



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année : 2022

MS051/22

Mémoire de fin d'études
Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en **UROLOGIE**

Intitulé

***Principaux facteurs de risque favorisant la résistance à
l'hormonothérapie de 1ère ligne dans le cancer de la
prostate métastatique***

Elaboré par:
Dr. João Peti Ângelo

Sous la direction du
Professeur Alami Mohamed



REMERCIEMENTS



A mes maîtres :

Il aurait été difficile si non impossible de faire cette formation sans votre précieuse aide. En effet, durant toute la période qu ' a durée à formation, je n'ai jamais hésité à demander votre aide ni à suivre les conseils que vous m'avez prodigué.

Je tiens donc à vous remercier vivement pour votre apport considérable à ma formation.

Pour ce don inestimable, je resterais à jamais reconnaissant, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude pour l'enseignement méthodique qu ' ils m ' ont prodigué, le soutien et les qualités humaines dont ils ont fait preuve à mon égard.



LISTE DES ABRÉVIATIONS



Antigène spécifique de prostate (**PSA**)

Cancer de la prostate (**CaP**)

Cancer de la prostate résistant à la castration (**CPRC**)

Gonadotropin releasing hormone (**GnRH**)

Follicle stimulating hormone (**FSH**)

Luteinizing hormone releasing hormone (**LH-RH**)

Dihydrotestostérone (**DHT**)

PSA nadir (**PSAn**)

Lactate deshydrogénase (**LDH**)

Phosphatase alcaline (**PAL**)

Indice de masse corporelle (**IMC**)



LISTE DES ILLUSTRATIONS



LISTE DES FIGURES

Figure 1. Distribution des patients inclus dans l'étude selon de l'âge.....	25
Figure 2. Distribution des cas selon les groupes d'âge.	26
Figure 3. Incidence des signes d'appel motivant la consultation et la exploration de l'ADK de la prostatatique.....	28
Figure 4. Subdivision des patients selon PSA initial.....	30
Figure 5. Subdivision des patients selon le Groupe ISUP de leur ADK.	31
Figure 6. Répartition des patients en fonction de la longueur biopsique de la tumeur.....	33
Figure 7. Valeur moyenne, maximale et minimale du PSA Nadir observé dans notre série.....	34
Figure 8. Subdivision des patients selon la présence de métastases d'emblée ou après progression.....	35
Figure 9. Incidence de la résistance à la castration selon les groupes d'âge.....	37
Figure 10. Incidence de la résistance à la castration selon la présence de l'HTA.....	39
Figure 11. Incidence de la résistance à la castration selon la présence du diabète.....	40
Figure 12. Incidence de la résistance à la castration selon la présence ou non d'un syndrome métabolique.....	41
Figure 13. Incidence de la résistance à la castration selon les antécédents cardiovasculaires.....	42
Figure 14. Incidence de la résistance à la castration selon les tabagisme.	43
Figure 15. Incidence de la résistance à la castration selon l'exposition à l'alcool.....	44

Figure 16. Incidence de la résistance à la castration en fonction du temps jusqu'au diagnostique	46
Figure 17. Incidence de la résistance à la castration selon la latitude.....	47
Figure 18. Incidence de la résistance à la castration selon le taux du psat initial	48
Figure 19. Incidence de la résistance à la castration en fonction du taux du psat nadir	49
Figure 20. Incidence de la résistance à la castration en fonction du temps nécessaire pour atteindre le PSA nadir (mois).	50
Figure 21. Incidence de la résistance à la castration de 1° ligne selon la phosphatase alcaline (PAL).....	51
Figure 22. Incidence de la résistance a la castration de 1° ligne selon la presence de metastases nouvelles ou apres progression radiologique.....	52
Figure 23. L'Age moyen au moment du diagnostique comparé a ceux d'autres travaux.	56
Figure 24. Le taux moyen du PSA nadir (ng/ml) dans les différentes études. ...	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Antécédents personnels de la population étudiée	27
Tableau 2: Subdivision des patients en fonction du taux du PSA initial	29
Tableau 3: Répartition des patients selon le taux de la PAL.	32
Tableau 4 : Répartition des patients selon la longueur biopsique de la tumeur : 32	
Tableau 5: l effet du facteur âge sur le cancer de la prostate résistant à la castration.....	36
Tableau 6: Incidence de la résistance à la castration selon la présence de l'hypertension artérielle	38
Tableau 7: Incidence de la résistance à la castration en fonction du diabète.	39
Tableau 8 : Incidence de la résistance à la castration selon la présence ou non d'un syndrome métabolique.....	40
Tableau 9: Incidence de la résistance à la castration selon les antécédents cardiovasculaires.....	42
Tableau 10: Incidence de la résistance à la castration en fonction du tabac	43
Tableau 11: Incidence de la résistance à la castration selon l'exposition à l'alcool	44
Tableau 12: Incidence de la résistance à la castration en fonction du délai diagnostique.....	45
Tableau 13: Incidence de la résistance à la castration selon le risque de latence.....	46
Tableau 14: Incidence de la résistance à la castration selon le taux du PSA initial.....	47
Tableau 15: Incidence de la résistance à la castration en fonction du taux du psa nadir (ng/dl).	48
Tableau 16: Incidence de la résistance à la castration selon le délai pour atteindre le PSA nadir (mois).	49
Tableau 17: Incidence de la résistance à la castration selon la phosphatase alcaline (PAL) (UI/L).....	50
Tableau 18: Incidence de la résistance à la castration selon la présence de métastases de nouvelle ou après progression radiologique	52
Tableau 20: Comparaison entre notre série et la littérature selon le taux moyen du psa initial.....	59



Sommaire

INTRODUCTION	14
	18
MATÉRIEL ET MÉTHODES	18
B. Les critères d'inclusions et d'exclusions :	21
1. Les critères d'inclusions :	21
2. Le critère d'exclusion :	21
3. Population étudiée :	21
C. Méthode de recueil des données :	21
1. Fiche d'exploitation :	21
2. Méthode de recherche :	21
3. Analyse statistique :	22
RÉSULTATS	24
A. Descriptifs :	25
1. Le nombre des patients :	25
2. Distribution selon le terrain :	26
2.1. Antécédents personnels :	26
2.2. Antécédents familiaux :	27
3. Délai de diagnostic :	27
4. Examen clinique :	28
4.1. Les symptômes :	28
5. Paramètres paracliniques :	29
5.1. PSA _t initial :	29
5.2. Score de Gleason et Groupe ISUP :	30
5.3. Phosphatase alcaline PAL :	31
5.4. Lactate déshydrogénase LDH :	32
5.5. La longueur biopsique de la tumeur :	32
5.6. PSA nadir :	33
5.7. Délai pour atteindre le PSA nadir (PSA _n) :	34
5.8. Délai de survie sans résistance :	34

5.9. Métastases de nouvelle ou après progression :.....	34
B. Analytiques :	36
1. Résistance du cancer de la prostate à la castration par l'âge de patient :.	36
2. Résistance du cancer de la prostate à la castration selon des antécédents des patients :	38
2.1. Hypertension artérielle :	38
2.2. Diabète :	39
2.3. Le syndrome métabolique :	40
2.4. Antécédents cardio-vasculaires :	41
2.5. Tabagisme :	42
2.6. Alcool :	43
3. Résistance du cancer de la prostate à la castration selon les données du diagnostic positif :	45
3.1. Délai de diagnostic :	45
3.2. Données de l'histologie : 3.3. Classification LATITUDE selon le risque :	46
4. Résistance du cancer de la prostate à la castration en fonction du PSA initial, PSA nadir et le délai d'atteindre le PSA nadir :	47
4.1. PSA initial :	47
4.2. PSA nadir :	48
4.3. Délai pour atteindre le PSA nadir :	49
5. La résistance du cancer de la prostate à l'hormonothérapie de première ligne en fonction des facteurs biologiques :	50
5.1. La phosphatase alcaline (PAL) :	50
6 : Résistance du cancer de la prostate à la castration chez les patients métastatiques de nouvelle par rapport aux patients ayant progressé sous traitement local :	51
DISCUSSION	53
A. Introduction :	54
B. Faits majeurs :	55

C. Comparaison avec les données de la littérature :	55
1. L'épidémiologie :	55
2. L'examen biologiques :	58
3. Métastases nouvelles / métastases après une progression :.....	62
4. Délai d'atteindre le PSA nadir :	62
<i>RÉSUMÉS</i>	65
	69
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	69



Introduction



Le cancer de la prostate (CaP) est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes après le cancer colorectal, avec environ 1,1 million de diagnostics dans le monde en 2012, ce qui représente 15 % de tous les cancers diagnostiqués [A].

[A]. Ferlay, J., *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.

Le Cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France avec une incidence des cas estimée à 16 % de l'ensemble des cancers et à 28 % des cas chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2015 était de 50 484 cas [B] et plus de 70 000 les années suivantes^{2,3}.

[B]. Site de l'INCa : *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métro- politaine entre 1990 et 2018 – Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim –*

Les nouveaux cas du CaP étaient estimés à 174,650 cas en 2019⁴aux États Unis. A échelle national, la prévalence du cancer de la prostate était de 3990 nouveaux cas de cancer en 2018⁵.

Ces valeurs sont en hausse, lié au vieillissement de la population, avec un âge moyen du diagnostic d'environ de 70 ans⁶et à la multiplication du dosage systématique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) et la réalisation des biopsies prostatiques systématisées grace l'échographie transrectale⁷ permettant un diagnostic précoce.

Charles Huggins a découvert l'androgéno-dépendance du cancer de la prostate (CaP) en 1941⁸. Il estimait d'une part que le cancer de prostate était influencé par

l'activité des androgènes et que les métastases du cancer étaient relenties en bloquant androgènes. De plus, le cancer de la prostatique lui-même était activé par les injections androgènes⁹.

Ces découvertes ont révolutionné le monde de la médecine, prouvant pour la première fois que le cancer peut être contrôlé par l'hormonothérapie. En effet, la sensibilité hormonale de la Cancer de la Prostate a permis le développement de l'hormonothérapie de 1ère génération, notamment des agonistes ou antagonistes de la Gonadotropin Releasing Hormone ou gonadolibérine (GnRH) dont l'effet biologique mime celui de la neurohormone physiologique et stimule la synthèse des gonadotropines⁹ : Follicule l'hormone stimulante (FSH) et l'hormone lutéinostimuline (LH) par l'antéhypophyse. Les deux hormones agissent sur les testicules en activant les récepteurs aux androgènes et en conduisant à la synthèse de la testostérone et de sa forme active dihydrotestostérone (DHT).

À un moment donné, l'hypophyse devient insensible aux analogues de la GnRH puis cesse de sécréter la LH. Par conséquent, la production de testostérone par les gonades diminue jusqu'à devenir inexistante, c'est la phase de castration chimique. Cette diminution du taux de testostérone ralentit la croissance des cellules tumorales de la prostate¹¹.

L'hormonothérapie est considérée comme le traitement de base du cancer de prostate métastatique avec une extension de ses indications pour toucher également certains cas de cancer localisé de la prostate¹².

La plupart des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique répondent initialement à l'hormonothérapie, puis évoluent naturellement vers la progression de la maladie^{9,13}. C'est le stade « réfractaire aux hormones » ou « résistant à la

castration ». Cette appellation semble plus précise car ce cancer reste hormono-dépendant malgré le déficit hormonal¹⁴.

Notre étude vise à rechercher des facteurs prédictifs de l'émergence de cette résistance à l'hormonothérapie de première intention chez **46** patients suivis dans le service d'urologie à l'Hôpital de Instrução Militar Mohammed 5 (HMIMV-Rabat).



Matériel et Méthodes



Il s'agit d'une étude rétrospective concernant 46 patients suivie pour cancer de prostate métastatique sous hormonothérapie de 1^{er} ligne, colligés sur une période de 5 ans menée (novembre 2013 à juillet 2018) au service d'urologie de l'Hôpital Militaire et d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV).

Notre étude était basée sur une analyse des données recueillies sur les dossiers médicaux des patients, les rapports radiologiques et anatomopathologiques disponibles dans les archives des services d'Urologie et d'Oncologie de l'HMIMV. Certains patients ont été contactés grâce aux coordonnées relevées sur les dossiers médicaux.

Une fiche de renseignements a été établie pour recueillir les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et les résultats des examens paracliniques. Ainsi, pour chaque patient nous avons enregistré les paramètres suivants :

➤ L'âge

➤ Les antécédents :

-médicaux :

- Diabète
- Hypertension artérielle
- Hypercholestérolémie
- Cardio-vasculaire

-chirurgicaux :

-Toxiques (tabagisme et alcool)

➤ Les données paracliniques : PAL, LDH, CRP, PSA initial.

➤ Les classifications et score : le score de Gleason de la biopsie de la prostate, le stade D'AMICO et la classification TNM.

- **Le type de traitement reçu.**
- **PSA nadir, Testostéronémie**
- **Le délai d'atteindre PSA nadir**

Notre étude vise à déterminer les facteurs de risque qui prédisposent à une résistance précoce à la castration. On a considéré deux ans comme une durée moyenne avant de progresser vers un cancer de prostate résistant à la castration, qui est la durée moyenne rapportée dans la littérature par les différentes études (Axel S Merseburger et al¹⁶, T Karantanos¹⁷, Silvana Giacintia¹⁸). Ainsi, toute progression avant 2 ans était définie comme résistance précoce et après 2 ans comme résistance tardive.

Pour analyser le PSA initial, le PSA nadir et le temps pour atteindre le PSA nadir, la valeur médiane de chacun de ces facteurs a été utilisée.

Ainsi, la valeur moyenne de ses paramètres :

- **PSA initial : 150 ng/ml**
- **PSA nadir : 1,17 ng/ml**
- **Délai pour atteindre le PSA nadir : 9 mois**

Pour examiner le rôle de l'âge avancé dans la résistance précoce à la castration, on a considéré l'âge de 75 ans comme référence, ce qui correspond à la définition récente¹⁹ du sujet âgé.

