



Available online
<https://www.atrss.dz/ajhs>



Article Original

Docétaxel bimensuel dans la prise en charge du cancer de la prostate : Efficacité et tolérance

Biweekly Docetaxel in the Management of Prostate Cancer: Efficacy and Tolerance

H.KEHILI ^{1,2,3} ; **N.F.Z.BOUMANSOUR** ^{4,5} ; **A.BENGUEDDACH** ^{1,2,3} ; **J.M.YOUSFI** ^{4,5} ; **F.BEREKSI-REGUIG** ^{1,2}.

1. Faculté de Médecine d'Oran 1

2. Service d'Oncologie Médicale. Etablissement Hospitalier Universitaire 1er Novembre 1954 d'Oran (EHUO)

3. Laboratoire de recherche «Système d'information en santé» LABSIS

4. Service d'épidémiologie et de médecine préventive EHUO

5. Service de Chirurgie urologique EHUO

RESUME

INTRODUCTION : Le cancer de la prostate est une affection du sujet âgé et constitue un problème de santé publique. Le traitement par chimiothérapie type Docétaxel a bouleversé le pronostic de ce cancer. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité du docétaxel bimensuel chez les patients atteints d'un cancer prostatique en situation métastatique en termes de taux de réponse, tolérance et survies. **MATERIEL ET METHODES :** Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective descriptive, basée sur les dossiers médicaux des patients atteints d'un adénocarcinome prostatique métastatique durant une période de 7 ans de suivi (de 2015 à 2022) au niveau de service d'Oncologie Médicale de l'EHUO de novembre 2022 à mai 2023. La saisie et l'analyse des données sont réalisées par le logiciel SPSS version 25. La détermination des taux de réponses est basée sur les critères RECIST et la tolérance selon les critères NCI-CTCAE version 4.0. **RESULTATS :** Trente patients ont été colligés durant la période d'étude. Leur moyenne d'âge est de $67,3 \pm 7,7$ ans. Les douleurs osseuses représentent le principal motif de consultation (32%). Le taux moyen de PSAt initial est de $302,6 \pm 518,8$ ng/ml. L'adénocarcinome acineux est le type histologique le plus fréquent (96,7%). La majorité des tumeurs sont classées en T4 (64,6%) ; N1 (80%). Vingt patients sont en situation d'hormonosensibilité et dix patients en situation d'hormonorésistance. La chimiothérapie est associée à une toxicité G1 /G2 dominée par l'alopécie (100%), l'anémie (62%), les diarrhées (12,8%) et G3 (0,4% d'anémie). Une progression est observée chez 20% des patients. Le taux de survie globale est estimé à 68% à 5 ans en situation métastatique. **Conclusion :** Les résultats de survie de notre étude sont prometteurs, avec un taux de réponse objective élevé et un profil de tolérance acceptable. Cependant, un suivi plus long et une stratification sont nécessaires pour mieux évaluer l'efficacité de ce protocole.

MOTS CLES: cancer de la prostate métastatique, chimiothérapie, Docetaxel bimensuel

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer is a disease of the elderly subject and constitutes a public health problem. Docetaxel type fertilization treatment has changed the prognosis of this cancer. The objective of our study is to evaluate the



effectiveness of a twice-monthly docetaxel-based therapeutic regimen in patients with metastatic prostate cancer in terms of objective response rate, treatment tolerance and survival. **MATERIAL AND METHODS:** single-center, descriptive retrospective study, based on the medical records of patients with prostatic adenocarcinoma in a metastatic situation during a 7-year follow-up period (from 2015 to 2022) at the OM service level of the EHUO from November 2022 to May 2023. Data entry and analysis are carried out on SPSS v25 software. Determination of response rates is based on RECIST criteria and tolerance per NCI-CTCAE version 4.0 criteria. **RESULTS :** A total of 30 affected patients were collected during the study period. The average age of the patients is 67.3 ± 7.7 years. Bone pain is the main reason for consultation (32%). The mean initial PSA level is 302.6 ± 518.8 ng/ml. Acinar adenocarcinoma is the most frequent histological type (96.7%). The majority of tumors are classified as T4 (64.6%); N1 (80%). hormone resistance. CT is associated with G1/G2 toxicity dominated by alopecia (100%), anemia (62%), diarrhea (12.8%). 0.4% G3 anemia was found. Progression is observed after the end of chemotherapy. **CONCLUSION :** The survival results of our study are promising, with a high objective response rate and an acceptable safety profile. However, longer follow-up and stratification are needed to better assess the effectiveness of this protocol.

