

REVIEW

LA CHIMIOThERAPIE DE L'ADENOCARCINOME PROSTATIQUE: ETAT DE L'ART EN 2019

CHEMOTHERAPY OF PROSTATIC ADENOCARCINOMA STATE OF THE ART 2019

Ismail ESSADI ¹, Issam LALYA ² , Mohamed KAAKOUA ¹, Abdelhamid EL OMRANI ², Mouna KHOUCHANI ²,
Rhizlane BELBARAKA ³

¹ Service d'oncologie médicale, Hôpital Militaire Avicenne, Faculté de Médecine et de Pharmacie –Université Cadi Ayyad – Marrakech

² Service de Radiothérapie, CHU Mohamed VI, Faculté de Médecine et de Pharmacie –Université Cadi Ayyad – Marrakech

³ Service d'oncologie médicale, CHU Mohamed VI, Faculté de Médecine et de Pharmacie –Université Cadi Ayyad – Marrakech

RÉSUMÉ : Le cancer de la prostate est une maladie hétérogène, avec différents aspects clinico-biologiques et évolutifs. Le plus souvent il s'agit d'une maladie à évolution indolente. La chimiothérapie a longtemps constitué une thérapie de dernier recours dans le traitement des cancers prostatiques. Déployer une chimiothérapie dans ce contexte impliquait certainement l'échec de toutes les possibilités de manipulation hormonale. C'est ainsi que la chimiothérapie antinéoplasique fut proposée d'abord en situation métastatique, en phase de résistance à la castration. De nombreuses molécules ont permis de confirmer l'efficacité de la chimiothérapie dans cette indication. Plusieurs études phases III ont permis de placer la chimiothérapie comme une option sérieuse dans des situations moins avancées, avec des résultats très encourageants en termes de survie et de qualité de vie. La chimiothérapie est considérée actuellement comme une arme thérapeutique qu'il faudrait intégrer dans la stratégie de prise en charge, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). A travers cette mise au point nous essayerons de dresser l'état de l'art de l'usage de la chimiothérapie antinéoplasique dans les adénocarcinomes prostatiques en 2018, en situations métastatique (de novo ou en phase de résistance à la castration), localisée ou localement avancée.

MOTS CLÉS : Adénocarcinome - Prostate - Chimiothérapie

ABSTRACT : Prostate cancer is a heterogeneous disease, with different clinico-biological and evolutionary aspects. Most often it is a disease with indolent evolution. Chemotherapy has long been a therapy of last resort in the treatment of prostate cancer. Deploying chemotherapy in this context certainly implied the failure of all possibilities of hormonal manipulation. Thus, antineoplastic chemotherapy was first proposed in metastatic situation, with resistance to castration. Many molecules have confirmed the effectiveness of chemotherapy in this indication. Several phase III trials have placed chemotherapy as a serious option in less advanced situations, with very encouraging results in terms of survival and quality of life. Chemotherapy is currently considered as a therapeutic weapon that should be included in the management strategy, after discussion in a multidisciplinary consultation meeting. Through this review we will try to establish the state of the art of the use of antineoplastic chemotherapy in prostatic adenocarcinoma in 2018, in metastatic (de novo or in phase of resistance to castration), localized or locally advanced situations.

Key-Words: Adenocarcinoma - Prostate – Chemotherapy

Correspondence: Pr Issam LALYA, Service de Radiothérapie, CHU Mohamed VI, Faculté de Médecine et de Pharmacie –Université Cadi Ayyad – Marrakech. Email : issamlalya@yahoo.fr ; Téléphone : 00212661572770

Copyright © 2019 Lalya Issam et al.

This is an open access article distributed under the [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCTION

