FE, Simon M, Tombal B, Jamart J, Vande Berg BC, Simoni P. Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). *Eur Radiol* 2010;20:2973-82.
91. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol* 2010;39:333-43.

92. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43:1503-13.

ANNEXES

Fiche d'exploitation : Facteurs prédictifs de la résistance à la castration du cancer de la prostate

* **Identité:** Nom : _____ prénom: _____ N :

Age au moment du diagnostic :

ATCDs

ATCD Familiaux : oui non

Prise médicamenteuse : oui non

Diabète : oui non

Tabac : oui non

Circonstances de découverte:

Fortuite :

Dépistage par dosage du PSA :

Toucher rectal pathologique :

Signes cliniques :

Signes urinaires :

Symptômes liés aux métastases:

Diagnostic :

➤ Diagnostic Positif

– Aspect échographique :

_ Résultats de la biopsie : Score de Gleason

Engainement peri–nerveux

Composante Neuro–endocrine : Oui Non

➤ Bilan d'extension :

_ IRM pelvienne :

_ Scintigraphie osseuse :

_ Autres : IRM

IRM corps entier

TDM

_Metastases osseuses : Osteolytiques

Osteo–condensantes

Facteurs pronostiques :

➤ Facteurs liés à la maladie :

–Extension tumorale (selon classification TNM):

–Taux de PSA :

➤ **Facteurs liés au patient :**

Score ECOG :

Comorbidités Oui Non Préciser :

Traitement :

Prostato–vesiculectomie totale : Oui Non

Curiethérapie : Oui Non

Radiothérapie Exclusive: Oui Non

Radiothérapie + Hormonothérapie : Oui Non

Traitement Hormonale : Oui Non

Hormono-chimiothérapie : Oui Non

Traitement hormonal :

Analogues de LH-RH

Bicalutamide 150

Pulpectomie

Suivi :

Temps de survie sans événement :

Délai atteinte PSA nadir :

Délai sans progression biologique :

Délai sans progression clinique et radiologique :

SCORE ECOG :

Grade	Description
0	Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant ambuler, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulateur et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée.
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée.
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