KEYWORDS: Metastatic prostate cancer, chemotherapy, Biweekly docetaxel.

* Auteur Correspondant. Tel.: +0-000-000-0000
Adresse E-mail: h.kehili17@yahoo.com

Date de soumission : 26/10/2024
Date de révision : 12/01/2025
Date d'acceptation : 16/07/2025

DOI: 10.5281/zenodo.16324651

Introduction

Le cancer de la prostate est la tumeur maligne la plus courante chez les hommes et constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité dans les pays développés [1]. En Algérie, et selon le GLOBOCAN 2022, il se situe au quatrième rang des cancers les plus fréquents après ceux du sein, du côlon-rectum et du poumon avec une incidence de 3514 nouveaux cas (5,4 %) et un nombre de décès de 1333, soit 3,7 % de la mortalité totale par cancer.

La gestion des patients atteints de cette pathologie, particulièrement dans les formes avancées ou métastatiques, a connu des avancées notables au cours des deux dernières décennies [2-3]. Parmi les stratégies thérapeutiques, l'utilisation de la chimiothérapie, en particulier le docétaxel, a montré une efficacité significative dans l'amélioration de la survie des patients [4].

Le docétaxel, un agent chimiothérapeutique appartenant à la classe des taxanes, a été initialement utilisé selon un schéma d'administration toutes les trois semaines (docétaxel Q3W), en association avec la suppression androgénique (ADT), pour les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm). Ce protocole a démontré une amélioration de la survie globale et a établi le docétaxel comme traitement de référence dans ce contexte [5].

Toutefois, l'administration du docétaxel peut entraîner des toxicités hématologiques et non hématologiques importantes, telles que la neutropénie, la fatigue et les neuropathies périphériques, limitant son utilisation chez certains patients [6]. Afin de réduire les effets indésirables tout en maintenant l'efficacité thérapeutique, un schéma d'administration bimensuel (Q2W) de docétaxel a été proposé et évalué dans diverses études récentes [7-8]. Ce schéma repose sur l'administration de doses fractionnées de docétaxel, visant à atténuer les toxicités cumulatives tout en conservant un profil d'efficacité comparable au schéma traditionnel [9-10].

Des études cliniques récentes ont montré que le docétaxel bimensuel est non seulement mieux toléré par les patients, notamment en termes de réduction de la neutropénie de grade 3-4, mais qu'il permet également de maintenir les bénéfices en matière de survie globale et de réponse tumorale [11]. Cette alternative thérapeutique pourrait donc représenter une option intéressante pour les patients plus fragiles ou présentant des comorbidités limitant leur capacité à tolérer le schéma trihebdomadaire.

Aussi, l'âge avancé des patients atteints de cancer de la prostate impose des ajustements dans les schémas thérapeutiques pour améliorer la tolérance sans compromettre l'efficacité [12-13]. Les résultats d'études récentes démontrent l'intérêt croissant pour l'optimisation des doses et des protocoles afin de maximiser l'efficacité tout en réduisant les effets secondaires chez les patients plus fragiles [14-15].

Dans ce contexte, nous avons mené cette étude, la première en Algérie, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par docetaxel chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique avec une administration bi-mensuelle, dans le cadre d'une expérience du service d'oncologie médicale (OM) de l'Établissement Hospitalier Universitaire d'Oran (EHUO). Cette étude sera évaluée en termes de survie globale et bénéfice clinique obtenus chez nos patients.