On a utilisé les critères LATITUDE pour définir les patients avec cancer de la prostate métastatique de faible risque et de haut risque

B. LES CRITÈRES D'INCLUSIONS ET D'EXCLUSIONS :

1. Les critères d'inclusions :

On a retenu tous les patients diagnostiquer comme cancer de la prostate d'emblée métastatique ayant bénéficié d'une hormonothérapie initiale de 1^{ère} ligne et qu'ils ont présenté une résistance à la castration biologique ou radiologique.

2. Le critère d'exclusion :

Cancer de prostate métastatique traité par hormonothérapie de 2^{ème} ligne ou par chimiothérapie.

3. Population étudiée :

Sur les 54 dossiers qui ont été recueillis, 46 dossiers ont été retenus selon les critères sus cités.

C. MÉTHODE DE RECUEIL DES DONNÉES :

1. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation avec questionnaire (voir annexe), à été établie pour récolter les données.

2. Méthode de recherche :

La recherche a été effectuée à l'aide de la base de recherche présente dans la bibliothèque de : Pub Med et Web of Science

En utilisant les mots clés suivants :

- Cancer de la prostate
- Dépistage du cancer de la prostate
- Diagnostic du cancer de la prostate
- Cancer de la prostate métastatique

- Récepteur aux androgènes et cancer de la prostate
- Cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)
- Prise en charge du cancer de la prostate métastatique
- Hormonothérapie de première ligne et cancer de la prostate métastatique
- Nouvelles thérapies dans le cancer de la prostate métastatique

3. Analyse statistique :

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 23.

On a utilisé deux types d'analyse :

- Analyse uni-variée : Étude des différentes variables impliquées dans l'étude, considérées indépendamment.
- Analyse bi-variée : déterminer si une relation existe entre deux variables, pour étayer les résultats de notre étude.

Les variables qualitatives ont été décrites en nombres et en pourcentages et l'étude comparative a été réalisée par la méthode de comparaison en pourcentage du Khi Deux de Pearson ou par la méthode de Fisher Exact (si le nombre attendu était inférieur à 5 sur le méthode de Khi Deux). Un $P < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

Pour ce faire, nous recueillons et analysons les facteurs suivants :

- L'âge
- Le Syndrome métabolique (le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie)
- Les Antécédents toxiques (tabac, alcool)
- Le PSA initial et PSA nadir
- Les facteurs biologiques (CRP, lactate déshydrogénase (LDH), la

phosphatase alcaline (PAL))

- La présence de nouvelles métastases de ou après une progression radiologique ou biologique
- Délai pour atteindre le PSA nadir
- Critères LATITUDE pour le cancer de la prostate métastatique de haut risque

Et nous les avons comparés aux résultats de la littérature.



Résultats



A. DESCRIPTIFS :

1. Le nombre des patients :

Notre étude a rassemblé 46 patients porteurs d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

Distribution selon l'âge : L'âge moyen de nos patients était de $74 \pm 9,2$ ans (57-92 ans). La répartition par âge est présentée dans la figure ci-dessous.

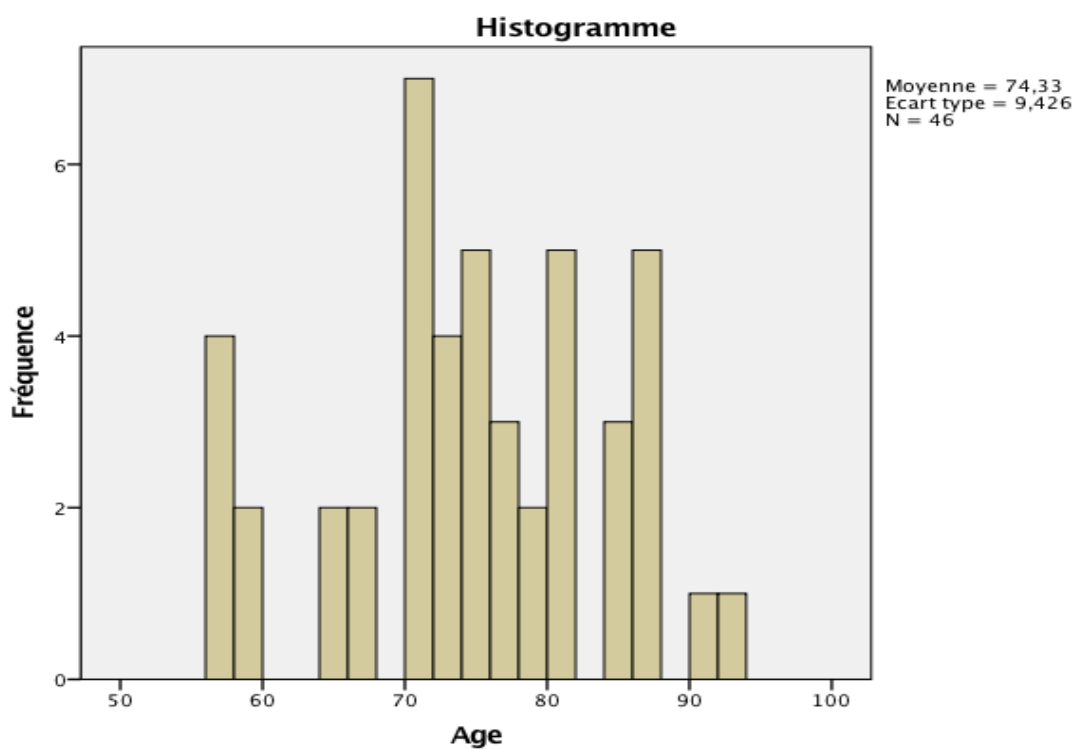


Figure 1: Distribution des patients inclus dans l'étude en fonction de l'âge.

Nos patients ont été divisés en deux parties en fonction de leur tranche d'âge (Figure 2). Vingt-trois patients (soit 50 %) appartenaient au groupe d'âge inférieur à 75 ans et vingt-trois patients avaient 75 ans ou plus.

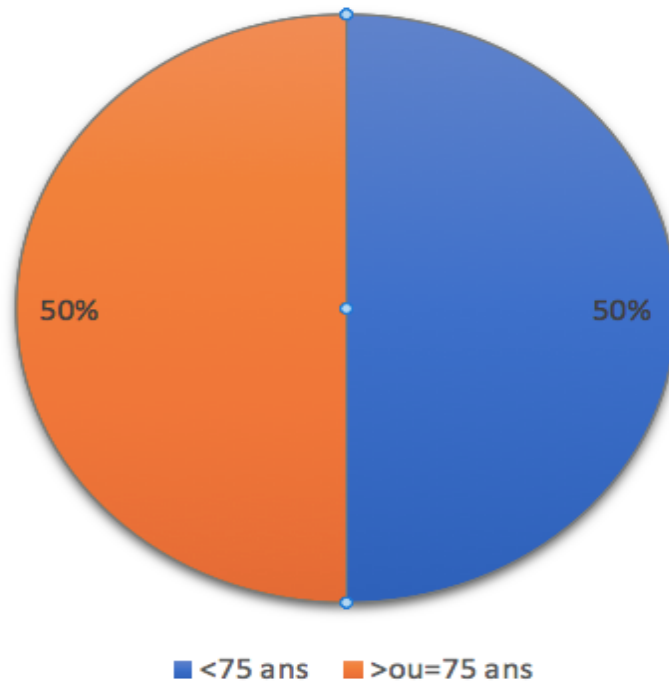


Figure 2: Distribution des cas en fonction des tranches d'âge.

2. Distribution selon le terrain :

2.1. Antécédents personnels :

L'hypertension artérielle et le diabète étaient les plus fréquents avec respectivement 16 (n=16) patients (34,8 %) et n=10 (21,7 %) et 21 patients présentaient un syndrome métabolique caractérisé par un ensemble de troubles comprenant l'hypertension artérielle, l'insulino-résistance, le surpoids avec obésité abdominale et dyslipidémie.

Pour les antécédents toxiques, n=11 (23,9 %) étaient des tabagiques chroniques et n=4 (8,7 %) des utilisateurs de cannabis.

10 patients (21,7 %) ayant déjà reçu une résection transurétrale de la prostate, deux opérés pour une cataracte (4,34 %), 2 patients ont déjà subi un remplacement

valvulaire (4,34 %), 1 patient operer pour une hernie discale et autre pour une hernie inguinale.

Tableau 1: Antécédents personnels de la population étudiée

Maladie	Nombre de malade	Pourcentage
Aucun	13	28,1%
HTA	16	34,7%
Diabète	10	21,6%
Hypercholestérolémie	1	2,2%
Antécédents personnels chirurgicaux	18	39%
Obésité (IMC>25)	7	15,2%
Tabagisme	11	23,9%
Alcool	4	8,7%
ATCD cardio-vx	3	6,4%

2.2. Antécédents familiaux :

Parmi l'ensemble de nos patients, trois cas avaient un antécédent de cancer de la prostate ou de cancer du sein soit 6,4%.

3. Délai de diagnostic :

Le délai moyen de diagnostic entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic était de $47,5 \pm 46,8$ jours.

4. Examen clinique :

4.1. Les symptômes :

Au cours de l'interrogatoire de la 1^{ere} consultation. Les patients de notre série ont rapporté plusieurs plaintes cliniques.

Ces symptômes ont été subdivisés en :

- Dysurie dans 35% des cas(n=16)
- Une douleur pelvienne avec un taux de 9% (n=4)
- Une hématurie chez 4,1 % des patients (n=2)
- Asymptomatique dans 52 % des cas (n=24)

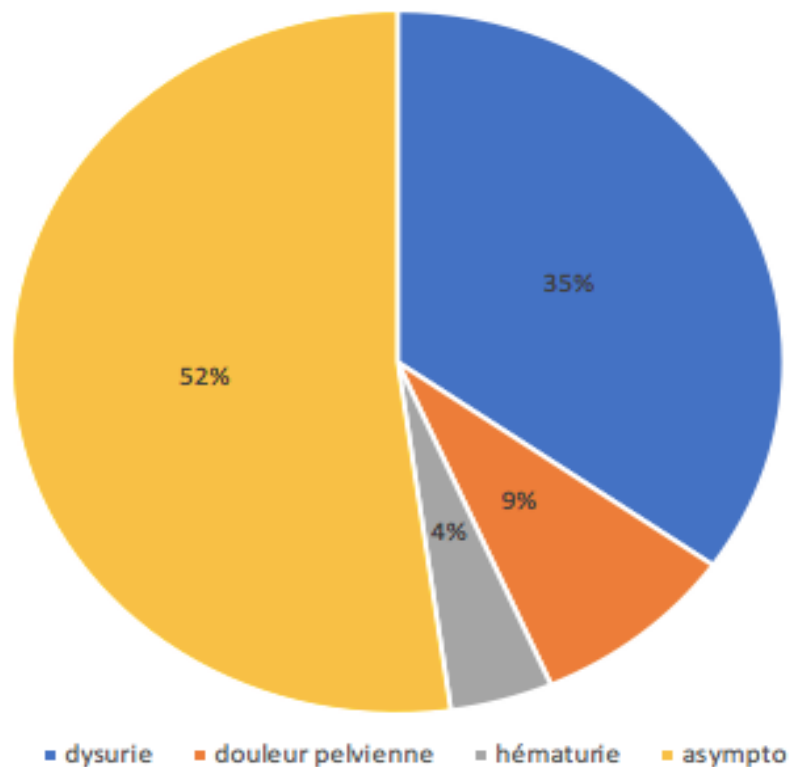


Figure 3: Incidence des signes d'appel motivant la consultation et diagnostic de l'ADK de la prostate.

5. Paramètres paracliniques :

5.1. PSAt initial :

Malheureusement le taux du PSA initial n'était indiqué que dans 38 dossiers parmi 46 avec un minimum du PSA dans notre série de 9,95 ng/ml et un maximum de 965 ng/ml avec un taux moyen de 723,2 ng/ml.

L'analyse de nos résultats sur la base du taux de PSA de notre échantillon a permis de subdiviser nos patients en 2 groupes selon une valeur médiane du PSA qui est 150 ng/ml :

- PSAt \leq 150 ng/ml
- PSAt $>$ 150 ng/ml

Tableau 2: Subdivision des patients en fonction du taux du PSA initial

	Fréquence (N)	Pourcentage %
\leq 150 ng/ml	22	57,8%
$>$ 150 ng/ml	16	42,2%

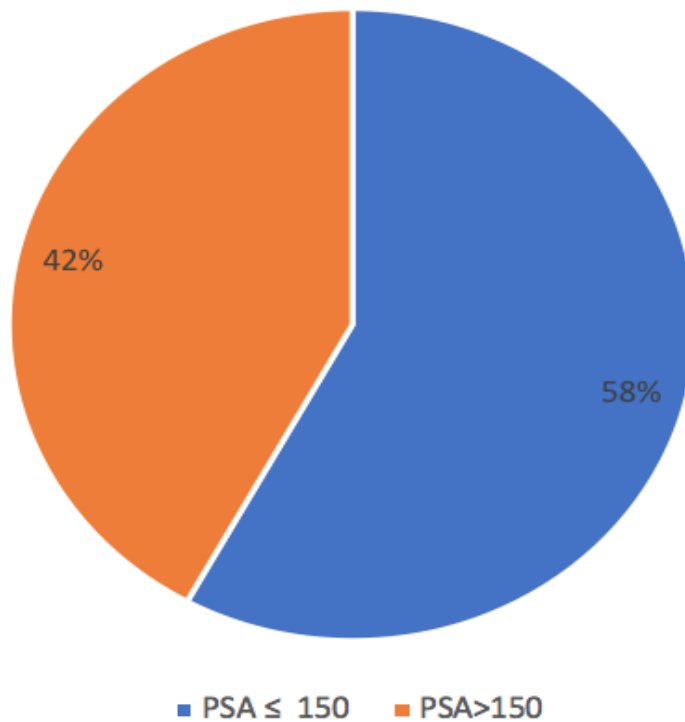


Figure 4: Subdivision des patients en fonction du PSA initial.