L'adénocarcinome prostatique est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 60 ans (1). C'est aussi l'une des localisations tumorales les plus mortelles chez l'homme (1). Selon les données du registre des cancers du grand Casablanca, le cancer de la prostate représenterait 12.4% de l'ensemble des tumeurs recensés chez les sujets de sexe masculin entre 2008 et 2012 (2). Les moyens thérapeutiques n'ont cessé de se perfectionner depuis les années 1940, lorsque les travaux de Huggins et Hodges avaient démontré la grande dépendance du cancer prostatique aux androgènes. C'est ainsi que la Castration a permis d'améliorer le pronostic de cette maladie essentiellement en stades avancés (3). Malgré tout les progrès des traitements locorégionaux (chirurgie et radiothérapie), une fraction des patients diagnostiqués à des stades non métastatiques peuvent présenter une résistance à la castration avec ou sans développement de localisations secondaires (4). Ce constat confirme de manière irréfutable l'hétérogénéité de cette maladie, nécessitant une prise en charge personnalisée après identification des facteurs pronostiques de chaque patient mais aussi des facteurs prédictifs de réponse à chaque moyen thérapeutique (4). L'arsenal thérapeutique s'est enrichi particulièrement au cours de la dernière décennie, avec notamment l'introduction de nouvelles molécules d'hormonothérapie et d'immunothérapie essentiellement en phase métastatique (5). La chimiothérapie antinéoplasique classiquement utilisée pour les phases métastatiques en résistance à la castration, a pu aussi s'imposer dans des situations moins avancées, permettant de mieux appréhender ce cancer imprévisible et surtout de concrétiser la nécessité d'une gestion multidisciplinaire de ce dernier (6). Cependant l'intégration de la chimiothérapie dans le cadre d'une stratégie de prise en charge thérapeutique optimale en phase précoce suscite beaucoup de controverses malgré les résultats encourageants de plusieurs études de phase II (6).

CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE RÉSISTANT À LA CASTRATION

L'amélioration des techniques chirurgicales ainsi que celles de l'irradiation prostatique, a permis d'améliorer le pronostic du cancer de la prostate localisé (6). L'allongement de la survie de ces patients a directement impacté l'incidence des rechutes après plusieurs années d'évolution (6). Le taux des patients présentant une résistance à la castration a également augmenté (7). La chimiothérapie a été déployée comme traitement de référence depuis 1996 dans les cancers prostatiques métastatiques résistants à la castration (CPRCm).

Mitoxantrone : La Mitoxantrone (une anthracycline) fut la première molécule à prouver son efficacité grâce aux résultats positifs de plusieurs études phase III, ayant comparé la mitoxantrone à la dose de 12 mg/m² toutes les 3 semaines associé au prednisone 10 mg / jour, par rapport au prednisone seul (8). L'ensemble de ces études ont prouvé un avantage significatif en termes de réponse objectives, de réponses biologiques du PSA, en qualité de vie ainsi qu'en survie sans progression de la maladie sans offrir d'avantage en termes de survie globale (8). En 2004 la Mitoxantrone a cédé sa place comme standard après la publication des résultats de deux études phases III (9, 10).

Le Docetaxel : La TAX 327 est une étude internationale multicentrique phase III randomisée ayant inclus 1006 patients porteurs de CPRCm, répartis en 3 bras. Un bras contrôle où les patients ont reçu la Mitoxantrone à la dose de 12 mg/m² toutes les 3 semaines. Deux bras expérimentaux : Docetaxel 75 mg/m² chaque 3 semaines