Matériels et Méthodes

Pour répondre à ces objectifs, nous avons mené une étude mono centrique, rétrospective descriptive, basée sur les dossiers médicaux des patients atteints d'un adénocarcinome prostatique en situation métastatique durant une période de 7 ans de suivi (de 2015 à 2022) au niveau du service d'OM de l'EHO de novembre 2022 à mai 2023.

La population étudiée concerne les patients atteints d'un adénocarcinome prostatique en situation métastatique, recrutés dans le service d'Oncologie Médicale de l'EHO et pris en charge durant la période d'étude. Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique et d'un bilan initial de base, qui comporte un bilan radiologique, anatomopathologique et biologique. Ces derniers ont reçu une information verbale et écrite sur le traitement et ses effets secondaires et ont signé un formulaire de consentement.

Les patients ont reçu 6 cures de chimiothérapie type docétaxel, une cure toutes les 2 semaines (J1 = J15) chez les patients hormonosensibles et 9 cures chez les patients hormonorésistants, selon le protocole suivant : Docétaxel : 50mg/m² à j1 et J15 dans 250 ml de NaCl 0,9% ou glucosé 5%, perfusion d'une heure. Une prémédication systématique orale par la dexaméthasone (8 mg deux fois par jour) sur 3 jours, avant toute perfusion de docétaxel est nécessaire en commençant la veille de la cure. Les facteurs de croissance G-CSF (Granocytes) sont administrés de façon systématique après chaque cure. Une suppression androgénique est administrée également aux patients tout au long de leur vie.

Un traitement symptomatique est donné aux patients après chaque cure pour pallier aux effets secondaires de la chimiothérapie et préserver la qualité de vie de nos patients.

Un dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA totale) et un taux de testostéronémie sont demandés après chaque 3 cures et utilisés comme moyen de surveillance après la fin de la chimiothérapie.

Les données sont recueillies sur des fiches uniformisées pré-établies à partir d'un questionnaire. La saisie et l'analyse statistique des données sont réalisées sur le logiciel IBM SPSS version 25. L'analyse descriptive a été effectuée par le calcul des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives, ainsi que par des mesures de tendance centrale et de dispersion pour les variables quantitatives, incluant la moyenne, la médiane, la variance et l'écart type. Les intervalles de confiance (IC95%) autour de la moyenne et de la médiane ont été déterminés avec un risque $\alpha = 0,05$. L'analyse de la survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier.

La détermination de tolérance est basée sur les critères NCI-CTCAE version 4.0.

L'analyse descriptive des données est basée sur la transformation des variables : par regroupement en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableau et l'analyse. Ce dernier s'est fait par le calcul des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne (m), la médiane (me), la variance (σ^2), l'écart type (σ) ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC_{95%}) autour de la moyenne, et la médiane (me) pour le risque $\alpha = 0,05$ pour les variables quantitatives. L'analyse de la survie est réalisée par la méthode de KAPLAN-MEIER.

Résultats

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Trente patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, répondant aux critères d'inclusion, ont été colligés et traités par le protocole de chimiothérapie Docétaxel bimensuel. L'âge moyen au diagnostic est de $67,3 \pm 7,7$ ans [46-80], avec une médiane de 63 ans. La population majoritairement affectée se situe dans la tranche d'âge de 68 à 78 ans, représentant 53,5 % de l'échantillon. Notre cohorte est composée à 80 % de patients de race blanche et à 20 % de patients de race noire. Aucun antécédent personnel de cancer n'a été retrouvé dans la population étudiée, mais 30 % des patients (n=9) ont des antécédents familiaux de cancer, dont 16,6 % (n=5) avec des antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Concernant les facteurs de risque, 30 % des patients sont des fumeurs actifs, tandis que 4 patients (13,3 %) consomment de l'alcool de manière occasionnelle. Le

type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome acineux, présent dans 96,7 % des cas.