5.2. Score de Gleason et Groupe ISUP :

Nos patients étaient distribués en fonction du groupe ISUP de leur ADK prostatique.

Les résultats sont les suivants : 2,9% des patients étaient du groupe 1 (n=1), 15,9% (n=6) en groupe 2, de même 15% (n=6) étaient du groupe 3, 38% (n=15) étaient du groupe 4 et 28,1% des patients (n=11) avaient un groupe 5.

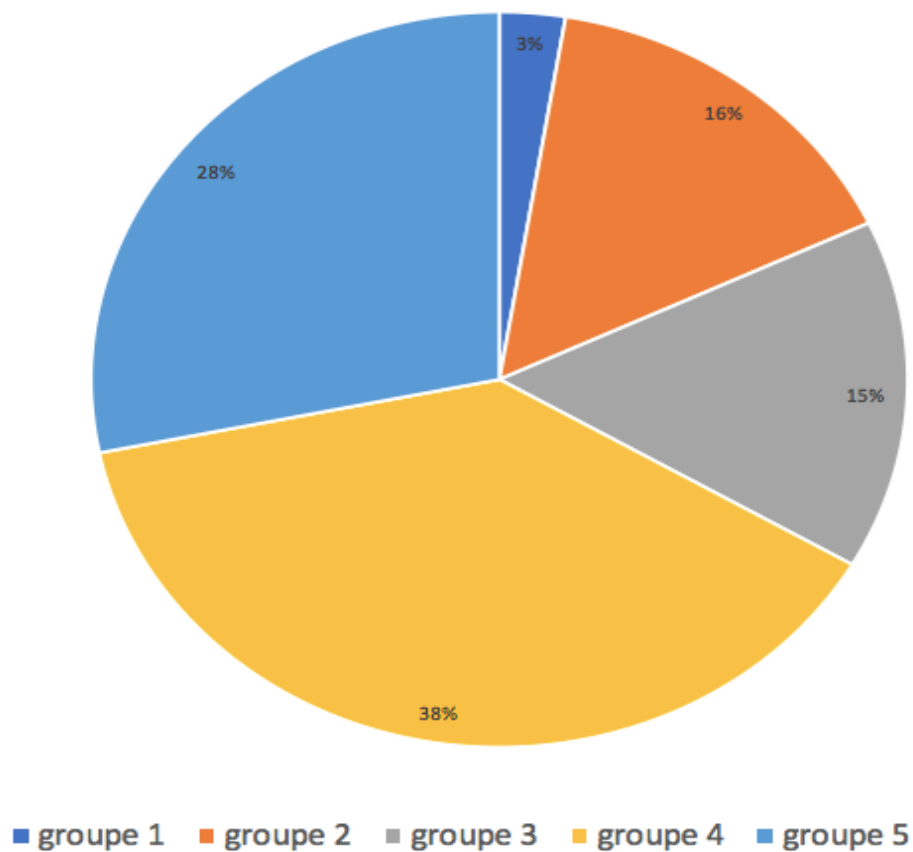


Figure 5: Subdivision des patients selon le Groupe ISUP de leur ADK.

5.3. Phosphatase alcaline PAL :

Dans notre étude, 13 observations (26 % des patients) ont rapporté la valeur de la phosphatase alcaline.

Les patients ont été divisés selon une valeur seuil de PAL de 129 UI/L en 2 catégories.

- \leq 129 UI/L

- $>$ 129UI/L

Tableau 3: Répartition des patients selon le taux de la PAL.

Valeur de la PAL (UI/L)	N° des patients	Pourcentage %
≤ 129	6	46,1%
> 129	7	53,8%

5.4. Lactate déshydrogénase LDH :

Dans notre série il n'y avait que deux patients chez qui les LDH ont été demandé. Les deux valeurs étaient respectivement de 121 UI/L et 395 UI/L.

5.5. La longueur biopsique de la tumeur :

La longueur de la biopsie tumorale n'était notée que dans 19, dossiers des patients (45,6%). Une valeur moyenne de 61 % a été rapportée dans les comptes rendu des biopsies (10-100 %).

Les patients ont été subdivisés en deux groupes selon la longueur de biopsie tumorale avec une valeur seuil de 50% :

- ≤50%
- >50%

Tableau 4 : Répartition des patients selon la longueur biopsique de la tumeur :

La longueur biopsique de la tumeur	N° des patients	Pourcentage %
≤ 50%	8	42,8%
>50%	11	57,1%

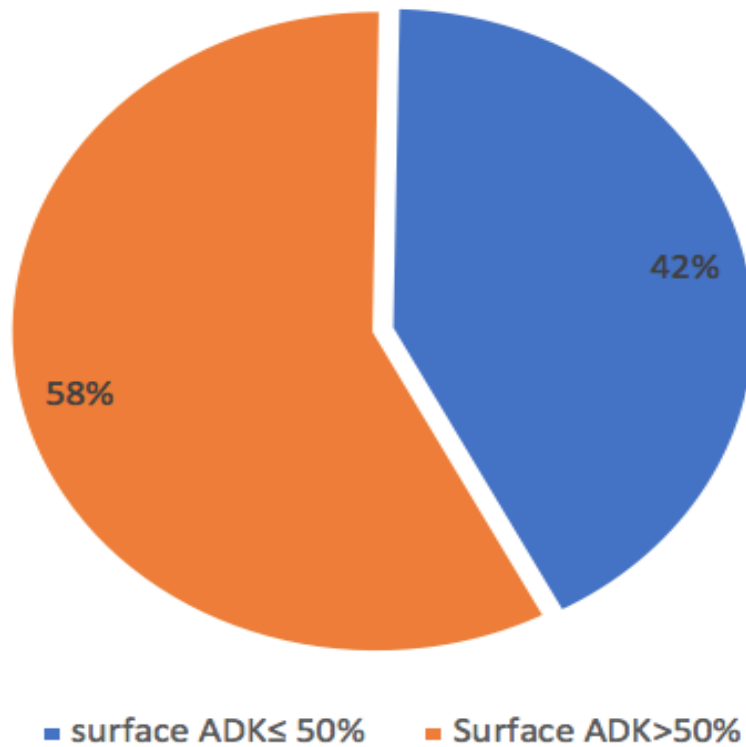


Figure 6: Répartition des patients selon la longueur biopsique de la tumeur

5.6. PSA nadir :

Dans notre étude le taux du PSA nadir minimum observé était de 0,08 et le taux du PSA nadir maximum était de 1100,72 ng/ml. Ce qui donnerait un taux de PSA nadir moyen de 46ng/ml.

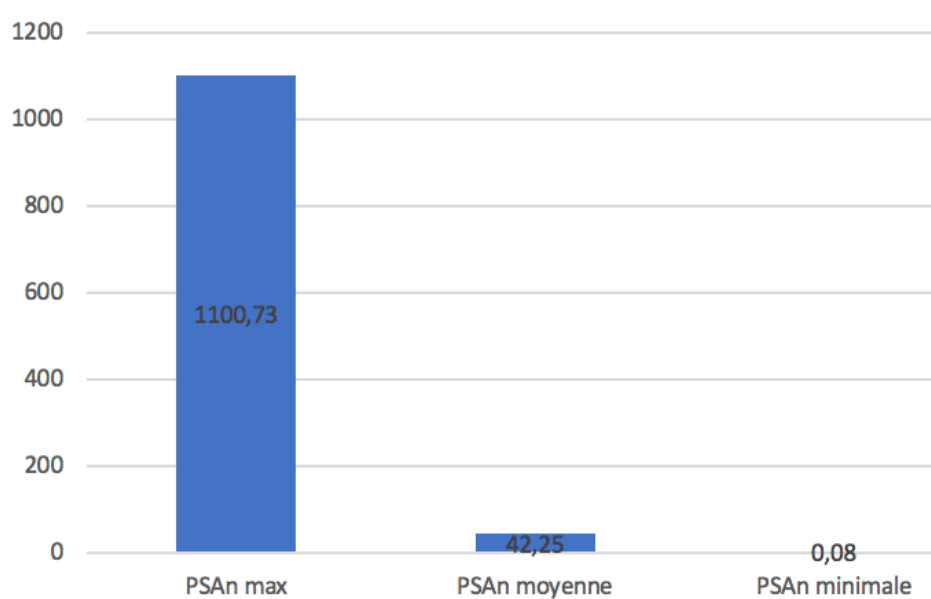


Figure 7: Valeur moyenne, maximale et minimale du PSA Nadir observé dans notre série.

5.7. Délai pour atteindre le PSA nadir (PSAn) :

Le PSA nadir était atteint après une durée moyenne de 10 mois +/- 7 jours avec une durée minimal de 02 mois et maximal de 36 mois.

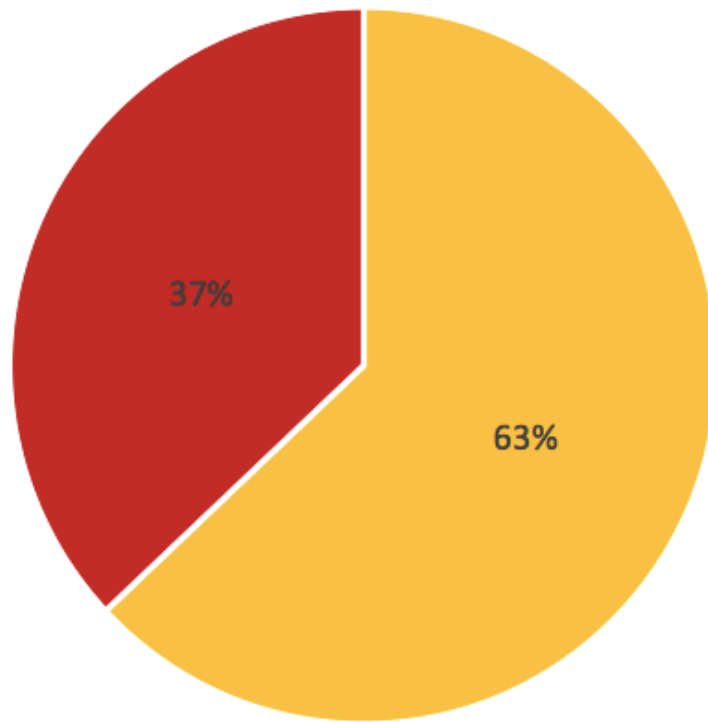
5.8. Délai de survie sans résistance :

La durée moyenne pour l'apparition d'une résistance à la castration était de 14,76 mois +/- 9,98 (6-57 mois).

5.9. Métastases de nouvelle ou après progression :

Dans notre étude 29 patients (62,9%) avaient un cancer de la prostate métastatique de novo contre 17 patients (37,1%) qui avaient progressé après un traitement local.

Les métastases étaient confirmées soit par une IRM pelvienne, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une Scintigraphie osseuse ou un Pet-Scan à la choline réalisée dans le cadre d'un bilan d'extension.



■ métastases de novo ■ métastases après progression

Figure 88 : Subdivision des patients selon la présence de métastases nouvelle ou après progression.

B. ANALYTIQUES :

1. Résistance du cancer de la prostate à la castration par l'âge de patient :

Pour permettre une analyse de l'effet du facteur âge sur le cancer de la prostate résistant à la castration, nous avons divisé notre échantillon de patients en 2 sous groupes :

- Age < à 75 ans et
- Âge > ou = à 75 ans.

Tableau 5: l'effet du facteur âge sur le cancer de la prostate résistant à la castration.

Catégorie	Nombre	La résistance		Khi deux P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Age inférieur à 75 ans	22	68,2% n=15	31,8% n=7	NS = 0,36
Age supérieur à 75 ans	19	57,9 % n=11	42,1% n=8	
Total	41			

68,2 % des patients avec un âge inférieur 75 ans ont présenté une résistance à la castration dans les 2 ans contre 57,9 % des patients de plus de 75 ans ($p < 0,05$). Une différence qui permet de conclure que les patients avec l'âge avancé n'est pas un facteur de risque de résistance dans notre étude.

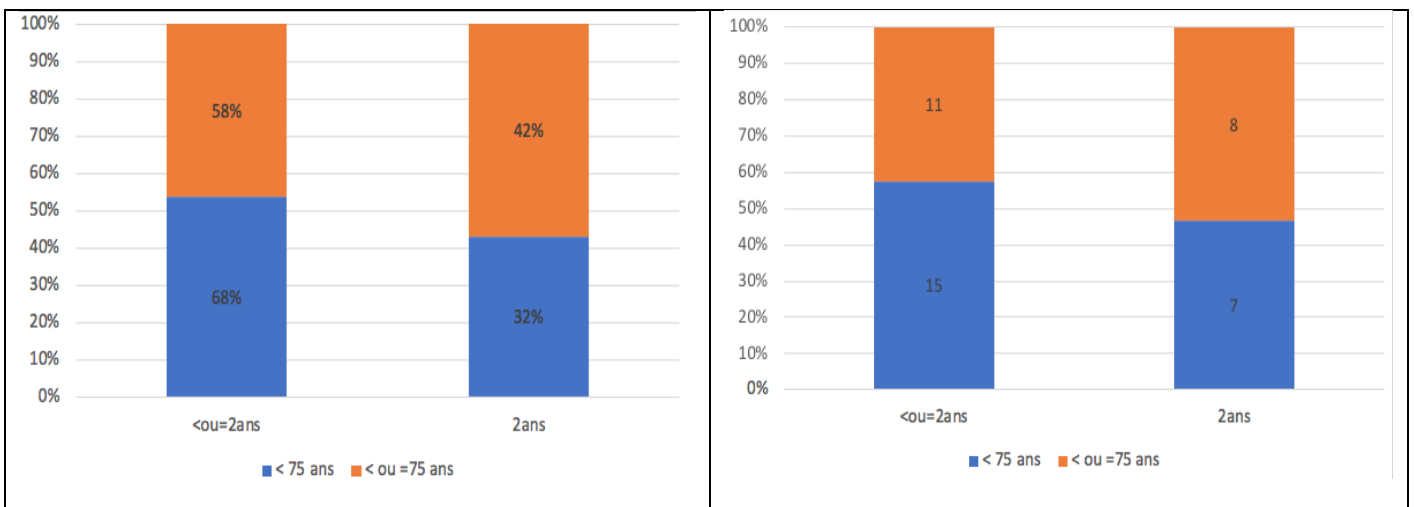


Figure 9 : Incidence de la résistance à la castration selon le tranches d'âge

2. Résistance du cancer de la prostate à la castration selon des antécédents des patients :

2.1. Hypertension artérielle :

Parmi les 12 patients ayant rapporté une HTA.