et Docetaxel 30 mg par semaine, 5 semaines sur 6. Tous les patients ont reçu 5 mg de prednisone 2 fois par jour et ont été stratifiés selon le niveau de douleur et l'état général. Le délai médian de survie était de 18,9 mois pour les patients dans le bras docetaxel toutes les 3 semaines, comparativement à 16,5 mois pour les patients dans le bras mitoxantrone (p = 0,009). La différence en survie médiane entre le schéma hebdomadaire de docetaxel (17,4 mois) et le bras mitoxantrone n'était pas statistiquement significative (p = 0,36). Le risque relatif (RR) de décès calculé pour les 2 bras expérimentaux était respectivement de 0.76 pour le schéma Docetaxel toutes les 3 semaines et 0.91 pour le docetaxel hebdomadaire. C'est ainsi que le schéma toutes les 3 semaines permettrait une réduction de la mortalité de 24% par rapport à la Mitoxantrone (9). Une amélioration dans le score de douleur (chez 35 versus 22 %, p = 0,01) et dans le score de qualité de vie mesuré par le Functional Assessment of Cancer Therapy (chez 22 versus 13%, p = 0,09) a été observée dans le bras docetaxel toutes les 3 semaines (9). La réponse biologique sur le taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) (diminution de plus de 50 % par rapport au taux de départ) a été significativement plus fréquente dans le groupe docetaxel (45-48 %) que dans le bras mitoxantrone (32 %, p < 0,001). Les effets indésirables ont été fréquents dans les 3 bras mais jugés globalement tolérables (9). Dans l'étude de phase III menée par le SWOG (Southwest Oncology Group), une association de docetaxel et d'Estramustine (DE) a été comparée à la mitoxantrone associée à la prednisone (10). 770 patients atteints de CPRCm ont été tirés au sort entre un bras docetaxel 60 mg/m² toutes les 3 semaines associé à de l'estramustine 280 mg par voie orale 3 fois par jour pendant 5 jours, et un bras mitoxantrone à 12 mg/m² associée à de la prednisone 10 mg par jour. Le bras docetaxel était associé à un avantage en termes de médianes de survies 17.5 mois versus 15.6 mois (p=0.02), de délais médians sans progression 6.3 mois vs 3.2 mois (p<0.001) ainsi qu'en termes de réponses biologiques sur le PSA 50% vs 27% (p<0.001). La toxicité hématologique était beaucoup plus prononcée avec le (DE) mais était jugée acceptable et gérable selon les auteurs (10). Ces deux études ont clairement établis le bénéfice apporté par le docetaxel dans le traitement du CPRCm faisant de lui un standard incontournable dans cette indication (9, 10). Cependant certaines interrogations persistent par rapport à son utilisation en pratique courante. La première concerne la possibilité d'utiliser le Docetaxel de façon intermittente chez les patients jugés bons répondeurs. Certaines études rétrospectives soulignent l'intérêt d'une éventuelle reprise du docetaxel chez les patients ayant bien répondu initialement à ce dernier, après reprise évolutive (clinique ou biologique), surtout après un délai prolongé avec des résultats encourageants (11). Toutefois cette attitude devrait être validée lors d'une RCP (11). La place réelle de l'Estramustine fut évaluée grâce à une méta-analyse sur données individuelle qui confirme la supériorité de l'association DE en termes de survie, au prix d'une toxicité plus prononcée surtout digestive, hématologique et thromboembolique qui risquerait de compromettre la qualité de vie de ces patients en stade avancé (12). C'est ainsi qu'il serait légitime de proposer l'Estramustine après évaluation du terrain chez des patients symptomatiques chez qui on chercherait à obtenir une réponse rapide, ou en cas d'échec du Docetaxel seul (12). La durée optimale d'utilisation du Docetaxel, n'est pas clairement établie à travers les études disponibles. La durée médiane d'utilisation du Docetaxel dans l'étude TAX 327 était de 30 semaines, alors que dans celle du SWOG elle était de 36 semaines (12 cycles). L'attitude la plus commune serait

de maintenir le traitement par Docetaxel jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable (4, 12). Quant à la castration médicale, il semblerait plus judicieux de la maintenir même en phase de résistance à la castration, du moment qu'il faut continuer à exercer une pression antihormonale sur le contingent de cellules encore sensibles aux manipulations hormonales (13).

Le Cabazitaxel : Il s'agit d'un nouveau taxoïde semi-synthétique agissant par promotion de la polymérisation de la tubuline et la stabilisation des microtubules (14). Cette molécule a démontré sur des modèles de laboratoire une activité cytotoxique plus prononcée que le Docetaxel, essentiellement sur les lignées cellulaires de cancer prostatique sur-exprimant la glycoprotéine-P (14). Cette molécule a été approuvée dans le traitement du CPRCm après échappement au Docetaxel, avec la parution des résultats de l'étude TROPIC (15). Il s'agit d'une phase III multicentrique qui avait inclus 755 patients porteurs de CPRCm, ayant tous reçu un traitement initial par Docetaxel (15). Les patients ont été randomisés entre le Cabazitaxel à la dose 25 mg/m² ou la Mitoxantrone 12 mg/m² toutes les 3 semaines, toujours en association avec la prednisone (15). Le cabazitaxel offrait un avantage significatif en termes de médianes de survies 15.1 mois vs 12.7 mois (HR= 0.70; 95% CI, 0.59-0.83; p< 0.0001). La tolérance était marquée par une incidence plus importante des effets secondaires grade $\frac{3}{4}$, essentiellement sur le plan hématologique (anémie, leuco-neutropénie et thrombopénie), et digestif (diarrhée, nausées et vomissements) (15). Ceci a imposé une réduction de dose du cabazitaxel à 20mg/m² chez certains patients (15). L'étude FIRSTANA, a inclus 1168 patients présentant un CPRCm avec un bon état général (PS 0-2) et naïfs de tout traitement, qui ont été randomisés entre recevoir le Docetaxel 75 mg, le Cabazitaxel 25 mg/m² ou le Cabazitaxel 20 mg/m², toutes les 3 semaines et en association avec la prednisone (16). Le Cabazitaxel avec ses 2 schémas d'administration n'a pas pu démontrer de supériorité par rapport au Docetaxel en termes de survie globale qui était l'objectif principal de l'étude (16). Le cabazitaxel garde donc sa place comme chimiothérapie de 2ème ligne après échappement au Docetaxel (15,16)