Le tableau 01 résume l'ensemble de ces caractéristiques

Symptomatologie et diagnostic

Les signes inauguraux de la maladie sont principalement des symptômes urinaires non spécifiques (93,1 %) ou des douleurs osseuses. Le taux moyen initial de PSA est de $302,6 \pm 518,8$ ng/ml [8,39-2054]. La classification TNM, basée sur l'examen clinique, radiologique et les dossiers médicaux, révèle que 46,6 % des tumeurs sont classées T4. Une atteinte ganglionnaire est observée chez 80 % des patients et tous les patients sont en phase métastatique (Tableau 01).

Traitements et évolution

Parmi les patients inclus, 66,7 % étaient en situation métastatique hormonosensible, tandis que 33,3 % étaient hormonorésistants. Les patients hormonosensibles ont reçu en moyenne 6 cycles de chimiothérapie, et ceux en situation hormonorésistante ont reçu en moyenne 9 cycles. Après 12 cures bimensuelles chez les patients hormonosensibles, 4 d'entre eux (20 %) ont progressé vers une résistance à la castration. Le taux moyen de PSA après 6 cycles chez ces patients a chuté à $83,33 \pm 202,26$ ng/ml [12-656], reflétant une chimiosensibilité.

Chez les patients hormonorésistants, aucun cas de progression n'a été observé après 18 cures bimensuelles. Une réponse à la chimiothérapie a été observée chez 60 % de ces patients, tandis que 40 % ont maintenu un état stable. Le taux moyen de PSA après 9 cycles a chuté à $5,6 \pm 7,1$ ng/ml [1,06-17,05].

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude. Service d'Oncologie Médicale EHUO

Caractéristiques	Nombre de patients	%
Total	30	100
Age moyen (ans)	$67,3 \pm 7,7$ [46-80]	
Age médian (ans)	63	
Alcool	04	13,3
Tabac	09	30
Taux moyen de PSA initial (ng/ml)	$302,6 \pm 518,8$ [8,39-2054]	
Histologie		
ADK acineux	29	96,6
Néoplasie intra-épithéliale	01	3,33

Tumeur		
T2	08	26,7
T3	08	16,7
T4	14	46,6
Atteinte ganglionnaire		
N0	06	20
N1	24	80
Stade		
IV hormonosensible	20	66,7
IV hormonorésistant	10	33,3
Chirurgie		
Oui	05	16,7
Non	25	83,3
Radiothérapie		
Oui	09	30
Non	21	70

Tolérance et toxicité

L'évaluation de la tolérance a été effectuée sur 210 cycles de Docétaxel. La toxicité hématologique la plus marquée était une anémie de grade 1 ou 2 (62 % des cycles), tandis qu'une anémie de grade 3 a été observée dans seulement 0,4 % des cycles. Aucune neutropénie fébrile n'a été rapportée. La toxicité non hématologique était dominée par des nausées, des diarrhées et une neuropathie périphérique dans 12 % des cycles. L'alopécie a été observée chez tous les patients. L'ensemble des toxicités sont résumées dans le tableau 02.

Tableau 2 : Toxicité hématologique et non hématologique après 210 cycles de Docétaxel (NCI CTCAE v 4.0)

Toxicité	Grade 1,2 (%)	Grade 3,4(%)
Anémie	62	0,4
Thrombopénie	3,3	00
Neutropénie afebrile	8	00
Neutropénie fébrile	00	00
Nausées	11,4	00
Vomissements	8,6	00
Mucites	5,2	00
Diarrhées	12,8	00
Constipation	3,3	00
Hypersensibilité	1,4	00

Survie

La survie globale estimée à 5 ans pour l'ensemble de la population métastatique est de 68 % (Figure 01). La survie à 5 ans pour les patients hormonosensibles est de 88 %, tandis qu'elle est de 62 % chez les patients résistants à la castration. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte, mais la survie moyenne est de $99 \pm 7,6$ mois chez les patients hormonosensibles et de $91,9$

$\pm 13,2$ mois chez les patients hormonorésistants. Bien que la survie soit meilleure chez les patients hormonosensibles, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,25$) (Figure 02).