Tableau 6: Incidence de la résistance à la castration selon la présence de l'hypertension artérielle

Catégorie	Incidence	Résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2 ans	>2 ans	
Sans HTA	29	68,9% n=20	31,1% n=9	NS = 0,213
Avec HTA	12	50% n=6	50% n=6	
Total	41			

Dans notre série la moitié des patients 50 % (n=6) hypertendus ont fait apparaître une résistance à la castration avant deux ans contre 69% (n=20) chez les patients non atteints d'hypertension artérielle, ce qui permet de retenir que l'hypertension artérielle n'est aussi pas un facteur de risque de résistance à l'hormonothérapie de 1^{ère} ligne.

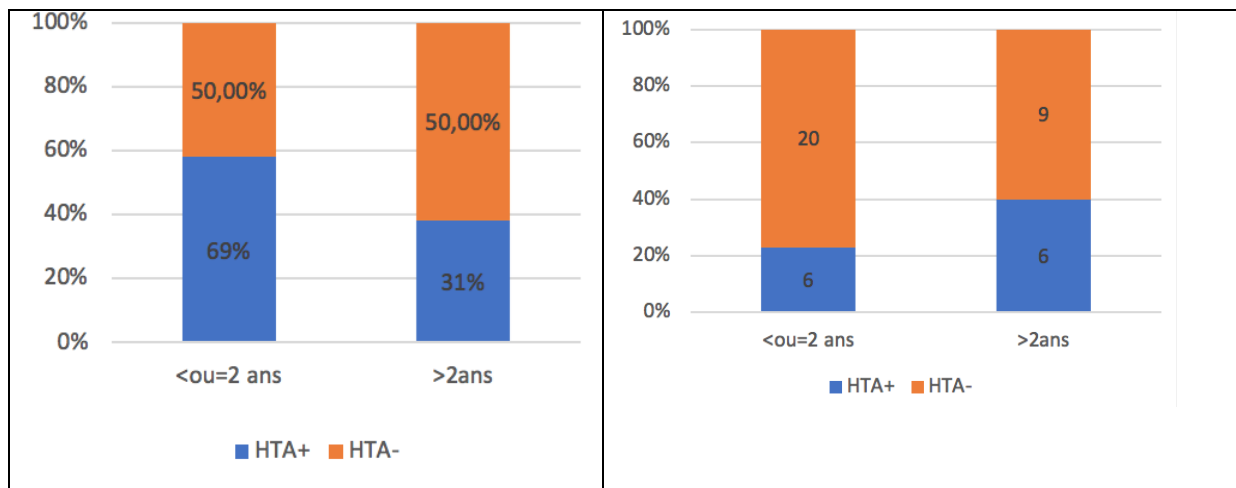


Figure 10: Incidence de la résistance à la castration selon la présence de l'HTA

2.2. Diabète :

Dans notre série y'avait que 6 patients diabétiques avec un retard de résistance mentionné dans le dossier pour l'analyse statistique.

Tableau 7: Incidence de la résistance à la castration en fonction du diabète.

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2 ans	>2 ans	
Diabétique	6	66,70% n=44	33,30% n=2	NS=0,620
Non diabétique	36	62,90% n=22	37,10% n=13	
Total	42			

La résistance à la castration avant 2 ans était statistiquement semblable chez les patients diabétiques et non diabétiques (66,70 % et 62,90% respectivement) avec une différence non significative (p=0,620). Donc le Diabète n'est pas un facteur de résistance à l'hormonothérapie de 1^{ère} ligne.

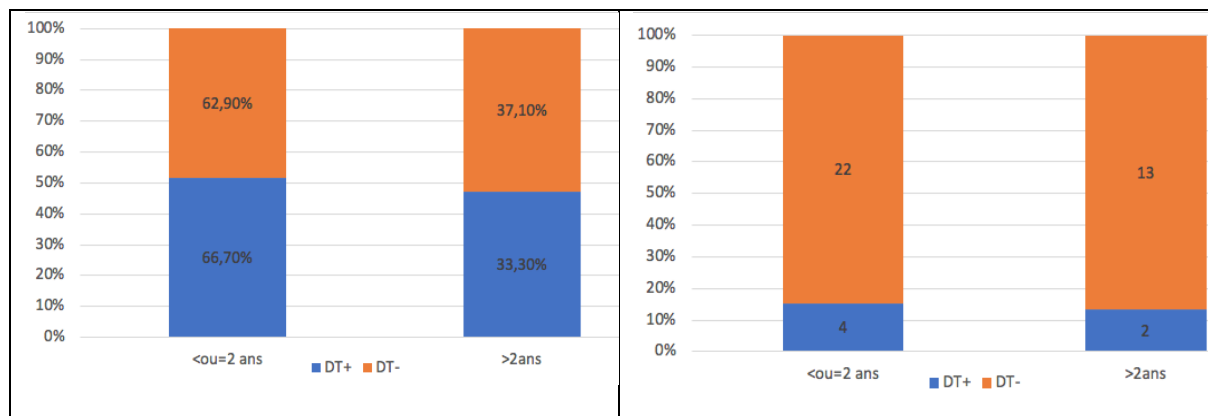


Figure 11: Incidence de la résistance à la castration en fonction de la présence du diabète

2.3. Le syndrome métabolique :

Parmi nos patients, 17 avaient un syndrome métabolique caractérisé par l'association des troubles à savoir le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité, dyslipidémie avec dépôt de graisse abdominale.

Tableau 8 : Incidence de la résistance à la castration selon la présence ou non d'un syndrome métabolique.

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Sans sd métabolique	24	67% n=16	33% n=8	NS=0,530
Avec sd métabolique	17	59% n=10	41% n=7	
Total	41			

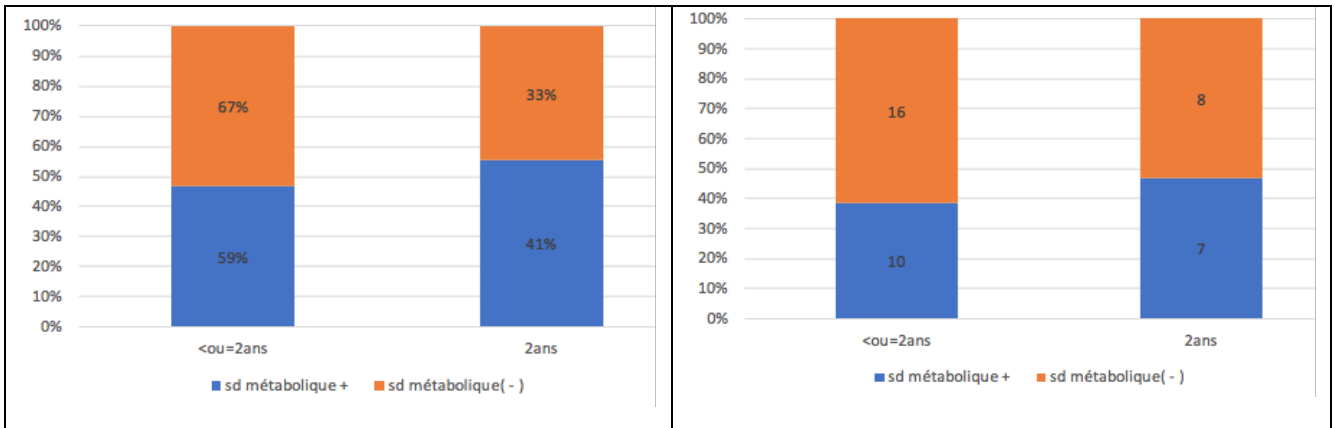


Figure 12: Incidence de la résistance à la castration selon la présence ou non d'un sd métabolique.

Ont conclu les memes résultats chez les patients atteints du syndrome métabolique qui ont résisté à la castration précoce par rapport à ceux qui ne l'ont pas ($p = 0,53$) Ce qui a permis d'exclure le syndrome métabolique des facteurs influançant sur la résistance à la castration.

2.4. Antécédents cardio-vasculaires :

Trois patients dans notre serie (6,5%) avaient deja présenté un événement cardiovasculaire.

Tableau 9: Incidence de la résistance à la castration selon les antécédents cardiovasculaires.

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2 ans	>2 ans	
Sans antécédents cardiovasculaire	38	63,20% n=24	36,80% n=14	NS=0,701
Avec antécédents cardio- vasculaire	3	66,70% n=2	33,30% n=1	
Total	41			

Notre étude a permis de démontrer qu'en matière de résistance précoce à l'hormonothérapie de 1ère ligne n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant déjà présenté un événement cardiovasculaire versus les patients sans (p = 0,701).

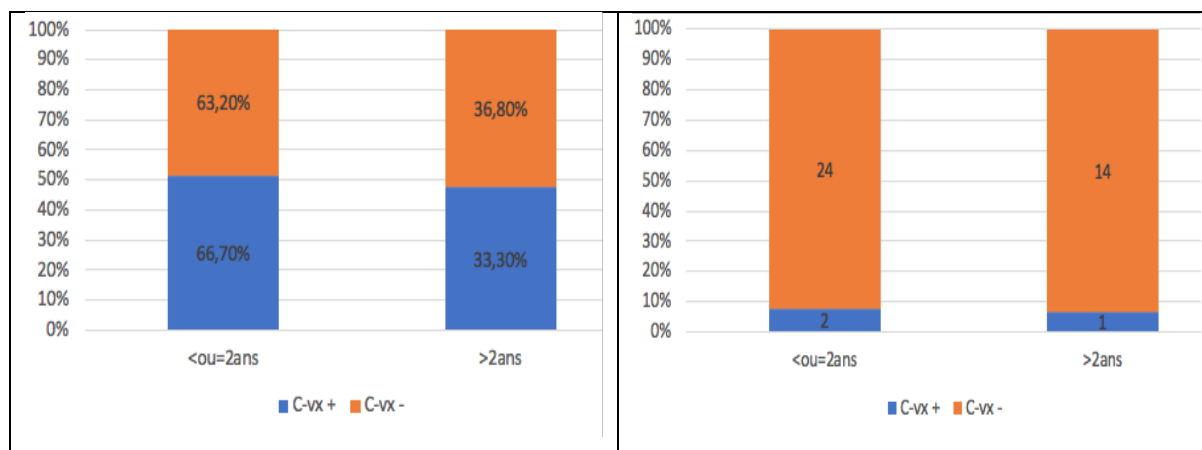


Figure 13: Incidence de la résistance à la castration selon des antécédents cardiovasculaires.

2.5. Tabagisme :

Parmi les 11 patients (23,9%) qui étaient tabagiques dans notre série 9 seulement avaient développé une résistance à la castration.

Tableau 10: Incidence de la résistance à la castration en fonction du tabac

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Sans tabagisme	32	59,4% n=19	40,6% n=13	NS=0,273
Avec tabagisme	9	77,8% n=7	22,2% n=2	
Total	41			

L'observation de ces résultats permet de conclure qu'il y'avait pas de différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes (p=0,273). Donc le tabagisme n'est pas un facteur influençant sur la résistance à la castration.

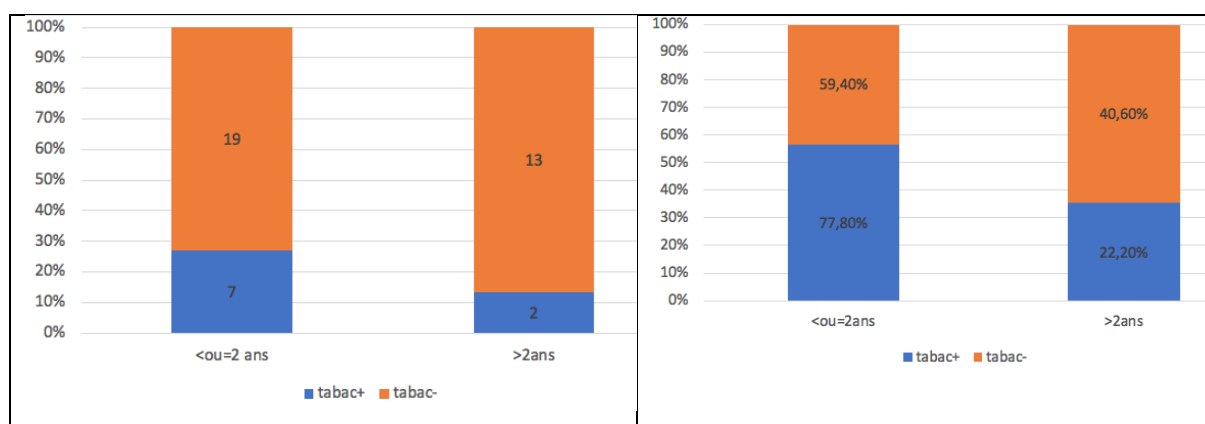


Figure 14: Incidence de la résistance à la castration en fonction du tabagisme.