La Vinorelbine : C'est un poison de fuseau agissant par stabilisation de la tubuline empêchant sa polymérisation (17). Cette molécule a été évaluée dans le CPRCm, dans une étude phase III dont les résultats ont été publiés en 2004 (17). 414 patients ont été inclus recevant soit la vinorelbine 30 mg/m² J1 et J8 toutes les 3 semaines associée à l'hydrocortisone 40 mg/ jour soit l'hydrocortisone seul. La vinorelbine dans cette étude a permis d'observer un léger bénéfice en survie sans progression et en réponse biologique au PSA, qui était jugé à l'époque comme étant superposable au bénéfice apporté par la mitoxantrone, sans pour autant observer d'avantage en médianes de survies (17). Cette étude a permis donc de proposer la vinorelbine comme une option thérapeutique chez les patients âgés avec comorbidités cardiaques, vue le profil de tolérance jugé plus optimal que celui de la mitoxantrone (17). De nombreux essais de phase II ont évalué cette thérapeutique en monothérapie dans le cancer de prostate en échappement après docetaxel (18). Le taux de réponse biologique sur le PSA variait entre 16 et 30 %, les réponses complètes, partielles et stables variaient entre 23 et 47 % et la durée des médianes de survie sans progression se situaient entre 11,9 et 16 semaines (18). Les toxicités de grade $\frac{3}{4}$ étaient essentiellement digestives et hématologiques. Une autre phase II a tenté d'explorer la possibilité d'associer le vinorelbine au Docetaxel en première ligne comparativement à l'association Docetaxel

Estramustine (18). Aucun avantage n'a pu être établi à travers cette étude plaidant en faveur de l'intégration de la vinorelbine en première ligne (18).

CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE

Le développement de nouvelles molécules (Acétate d'abiratéronne, Enzalutamide, Radium 223 et Sipuleucel T), a orienté les essais cliniques sur la séquence thérapeutique optimale dans le cadre du traitement du cancer prostatique aux stades métastatiques (19). A ce jour, plusieurs données rétrospectives et prospectives ont permis de fournir certains éléments de réponse par rapport au timing idéal de l'utilisation de la chimiothérapie par rapport à ces nouvelles molécules (19). Toutefois la décision ne peut être prise qu'après concertation multidisciplinaire prenant en considération l'état général du patient, sa symptomatologie et les effets secondaires de chaque traitement (19). Jusqu'à récemment, le gold standard dans le traitement des cancers prostatiques métastatiques hormono-naïfs, était l'hormonothérapie seule (19). Le Docetaxel fut réservé exclusivement aux patients déclarés résistants à la castration (19). Le développement des nouvelles molécules d'hormonothérapie et d'immunothérapie, caractérisées par un profil de tolérance largement favorable par rapport à celui du Docetaxel, a permis de repousser l'usage de ce dernier vers des lignes thérapeutiques ultérieures (19). A ce stade la majorité des patients se présentent avec un état général plus ou moins altéré, compromettant l'usage du Docetaxel (19). Trois grandes études (GETUG-AFU15, CHAARTED et STAMPEDE) ont permis d'introduire le paradigme de la chimiothérapie en phase d'hormono-sensibilité (19). Le rationnel serait que la chimiothérapie est plutôt mieux tolérée en phase précoce, et que la cytotoxicité liée à la chimiothérapie permettrait de potentialiser l'apoptose induite par le blocage androgénique aboutissant à un effet synergique (19). Après maturation des données, les résultats de ces études ont clairement démontré le bénéfice de l'adjonction de la chimiothérapie à l'hormonothérapie en phase métastatique précoce (19). C'est ainsi que depuis 2004 L'étude GETUG-AFU 15 a inclus 385 patients porteurs d'un cancer prostatique métastatique de novo non prétraités, tentant de déterminer la place d'une éventuelle association du Docetaxel à 75 mg/m² toutes les 3 semaines et d'une hormonothérapie, par rapport à l'hormonothérapie seule (20). Les résultats publiés en 2013 avaient débouché sur un avantage non-significatif en survie globale qui était considéré comme l'objectif principale de cette étude (20). Elle a été considérée comme étant négative malgré le bénéfice significatif obtenu en termes de survie sans progression (20). En 2014 les résultats préliminaires de l'étude CHAARTED incluant 790 patients, évaluant l'impact de l'adjonction du docetaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines (pendant 6 cycles) à une hormonothérapie standard. La médiane de survie des patients traités par docetaxel affichait un bénéfice absolu de 13.7 mois (21). Le sous groupe des patients avec un grand volume tumorale (métastases viscérales et osseuses) avaient un bénéfice absolu qui atteignait les 17 mois de façon très significative (21). Plusieurs analyses combinées des 2 études précédentes plaident en faveur de l'intérêt apporté par l'adjonction du Docetaxel à l'hormonothérapie en phase hormono-naïve, essentiellement chez les patients symptomatiques et présentant une forte masse tumorale (22). L'étude STAMPEDE s'est fixé comme objectif de clore le débat sur l'intérêt du docetaxel en phase d'hormonosensibilité, et de corriger la discordance