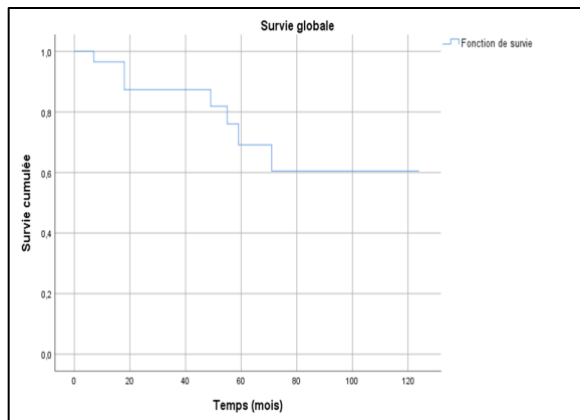


Figure 1: Survie globale dans l'étude Docétaxel bimensuel (Kaplan-Meier)

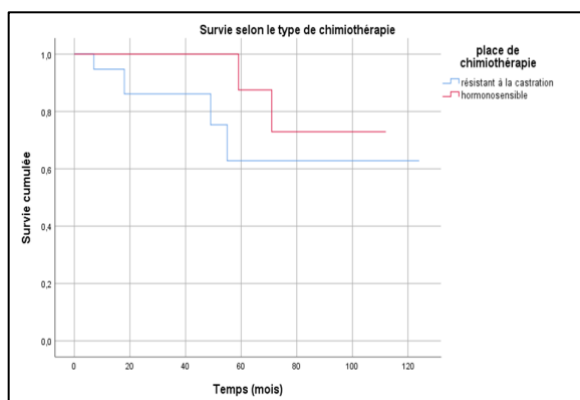


Figure 2: Survie globale en fonction de la situation métastatique (Kaplan-Meier)

Discussion

Notre étude a permis d'analyser les résultats de trente patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique traités par Docétaxel administré toutes les deux semaines. Les caractéristiques démographiques de notre population rejoignent celles observées dans la littérature, notamment dans l'étude PROSTY [16] et l'étude de Hervonen et al [17], avec une moyenne d'âge comparable autour de 67-68 ans. Cependant, il est important de souligner que nos patients présentaient un taux de PSA initial bien plus élevé (302,6 ng/ml) que celui rapporté dans ces deux études (116 ng/ml et 98

ng/ml respectivement), témoignant ainsi d'une plus grande agressivité de la maladie dans notre population.

La réponse thérapeutique à la chimiothérapie, mesurée par la réduction du taux de PSA, a montré un taux de progression relativement faible (20 %) en fin de traitement, comparé à celui de Kellokumpu et al [18] (44 %). Cette différence pourrait s'expliquer par une moins grande agressivité histologique des tumeurs de nos patients ou une meilleure gestion thérapeutique. Les résultats de notre étude rejoignent ceux des essais cliniques internationaux récents, où une bonne réponse au traitement avec une réduction significative du PSA a été observée [19-20]. Nos résultats confirment l'efficacité du Docétaxel en situation métastatique hormonosensible, notamment avec l'utilisation d'un schéma bimensuel qui semble bien toléré, avec une toxicité acceptable.

En ce qui concerne la tolérance, la toxicité hématologique dans notre étude s'est révélée très favorable par rapport à celle observée dans d'autres études. Nous avons relevé des taux extrêmement bas de neutropénie (0 %) et d'anémie de grade 3 (0,4 %), en contraste avec les chiffres rapportés par Kellokumpu et al [18] (36 % de neutropénie et 4 % de neutropénie fébrile). L'utilisation de facteurs de croissance dans notre population pourrait expliquer ces résultats positifs en matière de tolérance hématologique.

La toxicité non hématologique, principalement digestive (nausées, diarrhées) et neuropathique, reste comparable à celle rapportée par Hervonen et al [17], avec des résultats similaires pour les diarrhées (12,8 % contre 12 %) et les neuropathies périphériques (12 % contre 19 %). Ces effets secondaires demeurent gérables et n'ont pas altéré l'adhérence au traitement.