2.6. Alcool :

Parmi les 46 patients résistants à la castration 4 seulement avaient des antécédents d'alcoolisme chronique.

Tableau 11: Incidence de la résistance à la castration selon l'exposition à l'alcool

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Antécédents d'alcool absent	38	63,2% n=24	36,8% n=14	NS=0,701
Antécédent d'alcool présent	3	66,7% n=2	33,3% n=1	
Total	41			

L'analyse des résultats n'a pas montré une différence significative (P = 0,7) entre les 2 groupes avec et sans alcoolisme chronique avec un pourcentage quasi-similaire de 63 % des patients ont résisté à la castration précocement. Donc l'alcoolisme n'est pas un facteur favorisant la résistance à l'hormonothérapie de 1ère ligne.

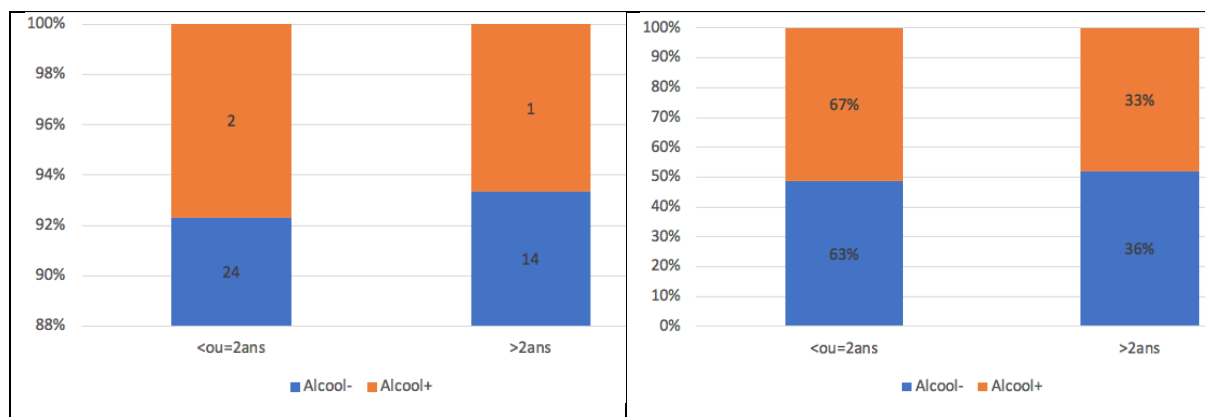


Figure 15: Incidence de la résistance à la castration selon l'exposition à l'alcool

3. Rrésistance du cancer de la prostate à la castration selon les données du diagnostic positif :

3.1. Délai de diagnostic :

Le délai de diagnostic a été calculé exactement entre la première consultation pour un symptôme x et la confirmation du diagnostic par des preuves anatomopathologiques.

Ce délai a été mentionné dans le dossier de 28 sur 46 patients de notre série. On a choisi une durée de quarante setp jours pour des raisons statistiques-correspondant à la valeur moyenne de notre seérie.

Tableau 12: Incidence de la résistance à la castration en fonction du délai diagnostique.

Délai de diagnostic	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
≤ 47 jours	15	80% n=12	20% n=3	NS=0,07
>47 jours	13	53,80% n=7	46,20% n=6	
Total	28			

Le test statistique de Fisher était mieux applicable dans ce cas que le test de Khi deux. L'analyse statistique des resultats n'a pas trouvé une différence significative dans l'incidence de la résistance a moins de deux ans du cancer de la prostate à l'hormonothérapie de première ligne selon le délai seuil fixé dans notre etude qui était de quarante sept jours.

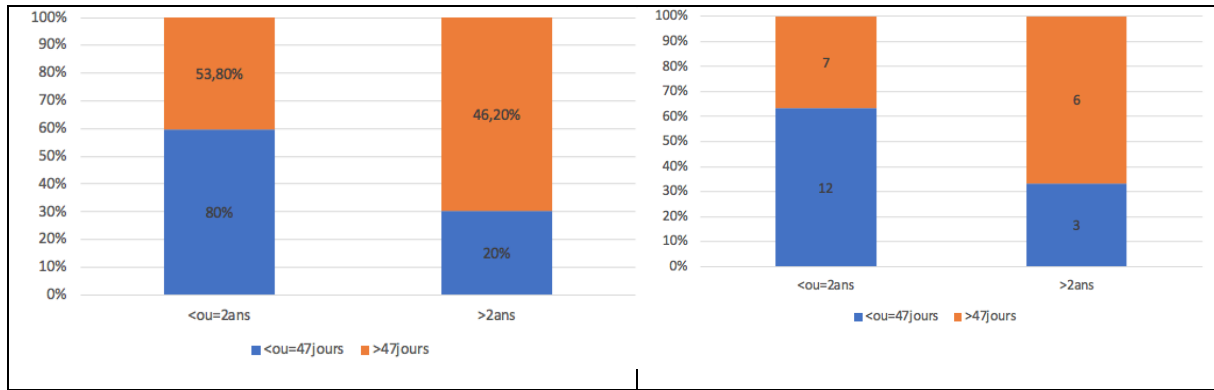


Figure 16: Incidence de la résistance à la castration selon le délai diagnostique

3.2. Données de l'histologie :

3.3. Classification LATITUDE selon le risque :

Tableau 13: Incidence de la résistance à la castration selon le risque de latitude.

LA TITUDE	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
Faible risque	20	45% n=9	55% n=11	<0,05
Haut risque	20	85% n=17	15% n=3	
Total	40			

17 patients (85 %) dans notre série qui étaient classés haut risque ont présenté une résistance au cours des deux premières années de traitement par hormonothérapie de première ligne. Contrairement aux patients faibles risques où il y avait seulement 45% des patients présentant une résistance précoce.

Statistiquement et en observant cette différence hautement significative (p=0,009) ont conclu que le groupe de risque est un facteur influant sur l'incidence de la résistance.

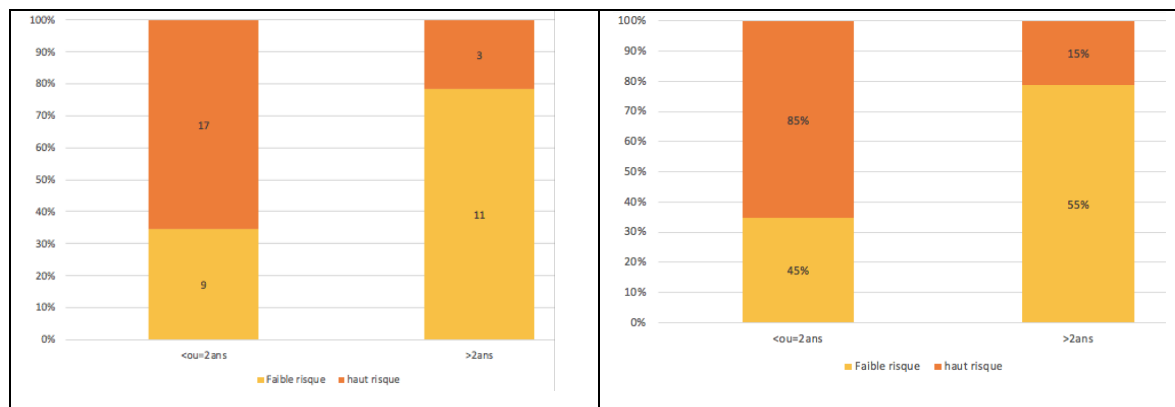


Figure 17: Incidence de la résistance à la castration selon la latitude.

4. Résistance du cancer de la prostate à la castration en fonction du PSA initial, PSA nadir et le délai d’atteindre le PSA nadir :

4.1. PSA initial :

Tableau 14: Incidence de la résistance à la castration selon le taux du PSA initial.

PSA initial en ng/ml	Incidence	La résistance		Khi deux P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
PSAt ≤ 150 ng/ml	19	47,40% n=9	52,60% n=10	<0,05
PSAt >150 ng/ml	14	92,90% n=13	7,10% n=1	
Total	33			

Dans notre serie on a remarqué que 13 patients sur les 14 qui avaient un PSAt initial supérieur à 150 ng/dl ont développé une résistance à l’hormonothérapie de première generation dans moins de deux ans (92,9 %). Aussi Dans le 2 eme groupe de 19 patients avec un taux de PSA inférieur ou égal à 150 ng/ml 9 patients ont développé cette resistance, (47,4%) Les resultats etaient statistiquement très

significative incluant le taux de PSA initial parmi les facteurs influençant sur la résistance a la castration.



Figure 18: Incidence de la résistance à la castration selon le taux du psa initial

4.2. PSA nadir :

Sur un total de 46 dossiers, 34 contenaient des preuves de la valeur nadir PSA du patient.

Tableau 15: Incidence de la résistance à la castration en fonction du taux du psa nadir (ng/dl).

PSA nadir en ng/ml	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05
		≤ 2ans	>2ans	
≤ 1,17	16	43,80% n=7	56,30% n=9	<0,05
>1,17	18	83,30% n=15	16,70% n=3	
Total	34			

83,3% était le pourcentage de patient qui ont présenté une résistance précoce à la castration dans le groupe PSA nadir supérieur à 1,17ng/ml contre seulement 43,8% pour un PSA nadir inférieure ou égale à 1,17 ng /ml. Ce qui est tres

significative sur le plan statistique ($p = 0,019$) permettant d'inclure le PSA nadir parmi les facteurs de risque de résistance à l'hormonothérapie de 1^{ère} ligne.

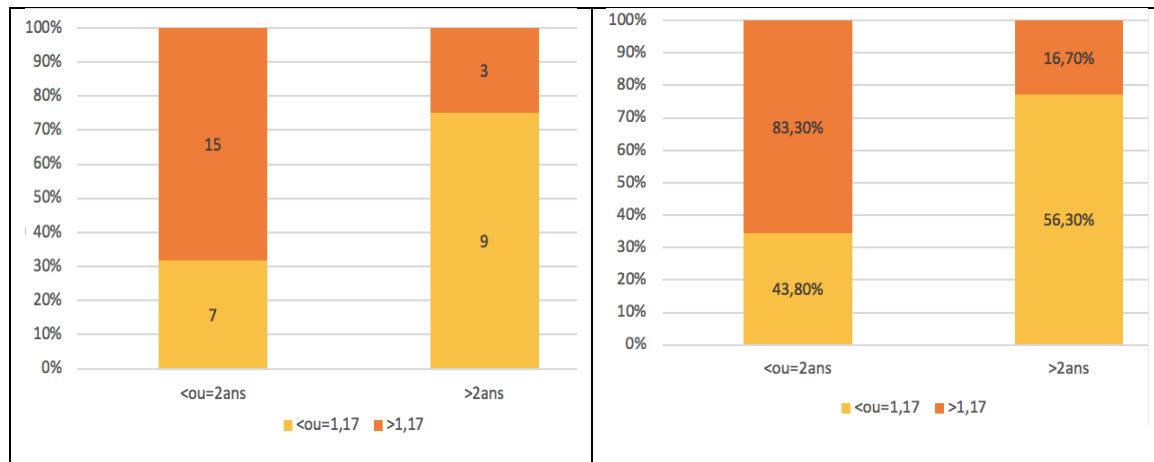


Figure 19: Incidence de la résistance à la castration selon le taux du PSA nadir (ng/ml).

4.3. Délai pour atteindre le PSA nadir :

15 patients sur 18 (83,3 %) du groupe avec PSA nadir atteint dans moins de 09 mois ont développé une résistance à la castration précoce alors que dans le 2^{ème} groupe avec PSA nadir atteint dans plus de 09 mois y'avait que 06 sur 15 patients (40 %). La comparaison des résultats des deux groupes a montré une différence assez significative ($p = 0,002$). Donc le délai pour atteindre le PSA nadir est déterminant dans l'apparition de la résistance à l'hormonothérapie de 1^{ère} ligne.

Tableau 16: Incidence de la résistance à la castration selon le délai pour atteindre le PSA nadir (mois).

Le délai pour atteindre PSA nadir	Incidence	La résistance		Fisher exact $P < 0,05$
		$\le 2</math>ans$	>2ans	
$\le 9</math> mois$	18	83,3% n=15	16,6% n=3	$< 0,05$
>9 mois	15	40% n=6	60% n=9	
Total	33			

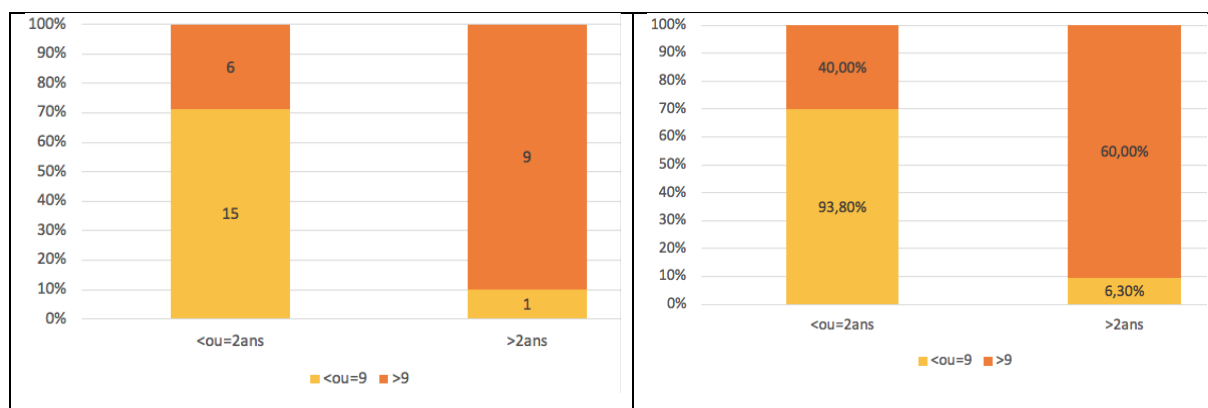


Figure 20: Incidence de la résistance à la castration selon le délai pour atteindre le PSA nadir (mois).