soulevé dans les résultats des deux études précédentes (23). 3000 patients ont été inclus dans cette étude randomisée entre Hormonothérapie seule, Docetaxel plus hormonothérapie ou Docetaxel hormonothérapie et acide zolédonique (23). L'association Docetaxel et hormonothérapie offrait un avantage absolu de 10 mois en médianes de survies par rapport à l'hormonothérapie seule (23). Devant ces données, nous pouvons parfaitement conclure que le Docetaxel s'est imposé comme traitement efficace des phases métastatiques précoces, en association avec l'hormonothérapie, sans oublier la meilleure tolérance des patients en cette situation. Toutefois dans notre contexte marocain où ces molécules ne sont pas d'usage courant, le Docetaxel garderait toute sa place même en phase de résistance à la castration, avec possibilité de rechallenge en cas d'utilisation préalable en phase hormonosensible et évolution vers la résistance à la castration.

CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

L'enthousiasme perçu après les résultats encourageants des études en phase métastatiques, ont poussé à explorer un éventuel bénéfice du Docetaxel en situation localisée (19). Deux grandes études ont évalué l'impact d'un traitement par Docetaxel chez les patients à haut risque ayant bénéficié d'une prostatectomie. L'étude scandinave SPCG-12 avait inclus 459 patients, randomisés entre six cures de Docetaxel ou observation (24). Aucun bénéfice n'a été dégagé à travers cette étude (24). L'autre étude CSP553, avait inclus 297 patients randomisés selon les mêmes modalités que l'étude scandinave (25). Cette étude fut arrêtée prématurément devant l'absence de bénéfice significatif chez le groupe des patients ayant reçu le Docetaxel (25). Les auteurs avaient pourtant soulevé un éventuel bénéfice chez le sous groupe des patients de très haut-risque > pT3b et Afro-américains (25). D'autres études sont actuellement en cours afin de fixer la place réelle du Docetaxel dans cette indication. Il faut souligner pour autant la difficulté à conduire les essais en situation adjuvantes, requérant des échantillons très larges et un

suivi prolongé, afin de pouvoir dissiper l'hétérogénéité du pronostic dans cette population de patients. L'intégration de certains facteurs prédictifs et pronostiques pourrait être d'une aide considérable pour sélectionner les patients qui pourraient profiter au mieux d'une telle stratégie.

CHIMIOTHÉRAPIE NÉO ADJUVANTE

À ce jour l'utilisation du Docetaxel en situation néo adjuvante reste expérimentale. De nombreuses études sont en cours, la plus représentative serait l'étude PUNCH, une large phase III qui explore le bénéfice potentiel apporté par le Docetaxel en association avec l'hormonothérapie avant prostatectomie par rapport à la prostatectomie seule chez les patients présentant un cancer prostatique localisé à haut risque. Les résultats de cette étude sont fortement attendus par la communauté onco-urologique, car elle permettrait de renforcer les options thérapeutiques des patients présentant des tumeurs localisées ou localement avancées (19,24, 26).