En termes de survie, notre étude montre un taux de survie globale estimé à 68 % à 5 ans, un résultat supérieur à la médiane de survie rapportée dans l'étude de Kellokumpu et al [18], où la médiane était de 19,5 mois. La médiane de survie n'a pas encore été atteinte dans notre étude, suggérant une survie potentiellement plus longue dans notre cohorte. Cependant, le taux de rechute observé (30 %) et le taux de décès (23 %) demeurent relativement élevés par rapport aux taux rapportés par Kellokumpu et al [18] (22 % et 1 %, respectivement). Cette différence pourrait s'expliquer par la prise en charge à des stades plus avancés de la maladie dans notre population.

Les principales limites de cette étude résident dans sa nature rétrospective, monocentrique, avec un échantillon réduit de 30 patients, ce qui limite la généralisation des résultats. De plus, l'absence de

comparaison directe avec le schéma trihebdomadaire de docétaxel limite l'évaluation comparative de l'efficacité et de la tolérance.

Conclusion

En Algérie, le cancer de la prostate touche principalement les hommes âgés, avec une moyenne d'âge de 67,3 ans dans notre étude, et se manifeste souvent par une maladie agressive caractérisée par des taux de PSA élevés et une forte prévalence d'adénocarcinomes. Notre étude, la première dans le pays, a démontré que le schéma bimensuel de Docétaxel 50 mg/m² (J1, J15) est efficace dans les formes métastatiques, offrant une survie globale satisfaisante et un profil de tolérance favorable, même chez les patients âgés. Ces résultats suggèrent que ce protocole thérapeutique constitue une option fiable pour améliorer le pronostic des patients métastatiques atteints du cancer de la prostate.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Références

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5).
2. Armstrong AJ, Halabi S, Almadrones L, et al. Phase III Trial of Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel With or Without Enzalutamide for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):1351-1361.
3. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the Primary Tumor for Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomized Controlled Phase 3 Trial. *Lancet*. 2022;392(10162):2353-2366.
4. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513-1520.
5. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-1512.
6. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):242-245.
7. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2023;75(5):891-898.
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;378:1408-1418.
9. Culine S, Kramar A, Lortholary A, et al. Randomized trial comparing a docetaxel-based regimen versus mitoxantrone plus prednisone in elderly patients with advanced hormone-refractory prostate cancer (AFU 02/01). *Ann Oncol*. 2007;18(9):1452-1458.
10. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich MA, Asmar L. Phase III study of every-2-week versus every-3-week docetaxel in combination with prednisone for metastatic androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol*. 2006;17(5):689-696.
11. Bahl A, Bellmunt J, Oudard S, et al. Impact of docetaxel scheduling on survival of patients with castration-resistant prostate cancer: a retrospective analysis of pooled data from two phase III trials. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):673-680.
12. de Bono JS, Fisher C, Goodman OB Jr, et al. Antitumor Activity of MDV3100 in Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;40(12):3388-3395.
13. Fizazi K, Shore N, Todenhöfer T, et al. Treatment of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review. *Lancet Oncol*. 2023;24(7).
14. Gillessen S, Omlin A. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2022. *Eur Urol*. 2023;74(5):821-830.
15. Matsubara N, Sweeney CJ. Optimizing Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer: Lessons from Recent Trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(3):139-150.
16. Hadjarab Y, Oudard S. Chimiothérapies cytotoxiques et cancer de la prostate : standards et perspectives. *Bull Cancer (Paris)*. juill 2012;99(1):S46-56.
17. Hervonen P, Joensuu H, Joensuu T, Claes G, Ray M, Ulrika H, et al. Biweekly Docetaxel Is Better Tolerated than Conventional Three-weekly Dosing for Advanced Hormone-

- refractory Prostate Cancer. *ANTICANCER Res.* 2012;
18. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2013;14(2):117-24.
 19. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;378(7):645-657.
 20. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;378(7):637-644.