5. La résistance du cancer de la prostate à l'hormonothérapie de première ligne en fonction des facteurs biologiques :

5.1. La phosphatase alcaline (PAL) :

Tableau 17: Incidence de la résistance à la castration selon la phosphatase alcaline (PAL) (UI/L)

PAL (UI/L)	Incidence	Résistance		Fisher exact P<0,05
		$\le 2\text{ans}$	>2ans	
≤ 129	5	40% (n=2)	60% (n=3)	<0,05
>129	7	100% (n=7)	0% (n=0)	
Total	12			

L'ensemble des malade (100 %) avec des taux de PAL supérieurs à 129 UI/L ont présenté une résistance précoce à l'hormonothérapie par contre 40 % des patients avec un taux de PAL initial inférieur ou égal à 129 UI/L. ce résultat est très

significatif statistiquement et permet d'inclure le taux de PAL parmi les facteurs influençant sur la résistance précoce.

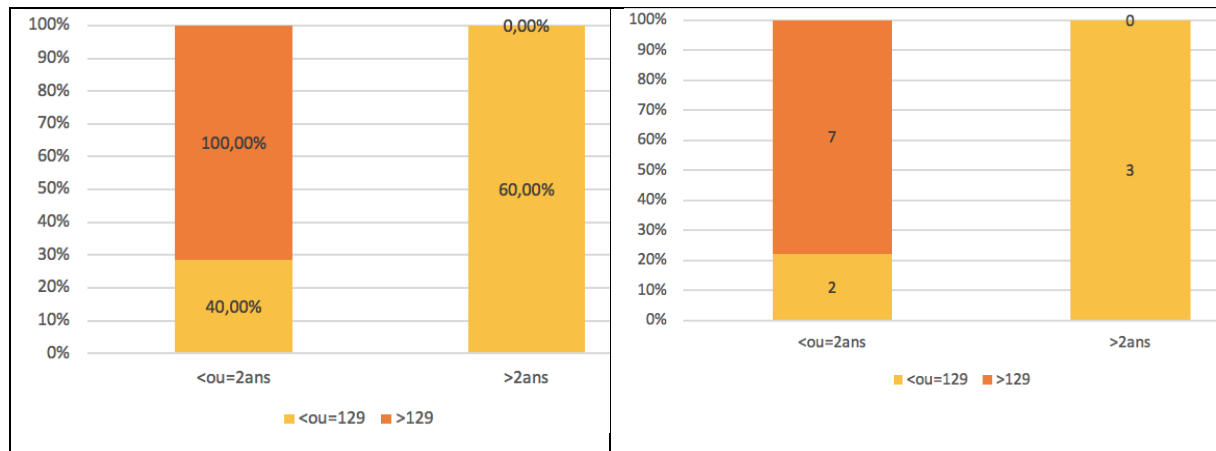


Figure 21: Incidence de la résistance à la castration ligne selon la phosphatase alcaline (pal) (ui/l)

6 : Résistance du cancer de la prostate à la castration chez les patients métastatiques de nouvelle par rapport aux patients ayant progressé sous traitement local :

Dans notre échantillon parmi les 27 patients atteints de PC métastatique de novo 19 ont présenté une résistance précoce à la castration (70,4%) Contre 7 parmi les 14 patients qui avaient un cancer de la prostate métastatique avec progression radiologique (50%). Ce résultat n'est pas assez significatif statistiquement ($P=0,173$) pour inclure le critère des métastases comme facteur favorisant la résistance à la castration.

Tableau 18: Incidence de la résistance à la castration selon la présence de métastases de nouvelle ou après progression radiologique

Catégorie	Incidence	La résistance		Fisher exact P<0,05 NS=0,172
		≤ 2ans	>2ans	
Métastases de nouvelle	27	70,3% n=19	29,7% n=8	
Métastases après progression	14	50% n=7	50% n=7	
Total	41			

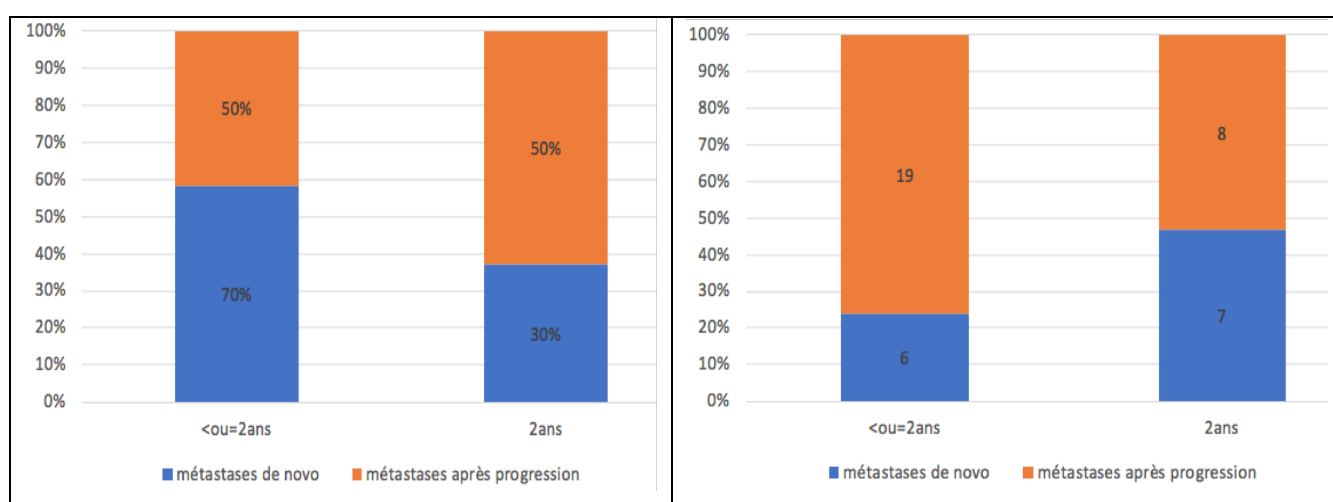


Figure 22: Incidence de la résistance a la castration de 1^a ligne selon la presence de metastases de novo ou apres progression radiologique



Discussion



A. INTRODUCTION :

Au moment du diagnostic, 77 % des patients ont un cancer de la prostate localisés, 13 % des malades présentent une localisation ganglionnaire secondaire et 6 % présentent des métastases à distance²⁰. La survie à 5 ans est à 100% pour le cancer de la prostate localisé et régional versus 30,5 % pour les patients métastatiques³¹.

Il existe deux formes de maladie métastatique :

- Maladie métastatique de novo : le patient est d'emblée métastatique au moment du diagnostic.
- Maladie localisée qui a progressé après un traitement local.

L'hormonothérapie de première ligne est le traitement de première intention, mais après la réponse initiale, presque tous les patients progresseront sur le plan clinique ou biologique. Ce stade de la maladie définit la résistance à la castration. La survie médiane du cancer de la prostate résistant à la castration est de l'ordre de 15 à 36 mois, bien que les taux de survie exacts varient en fonction du volume métastatique de la maladie.

Le cancer de la prostate résistant à la castration est une maladie chronique, son traitement a pour objectif à retarder l'apparition d'autres lésions, à améliorer la survie et surtout maintenir la qualité de vie.

Ils existent peu d'études épidémiologiques du CPRC. Sur une étude française retrospective, la prévalence du cancer de la prostate résistante à la castration était estimée à 3,4% ²¹, avec une incidence annuelle estimée à 21 cas pour 100 000 hommes.

B. FAITS MAJEURS :

Notre travail retrouve des résultats similaires à ceux de la littérature des patients atteints de CPRC en termes des profils sociodémographiques, cliniques et biologiques. Notre travail n'a pas montré que l'âge avancé exposait de manière statistiquement significative la résistance à la castration, d'autant plus que son incidence diminuait avec l'âge, ce qui était concordant avec beaucoup d'autres travaux.

Le PSA initial et le PSA nadir ont montré une relation statistiquement significative avec le risque de résistance à la castration chez nos patients, ce qui est en accord avec les résultats de la littérature revue.

C. COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTÉRATURE :

1. L'épidémiologie :

L'âge au moment du diagnostic :

L'âge moyen de nos patients était de $74 \pm 9,2$ ans. Notre résultat était comparable avec ceux de la littérature. L'étude de Sofia España²² a enregistré un âge médian 74 ans (49-86). Une autre étude²⁴ a rapportée un âge moyen de $70 \pm 8,15$ ans.

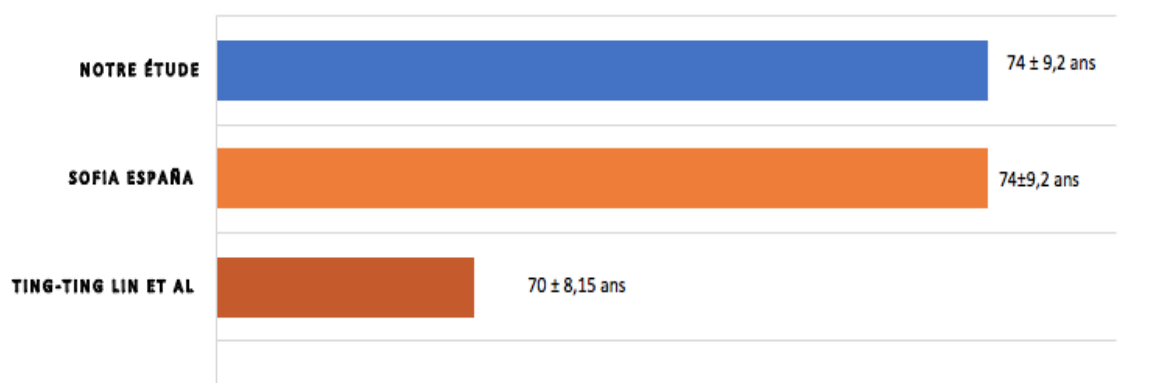


Figure 23: Age moyen au moment du diagnostic comparé a ceux d'autres travaux.

Nous n'avons pas retrouvée de relation statistiquement significative entre l'âge avancé des patients et la survenue de la résistance à la castration précoce, avec une tendance plutôt à la baisse de son incidence chez le sujet âgé. Kumar Sureka²⁵ et Smaletz et al.²⁶ ont observé les mêmes résultats. D'autres auteurs ont découvert qu'il y'avait un développement retardé de la résistance à la castration avec l'âge avancé. Par ailleurs l'âge avancé (≥ 75 ans) était associé à un faible taux de survie globale.

Délai de diagnostic :

Le délai du diagnostic de la résistance à la castration était moyen dans notre étude de 47,6 jours. Notre résultat était comparable à d'autres séries publiées dans la littérature en Angleterre et aux canadas, qui ont trouvé respectivement un délai moyen du diagnostic de 56 jours et de 53 jours.

Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre un délai de diagnostic ≤ 47 jours ou > 47 jours et la résistance à la castration précoce ($p = 0,07$) dans notre travail.

La progression vers la résistance à la castration du cancer de la prostate n'était pas liée au retard de diagnostic dans la littérature, ceci dit d'autres séries^{27, 28} ont rapporté une qu'il y'avait une association entre la survenue de la mortalité ou

d'une faible survie chez les malades résistants à la castration et un retard du délai de diagnostic.

Le délai de diagnostic est important pour ses implications cliniques et surtout psychologiques. L'attente des patients suivis pour un cancer de la prostate peut avoir des effets néfastes sur la fonction sexuelle et est constituée une expérience anxiogène ²⁹.

Terrain :

L'hypertension artérielle (34,8 %) et le diabète (21,7 %) constituaient les comorbidités médicales les plus fréquentes dans notre série. Une hypercholestérolémie, un IMC > 25 et des antécédents cardio-vasculaires ont été rapportés dans 2,2 %, 15,2 % et 6,5 % des cas.

Dans notre série 23,9% de nos patients étaient tabagique alors que 8,7% des patients étaient énonique.

Nous n'avons pas détecté de relation statistiquement significative ($P < 0,05$) entre la prédisposition à une résistance précoce à la castration médicale et la présence d'un syndrome métabolique. Néanmoins, J. Flanagan et al³⁰ ont trouvé que les principales anomalies du syndrome métabolique, entre autres un IMC supérieur à 30, hypertension, un taux faible de HDL à jeun et le diabète, avaient un effet statistiquement significatif dans l'analyse multivariée sur le temps de progression du PSA. Une étude américaine récente a conclu que le syndrome métabolique était un facteur de risque de la survenue précoce du CRPC et que le traitement par les hypolipémiants était un facteur de protection contre le CRPC³¹.

Daniel E. Spratt³² ont trouvé que l'utilisation de la métformine chez le diabétique était responsable d'une réduction du développement du cancer de la prostate

résistant à la castration compare aux patients diabétiques utilisant d'autres antidiabétiques oraux ($p = 0,01$).

Dans notre série l'exposition au tabagisme ou à l'alcool n'était pas associée à un risque accru de développement d'un CPRC. Cependant, Moreira et al³³ ont démontré dans leur série que les fumeurs actifs avaient un risque accru de CPRC. En fait, les patients fumeurs étaient 2,5 fois plus susceptibles de développer un CPRC que les patients non-fumeurs.

2. L'examens biologiques :

PSAt initial :

La moyenne du PSAt était de 723,2 ng/ml dans série et 42,1% des malades avaient un PSAt supérieur à 150 ng/ml au moment du diagnostic. Yamada et al³⁴ ont retrouvé un taux de PSA initial moyen de 334,94 ng/ml/, ce resultat est nettement inférieur à celle notre série.