CONCLUSION

L'arsenal thérapeutique des cancers prostatiques s'est nettement enrichi ces dernières années. La chimiothérapie utilisée classiquement en phase de résistance à la castration a pu s'imposer même en situation métastatique De novo. La séquence optimale pour le traitement des patients en phase métastatique demeure inconnue. Le développement de la chimiothérapie en situation localisée et localement avancée est en cours de maturation vue le nombre d'études engagées dans ce sens. L'établissement d'essais de stratégies pourrait éventuellement aider à fixer l'apport réel de la chimiothérapie dans le traitement des cancers prostatiques en phases précoces. L'identification de facteurs prédictifs de réponse, et leur utilisation en pratique clinique en prenant en considération les facteurs pronostiques permettraient de mieux sélectionner les patients qui bénéficieront le plus de chaque séquence thérapeutique, qui ne peuvent être envisagées en dehors d'un cadre multidisciplinaire.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun

REMERCIEMENTS à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech pour son soutien.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

The participation of each author corresponds to the criteria of authorship and contributorship emphasized in the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#) of the [International Committee of Medical Journal Editors](#). Indeed, all the authors have actively participated in the redaction, the revision of the manuscript and provided approval for this final revised version.

REFERENCES

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30.
- [2] Registre des cancers de la région du grand Casablanca pour la période 2008-2012 (édition 2016)
- [3] Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;168:9–12.
- [4] Essadi I, Lalya I, Elharrech Y, Ghoundale O, Touiti D. Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer : For when a "Piecemeal" Therapeutic Strategy ? *BAOJ Med Nursing* 2015 1: 2 1: 009
- [5] Jacques M, Dimitri D, Eugeniu B, Floriant S, Philippe B, Oudard S. Chimiothérapie du cancer de la prostate. *Presse Med*. 2008; 37: 814–820
- [6] Sridhar SS, Freedland SJ, Gleave ME, Higano C, Mulders P, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. *European Urology* 65(2): 289–299 2014
- [7] Mohler JL. Castration-recurrent prostate cancer is not androgen-independent. *Adv Exp Med Biol* 617:223–234 ; 2008
- [8] Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, 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* 14(6): 1756–1764 ; 1996.
- [9] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351(15): 1502–1512 ; 2004
- [10] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351(15): 1513–1520 ; 2004.
- [11] Oudard S, Banu E, Banu A, Scotte F, Levy E, Medioni J et al. Docetaxel versus mitoxantrone as first-line chemotherapy for hormone- refractory prostate cancer (HRPC) patients. A meta-analysis of 3-year overall survival results. *J Clin Oncol*. 2005 ASCO Annual Meeting Proceeding 2005;23(16S): Abstract 4634.
- [12] Ohlmann C, Engelmann U, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen (PSA) relapse in men with hormone-refractory prostate cancer (HRPCA) previously treated with docetaxel- based chemotherapy. In: *Prostate Cancer Symposium;2006;2006*. Abstract No:248.
- [13] Antonarakis ES, Eisenberger MA (2013) Phase III trials with docetaxelbased combinations for metastatic castration-resistant prostate cancer: time to learn from past experiences. *J Clin Oncol* 31(14): 1709-1712
- [14] Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, Debono JS, Goetz AD, et al. (2009) Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 15(2): 723–730.
- [15] de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, et al. (2010) Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open- label trial. *Lancet* 376(9747): 1147–1154.
- [16] Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, Hjalml-Eriksson M, Jassem J, Thiery-Vuillemin A, Caffo O, Castellano D, Mainwaring PN, Bernard J, Shen L, Chadja M, Sartor O Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3189-3197. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1068.
- [17] Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, Kliment J, Breza J, Selvaggi FP et al. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004;15(11):1613-21.
- [18] Zampino MG, Verri E, Locatelli M, Curigliano G, Ascione G, Sbanotto A et al. Vinorelbine based chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2006;26(3B): 2375-80.
- [19] Mark C. Markowski , Michael A. Carducci Early use of chemotherapy in metastatic prostate cancer *Cancer Treatment Reviews*, Volume 55, April 2017, Pages 218-224
- [20] Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149–58.
- [21] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New Engl J Med* 2015;373:737–46.
- [22] Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2015.
- [23] James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2015.
- [24] Ahlgren GM, Flodgren P, Tammela TL, et al. Docetaxel versus surveillance after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: results from the prospective randomised, open-label phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 trial. *Eur Urol*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.01.012>.
- [25] Lin D, Garzotto M, Aronson W, et al. VA CSP#553 chemotherapy after prostatectomy (CAP) for high risk prostate carcinoma: a phase III randomized study. *J Urol* 2016;195(4 Suppl):e1071.
- [26] Elaine T. Lam, L. Michael Glodé. *Hematol Oncol Clin N Am* 27 (2013) 1189–1204 <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2013.08.004>