Dans notre série, il y'avait une rélation statistiquement significative ($P < 0,05$) entre un PSA initial supérieur à 150ng/ml et la survenue d'une résistance précoce à la castration. Par ailleur, Kumar Sureka³⁵ et al ont montré qu'un PSA initial élevé était un prédicteur d'une résistance à la castration ($p=0,01$). Yamada et al³⁴ ont observé qu'une mauvaise réponse à l'hormonothérapie de première ligne était lié de façons significatve ($P < 0,037$) à un PSA total élevé au moment du diagnostic, ce qui avait conduit à une progression du CP métastatique vers le mCRPC.ces résultats étaient comprable ceux de notre étude.

Cependant, dans une étude analytique rétrospective du service d'urologie et d'oncologie de l'HMMI de Meknès¹⁵, aucune différence significative n'a été retrouvée entre un PSA élevé initial et le risque de résistance précoce à la castration.

Tableau 19: Comparaison entre notre série et la littérature selon le taux moyen du psa initial.

	Notre série	Yamada et al ³⁴	Kumar Sureka ³⁵	Étude de l'HMMI Meknès ¹⁵
Taux moyen PSAt initial (ng/ml)	723,2	334,94	135	213,9
Délai de survie sans résistance à la castration (mois)	15,76	10,3	17,7	
P	<0,05	<0,05	<0,05	NS

NS : non significatif

Stratification des risques selon les critères LATITUDE :

Notre étude a confirmé que les patients classés à haut risque selon les critères LATITUDE évoluaient précocement vers la résistance à la castration de façons significative (p=0,009).

Une étude retrospective japonaise a corroboré que le stade haut risque des critères de LATITUDE prédisaient la progression précoce vers CPRC et la survie globale³⁶.

Nadir PSA :

La moyenne du PSA nadir de notre étude était de 46,25 ± 187,83 ng/ml. Ce resultat est plus élevée par rapport ceux de la littérature. Jiang³⁷ retrouvait un PSAn moyen de 24,45 ng/ml. Ainsi, Lin³⁸ a noté de PSAn de 3,23 ng/ml en moyenne et Huang³⁹ a retrouvé un PSA nadir à 0,19 ng/ml.

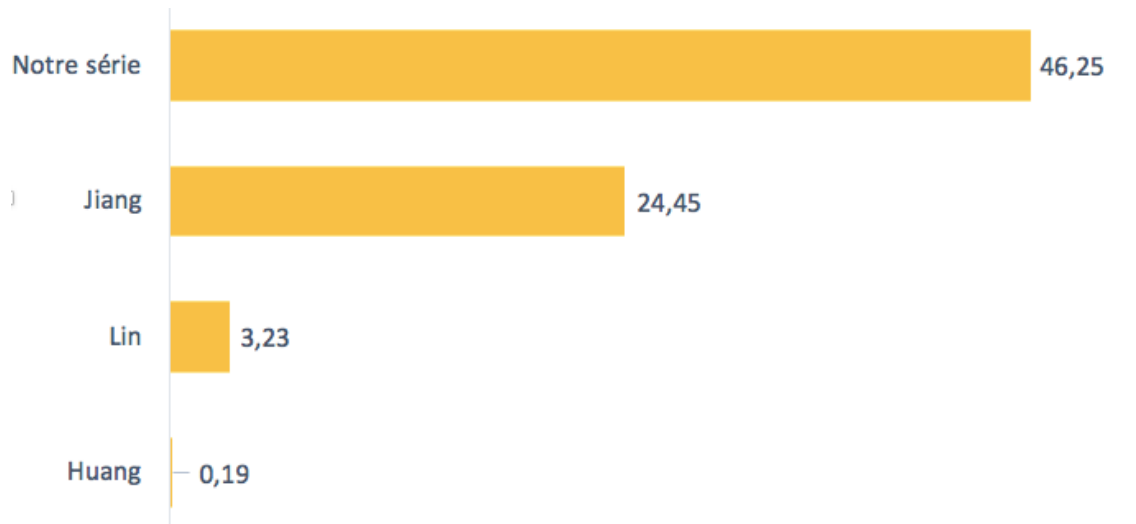


Figure 24: Le taux moyen du PSA nadir (ng/ml) dans les différentes études.

Dans notre série un PSAn > 1,17 ng/ml était responsable de façons statistiquement significative la progression rapide vers la résistance à la castration ($P < 0,05$). Ainsi, Lin³⁸ a montré qu'un PSA nadir supérieur 0,2 ng/ml était lié à une courte survie sans progression comparé à un PSA nadir inférieur ou égal à 0,2 ng/ml ($P < 0,001$). La survie sans progression était plus importante chez les malades avec des taux de PSA nadir plus faible. Huang⁴⁰ a montré aussi que les malades avec des taux de PSA nadir plus élevé présentaient un risque significativement plus élevé de progression du CP vers le CPRC par rapport à ceux avec des taux de PSA nadir plus faible ($P < 0,001$).

Dans une autre étude, Jiang et al.⁴¹ ont trouvé que les malades avec des taux de PSA nadir plus importantes étaient plus susceptibles à évoluer vers un CPRC ($P < 0,001$). Cette tendance peut s'expliquer par l'éviction rapide des cellules cancéreuses de la prostate hormonosensibles, qui abouti un milieu propice au développement cellulaire entraînant le CPRC³⁷. Ainsi, l'élimination active du récepteur aux androgènes peut avoir un impact négatif sur la progression de la

maladie, puisque le récepteur aux androgènes peut agir comme un suppresseur de tumeur^{42, 43}.

PAL :

Dans notre série, la moyenne du niveau PAL était de 405,72 UI/L. Notre est largement plus élevé par rapport à ceux retrouvés dans la littérature. Jiang⁴⁴ et al ont rapporté un niveau PAL moyenne de 98 UI/L.

Dans l'analyse uni-variée et multi-variée, Wei⁴⁵ a conclu qu'une valeur PAL de base élevée constituait un facteur pronostique essentiel du temps à la progression vers la résistance à la castration, chez les malades ayant une castration médicale ($p < 0,001$). Jiang⁴⁶ et Mori⁴⁷ ont eux aussi montré qu'il y'avait une progression rapide vers le CPRC lorsque la PAL de base était élevée.

Nos résultats étaient similaires à ceux de la littérature. Une PAL supérieur à 129 UI/L lors du diagnostic était associée à une résistance précoce à la castration. Les malades atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avaient des niveaux élevés de PAL et présentaient résultats moins bons en termes de progression vers une altération de l'état générale, de la survie globale et des complications squelettiques. Ainsi, des taux élevés d'PAL étaient corrélés à des lésions osseuses métastatiques diffuse⁴⁷.

LDH :

La valeur de la LDH n'a pas pu être analysée statistiquement dans notre étude en raison de données insuffisantes. Dans la littérature, des taux élevés de LDH au moment du diagnostic ont été associés à patients la progression vers la résistance à la castration.

Une analyse multivariée⁴⁸ a étayé qu'une valeur importante de la LDH était un facteur de prédiction significatif du délai d'apparition du CPRC ($p = 0,02$). Une autre étude a trouvé la même conclusion en analyse multivariée⁴⁹ que le niveau de LDH était un facteur prédictif significatif des patients dont le traitement primaire de privation d'androgènes a été jugé comme un échec du traitement. Ainsi, la LDH constitue une valeur pronostique de plus et qui pourrait être utilisée pour orienter les malades nécessitant une prise en charge plus agressive chez le patient potentiellement résistante à la castration.

3. Métastases nouvelles / métastases après une progression :

Nous avons subdivisé en 2 groupes nos malades (métastases de nouvelles, métastases après progression). Il n'y avait relation pas de relation statistiquement significative dans notre étude entre la présence de métastases (de novo ou après progression) et la progression rapide vers la résistance à la castration ($p=0,173$).

Les résultats de notre série sont similaires à ceux de la littérature. Guo-Wen Lin⁵⁰ a trouvé que les métastases à distance et l'atteinte ganglionnaire n'étaient pas associées à la survie sans castration.

Par ailleurs, Cho⁵¹ a montré dans son travail que l'existence de métastases ganglionnaires à distance constituait un facteur pronostique significatif dans la réduction du délai de progression vers la résistance à la castration.

4. Délai d'atteindre le PSA nadir :

Le délai moyen d'atteinte du PSA nadir dans notre série était de $10,58 \pm 7,33$ mois. Ce délai ne divergeait pas significativement à ceux retrouvés dans la littérature par Ji⁵² et Lin³⁸ avec des délais moyens de 9 mois et 8,10 mois respectivement.

Dans notre travail, nous avons subdivisé nos malades en 2 groupes selon la durée du PSA nadir (inférieur à 9 mois ou supérieur 9 mois). Ainsi, nous avons observé une relation statistiquement significative entre un temps court pour atteindre le PSA nadir et la survenue d'un CPRC ($p < 0,05$).

Nos résultats étaient comparables à ceux de Lin³⁸, Jiang⁴¹, Akbay⁵³ qui ont montré qu'un retard dans le PSA nadir était significativement lié à une progression rapide vers la résistance à la castration ($p < 0,001$). Une étude en analyse univariée et multi-variée⁵⁴ a montré que les malades avec un PSA déclinant rapidement dès le début de l'hormonothérapie sont plus susceptibles de façon statistiquement significative d'évoluer vers la résistance à la castration.

D'autres séries¹⁵ ont trouvé au contraire qu'un temps plus long pour atteindre le PSA nadir était associé à un risque plus important de développer la résistance à la castration.

Conclusion et limites de notre étude :

Le cancer de la prostate métastatique est composé de plusieurs entités complexes basées sur l'avenement de la notion hormono-dépendance de cette tumeur, la réponse au traitement initiale positive et sa capacité à s'acclimater ultérieurement à un milieu dépourvu d'androgènes. Malgré l'existence de plusieurs alternatives thérapeutiques pour le traitement du cancer de la prostate métastatique, l'évolution vers un CPRC est inévitable.

Le pronostic mauvais des malades atteints de CPRC conduit à adopter de nouvelles pistes thérapeutiques orientant à personnaliser la prise en charge en fonction du stade de chaque patient afin de permettre une amélioration leur qualité de vie et leur survie globale. La compréhension des facteurs de risque précoces les fréquents chez les malades atteints de CPRC est une importance capitale.

Ainsi, il offrirait une approche thérapeutique adaptée à chaque profil de cancer, comorbidité et préviendrait les effets secondaires néfastes induits par l'hormonothérapie.

Selon notre série, les prédicteurs de la résistance à la castration seraient :

- Haut risque selon les critères de LATITUDE
- PAL élevé au moment du diagnostic > 1290 UI/L
- PSA_t initial élevé
- PSA nadir > 1,170 ng/ml
- Délai court d'atteindre PSA nadir ≤ 9 mois

Ces différents facteurs sont importants dans le traitement de chaque malade de cancer de la prostate résistance à la castration. Le médecin traitant, compte tenu de ces éléments, pourra proposer immédiatement un traitement bithérapie (hormono-chimiothérapie) pour chaque patient ayant un PSA_t initial supérieur à 150 ng/ml et/ou un PAL inférieur à 129 UI/l et/ou à haut risque avec cancer de la prostate métastatique. Le médecin qui prendra en charge le patient (PEC) pourra également proposer des consultations plus rapprochées pour suivre l'évolution du nadir PSA_t dans le temps.

Limites de l'étude :

L'analyse statistique de notre travail présente certaines limites connues :

- Manque de données sur certains facteurs de risque
- Taille de l'échantillon étudié



RésuméS



RESUME

Titre : Principaux facteurs de risque favorisant la résistance à l'hormonothérapie de 1ère ligne dans le cancer de la prostate métastatique

Auteur : João Peti Ângelo

Mots clés : Cancer de la prostate résistant à la castration, facteurs de risque, métastase, hormonothérapie de première ligne, Maroc.

Introduction :

L'utilisation systémique de l'hormonothérapie est actuellement la base fondamentale du traitement du cancer de la prostate métastatique. Malgré les progrès obtenus, la plupart des patients évoluent vers le Cancer de la prostate résistant à la castration.

Notre étude vise à identifier les facteurs de risque qui favorisent la résistance à la castration chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique traités par hormonothérapie de 1ère ligne.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique incluant 46 patients diagnostiqués et traités pour un cancer de la prostate métastatique par hormonothérapie de première intention à l'Hôpital Militaire Mohammed V de Rabat (HMMV) entre novembre 2013 et juillet 2018 (soit une période de 5 ans).

Les conditions analysées sont cliniques et les antécédents du patient, les caractéristiques sociodémographiques et, les données biologiques et radiologiques.

Résultats :

Les facteurs qui favorisent la résistance à la castration dans notre échantillon sont:

- Un stade à haut risque selon les critères LATITUDE
- PAL élevé au diagnostic > 129 UI/L
- Le PSA_t initial élevé
- Le PSA_n > 1,17 ng/ml
- Un délai court d'atteindre PSA_n ≤ 9 mois

Conclusion :

Les facteurs de risque qui favorisent la résistance précoce à l'hormonothérapie de première intention chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique dans notre étude étaient similaires à ceux décrits dans la littérature revue.

L'hormonothérapie est le traitement recommandé d'emblée pour tout patient atteint d'un cancer de la prostate métastatique qui présente l'un des éléments en cause dans notre étude.

ABSTRACT

Title: Main risk factors favoring resistance to 1st line hormone therapy in metastatic prostate cancer

Author: João Peti Ângelo

Keywords:

Castration-resistant prostate cancer, risk factors, metastasis, first-line hormone therapy, Morocco.

Introduction:

The systemic use of hormone therapy is currently the fundamental basis of the treatment of metastatic prostate cancer. Despite the progress made, most patients progress to castration-resistant prostate cancer.

Our study aims to identify the risk factors that have resistance to castration in men with metastatic prostate cancer treated with 1st line hormone therapy.

Material and methods:

This is a descriptive and analytical retrospective study including 46 patients diagnosed and treated for metastatic prostate cancer by first-line hormone therapy at the Mohammed V Military Hospital in Rabat (HMMV) between November 2013 and July 2018 (i.e. a period of 5 years).

The conditions analyzed are clinical and patient history, socio-demographic characteristics and biological and radiological data.

Results:

The factors that promote resistance to castration in our sample are:

- A high-risk stage according to the LATITUDE criteria
- High PAL at diagnosis > 129 IU/L
- The high initial PSat
- PSAn > 1.17 ng/ml
- A short time to reach PSAn \leq 9 months

Conclusion:

The risk factors that promote early resistance to first-line hormone therapy in patients with metastatic prostate cancer in our study were similar to those described in the reviewed literature. Hormone therapy is the recommended treatment from the outset for any patient with metastatic prostate cancer who presents with one of the elements implicated in our study.

نبذة مختصرة

العنوان: عوامل الخطر الرئيسية التي تعزز مقاومة العلاج الهرموني الأول في سرطان البروستاتا النقيلي

المؤلف: جواو بيتي أنجيلو

، الكلمات المفتاحية: سرطان البروستاتا المقاوم للإخصاء ، عوامل الخطورة ، النقائل ، الخط الأول للعلاج الهرموني المغرب .

مقدمة:

يعد الاستخدام الجهازي للعلاج الهرموني حاليًا الأساس الأساسي لعلاج سرطان البروستاتا النقيلي .على الرغم من التقدم المحرز ، يتطور معظم المرضى إلى سرطان البروستاتا المقاوم للإخصاء

تهدف دراستنا إلى تحديد عوامل الخطر التي تعزز مقاومة الإخصاء لدى الرجال المصابين بسرطان البروستاتا النقيلي .المعالجين بالعلاج الهرموني الأول

المواد والطرق:

هذه دراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي تضمنت 46 مريضًا تم تشخيصهم وعلاجهم من سرطان البروستاتا النقيلي عن بين نوفمبر 2013 ويوليو 2018 (HMMV) طريق العلاج الهرموني الأول في مستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط (أي فترة 5 سنوات)

الشروط التي تم تحليلها هي التاريخ السريري والمريض ، والخصائص الاجتماعية والديموغرافية والبيانات البيولوجية والإشعاعية

نتائج:

العوامل التي تعزز مقاومة الإخصاء في عينتنا هي LATITUDE مرحلة عالية الخطورة وفقًا لمعايير عند التشخيص < 129 وحدة دولية / لتر PAL ارتفاع الأولي PSat ارتفاع نانوغرام / مل $PSAn > 1.17$ أشهر $PSAn \leq 9$ وقت قصير للوصول إلى

استنتاج:

كانت عوامل الخطر التي تعزز المقاومة المبكرة للعلاج الهرموني من الخط الأول في المرضى المصابين بسرطان البروستاتا النقيلي في دراستنا مماثلة لتلك الموصوفة في الأدبيات التي تمت مراجعتها العلاج الهرموني هو العلاج الموصى به منذ البداية لأي مريض مصاب بسرطان البروستاتا النقيلي والذي يظهر مع أحد العناصر المشاركة في دراستنا



Bibliographie



- [1]. Mucci LA, Wilson KM, Giovannucci EL. Epidemiology of prostate cancer. *Pathol Epidemiol Cancer*. 2016;10(2):107-125. doi:10.1007/978-3-319-35153-7_9
- [2]. Kleinclauss F, Thiery-Vuillemin A. Prise en charge du cancer de la prostate oligo-métastatique. *Progrès en Urol*. 2019; 29:S20-S34. doi:10.1016/s1166-7087(19)30167-8
- [3]. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents. Accessed August 15, 2020. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
- [4]. American Cancer Society. Prostate Cancer What is prostate cancer ? *Am Cancer Soc*. Published online 2016:88.
- [5]. IARC. Morocco. Globocan 2018. 2019;136:1-2. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-factsheets.pdf>
- [6]. Recommandations pour la prise en charge du cancer de la prostate chez l'homme âgé : un travail du comité de cancérologie de l'association française d'urologie Urofrance. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-pour-la-prise-en-charge-du-cancer-de-la-prostate-chez-lhomme>
- [7]. Boccon-Gibod L. Cancer de la prostate : stratégies diagnostique et thérapeutique. *EMC - Trait médecine AKOS*. 2006;1(1):1-7. doi:10.1016/s1634-6939(06)75444-8
- [8]. Tang et al. 2005. NIH Public Access. *Bone*. 2008;23(1):1-7. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.05.003.Predicting

- [9]. Huggins C, Hodges C V. Studies on prostatic cancer i. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1(4):293-297. doi:10.3322/canjclin.22.4.232
- [10]. Liao S. *Huggins, Charles Brenton (1901-1997), Surgeon and Nobel Laureate.* Vol 1. Oxford University Press; 2002. doi:10.1093/anb/9780198606697.article.1202114
- [11]. Hormonothérapie du cancer de la prostate - Société canadienne du cancer. Accessed August 15, 2020. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/treatment/hormonal-therapy/?region=qc>
- [12]. Hormone Therapy for Prostate Cancer (ADT)| Prostate Cancer Foundation. <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/prostate-cancer-treatment/hormone-therapy-prostate-cancer/>
- [13]. Park JC, Eisenberger MA. Advances in the Treatment of Metastatic Prostate Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(12):1719-1733. doi:10.1016/j.mayocp.2015.10.010.
- [14]. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1148-1159. doi:10.1200/JCO.2007.12.4487
- [15]. Mr. Youssef EL FELLAH Thèse numéro 124/17.
- [16]. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. Published online 2013. doi:10.1038/onc.2013.206
- [17]. Tamada S, Iguchi T, Kato M, et al. *Time to Progression to Castration-Resistant Prostate Cancer after Commencing Combined Androgen Blockade for*

Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Vol 9.; 2018. Accessed March 28, 2021. www.oncotarget.com

[18]. Ibrahim Nourine. In uence des comorbidités sur la prise en charge du diabète de type 2 de la personne âgée. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2016. hal-01932239.

[19]. American Cancer Society. Facts & Figures 2021. American Cancer Society. Atlanta, Ga. 2021. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> on March 15, 2019. Noone AM, Howla.

[20]. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(6):e349-e353. doi:10.1016/j.canep.2012.07.012.

[21]. Thurin NH, Rouyer M, Gross-Goupil M, et al. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiol.* 2020;69. doi:10.1016/j.canep.2020.101833

[22]. España S, de Olza MO, Sala N, et al. Psa kinetics as prognostic markers of overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Cancer Manag Res.* 2020;12:10251-10260. doi:10.2147/CMAR.S270392

[23]. Lin TT, Chen YH, Wu YP, et al. Risk factors for progression to castration-resistant prostate cancer in metastatic prostate cancer patients. *J Cancer.* 2019;10(22):5608-5613. doi:10.7150/jca.30731

[24]. Sanjoy Kumar Sureka, Ruchir Maheshwari, Shalini Agnihotri, Nilay Mitash, Shamim Ahmad & Anil Mandhani Predictors for progression of metastatic prostate cancer to castration resistant prostate cancer in Indians.

- [25]. 7. 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.
- [26]. Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Vedsted P (2013) Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care. *Eur J Cancer* 49(9):2187–2198.
- [27]. O'Brien D, Loeb S, Carvalhal GF, McGuire BB, Kan D, Hofer MD, Casey JT, Helfand BT, Catalona WJ (2011) Delay of surgery in men with low risk prostate cancer. *J Urol* 185: 2143–2147.
- [28]. Christiaan Stevens, BSc, MSc, MD, FRCPC;* Susan J. Bondy, PhD;† D. Andrew Loblaw, BSc, MD, MSc, FRCPC CW times in prostate cancer diagnosis and radiation treatment *CUAJ* Volume 4 No. 4 August 10. ind. 2437/22/10 9:48 P. *Wait Times in Prostate Cancer Diagnosis and Radiation Treatment CUAJ Volume 4 No. 4 August 10. Indd 2437/22/10 9:48 PM.*; 2010.
- [29]. Flanagan J, Gray PK, Hahn N, et al. Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(4):801-807. doi:10.1093/annonc/mdq443
- [30]. Mp79-18 impact of metabolic diseases and drugs on prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy Jiun-Hung Geng*, Mark Pomerantz, Kathryn Penney, Junaid Nabi, Christopher Sweeney, Lorelei Mucci, Adam Kibel, Boston, MA. 2020;203(4):2020.
- [31]. Spratt DE, Zhang C, Zumsteg ZS, Pei X, Zhang Z, Zelefsky MJ. Metformin and prostate cancer: Reduced development of castration-resistant disease and prostate cancer mortality. *Eur Urol*. 2013;63(4):709-716. doi:10.1016/j.eururo.2012.12.004

- [32]. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, et al. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *Cancer*. 2014;120(2):197-204. doi:10.1002/cncr.28423
- [33]. Yasutaka Yamada, Shinichi Sakamoto, Yoshiyasu Amiya, Makoto Sasaki1, Takayuki Shima, Akira Komiya, Noriyuki Suzuki, Koichiro Akakura, Tomohiko Ichikawa HN. Treatment strategy for metastatic prostate cancer with extremely high PSA level: reconsidering the value of vintage therapy.
- [34]. Sureka SK, Maheshwari R, Agnihotri S, Mitash N, Ahmad S, Mandhani A. Predictors for progression of metastatic prostate cancer to castration-resistant prostate cancer in Indians. *Indian J Med Res Suppl*. 2016;143(May):68-73. doi:10.4103/0971-5916.191783
- [35]. Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, et al. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2018;36(4):158.e13-158.e20. doi:10.1016/j.urolonc.2017.12.009
- [36]. Sasaki T, Onishi T, Hoshina A. Nadir PSA level and time to PSA nadir following primary androgen deprivation therapy are the early survival predictors for prostate cancer patients with bone metastasis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011; 14(3): 248-52.
- [37]. Lin TT, Chen YH, Wu YP, et al. Risk factors for progression to castration-resistant prostate cancer in metastatic prostate cancer patients. *J Cancer*. 2019;10(22):5608-5613. doi:10.7150/jca.30731.
- [38]. Huang S, Bao B, Wu M, et al. Impact of Prostate-Specific Antigen (PSA) Nadir and Time to PSANadir on Disease Progression in Prostate Cancer Treated With. 2011;1197(100). doi:10.1002/pros.21334

[39]. i GJ, Huang C, Song G, Li XS, Song Y, Zhou LQ. Predictive factor analysis of time to progression of castration-resistant prostate cancer after androgen deprivation therapy. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue*

Ban. 2017; 49(4): 657-662.

[40]. Ji G, Song G, Huang C, He S, Zhou L. Rapidly decreasing level of prostate-specific antigen during initial androgen deprivation therapy is a risk factor for early progression to castration-resistant prostate cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimo)*.

[41]. Isaraworawanich Y, Tangpaitoon T, Vanichakarn D, Noppakulsatit P. PSA Nadir and Time to PSA Nadir Following Androgen Deprivation Therapy are the Predictors for Castration-Resistant Prostate Cancer in Patients with Metastatic Prostate Cancer. 2021;1(1):1-5.

[42]. Lv W, Shang H, Pei X, et al. A simple prognostic model involving prostate-specific antigen, alkaline phosphatase and albumin for predicting the time required to progress to castration-resistant prostate cancer in patients who received androgen deprivation therapy. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(1):61-67. doi:10.1007/s11255-016-1456-z

[43]. Western Pacific Region Index Medicus. Accessed March 11, 2021. <http://wprim.whocc.org.cn/admin/article/articleDetail?WPRIMID=709610&articleId=710095>

[44]. Lv W, Shang H, Pei X, et al. A simple prognostic model involving prostate-specific antigen, alkaline phosphatase and albumin for predicting the

time required to progress to castration-resistant prostate cancer in patients who received androgen deprivation.

[45]. Western Pacific Region Index Medicus.
<http://wprim.whooc.org.cn/admin/article/articleDetail?WPRIMID=709610&articleId=710095>.

[46]. Mori K, Janisch F, Parizi MK, et al. Prognostic value of alkaline phosphatase in hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(2):247-257. doi:10.1007/s10147-019-01578-9.

[47]. Fukuokaya W, Kimura T, Honda M, et al. Prognostic significance of lactate dehydrogenase-5 expression in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy and androgen receptor axis-targeted agents. *J Clin Oncol*. 2019; 37(7_suppl):300-300. doi:10.1200/jco.2019.37.7_suppl.300

[48]. Kobayashi T, Namitome R, Hirata Y, et al. Serum Prognostic Factors of Androgen-deprivation Therapy among Japanese Men with De Novo Metastatic Prostate Cancer. *Anticancer Res*. 2019;39(6):3191-3195. doi:10.21873/anticancer.13457

[49]. Clézardin Philippe. Pathophysiology of bone metastases and new molecular targets involved in bone remodelling. *Bulletin du Cancer*. nov 2013;100(11):1083-91.

[50]. Guinney J, Wang T, Laajala TD, et al. Prediction of overall survival for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: development of a

prognostic model through a crowdsourced challenge with open clinical trial data.

Lancet Oncol. 2017;18(1):132-142. doi:10.1016/S1470-2045(16)30560-5

[51]. Ji G, Song G, Huang C, He S, Zhou L. Guangjie Ji, MD, Gang Song, MD, PhD, Cong Huang, MD, Shiming He, PhD, Liqun Zhou, MD, PhD. :1-5.

[52]. Akbay E, Bozlu M, Çayan S, Kara PÖ, Tek M. Prostate-specific antigen decline pattern in advanced prostate cancer receiving androgen deprivation therapy and relationship with prostate-specific antigen progression. 2017;5538(May). doi:10.1080/13685538.2017.

[53]. Huang F-M, Li X-H, Liang Y. [Risk factors for early castration-resistant prostate cancer after androgen deprivation therapy for bone-metastatic prostate cancer]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2018;24(8):690-694. <http://europepmc.org/abstract/MED/30173426>.

[54]. 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.