

Cancer de la prostate

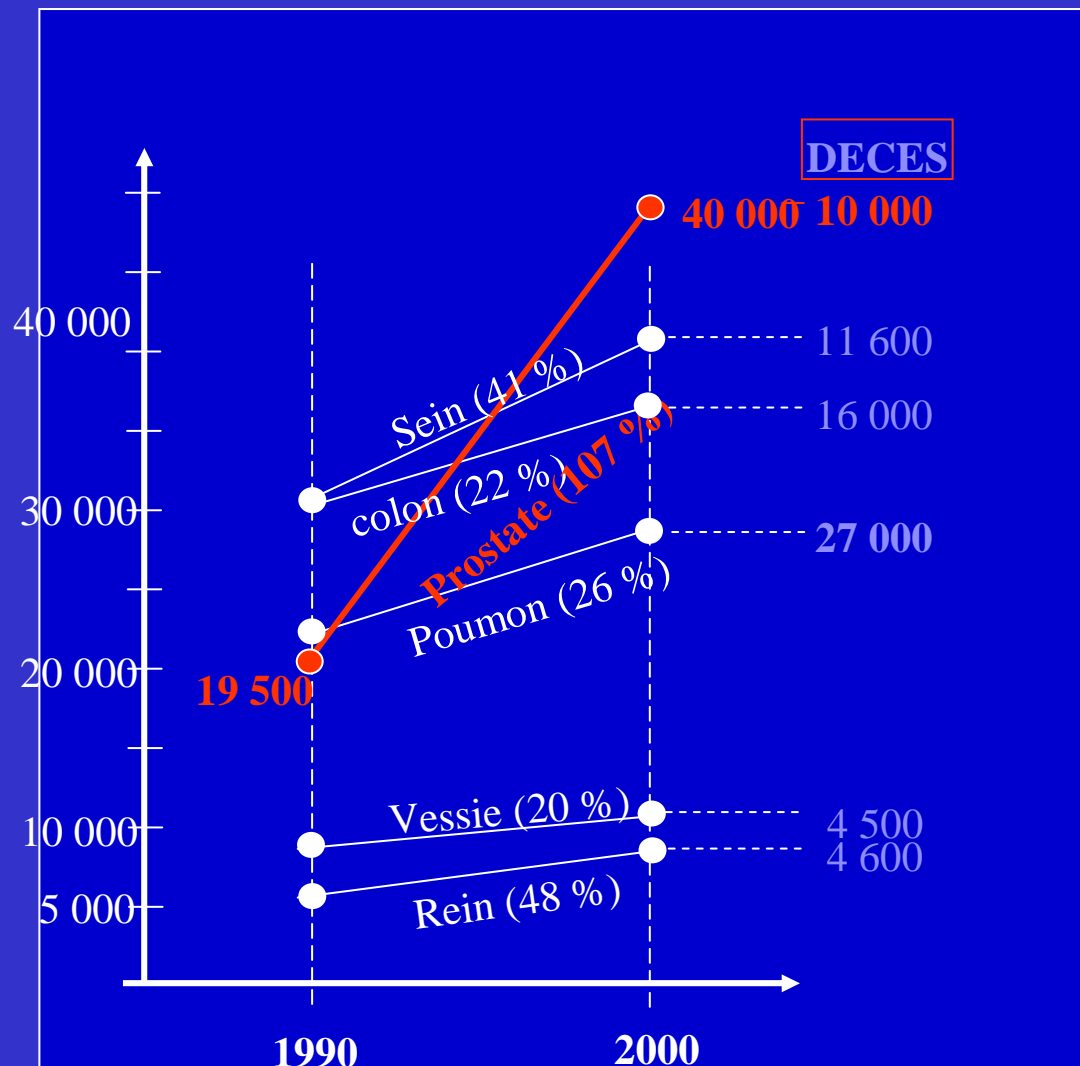
Particularités chez le patient âgé

Sophie Abadie-Lacourtoisie

Contexte épidémiologique

- 40 309 nouveaux cas en 2000
- > 50 000 en 2006 !
- Premier cancer chez l'homme
- 25 % de l'ensemble des nouveaux cancers
- Deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme
- 9437 décès en 2003
- Augmentation de l'incidence de 8 % par an
- Diminution de la mortalité spécifique de 7 % par an
- Taux croissant de tumeurs localisées (dépistage individuel)
- 20 % des nouveaux cas sont des cancers localement avancés ou métastatiques

Contexte épidémiologique



Evolution du nombre de nouveau cas de cancer en France

5^e cause de K chez l'homme dans le monde
(2^e dans les pays industrialisés)

En France

Incidence

> 60 000 nouveaux cas par an
1^{er} cancer chez l'homme

8/100 000 (vers 50 ans)

1 000/100 000 (vers 75 ans)

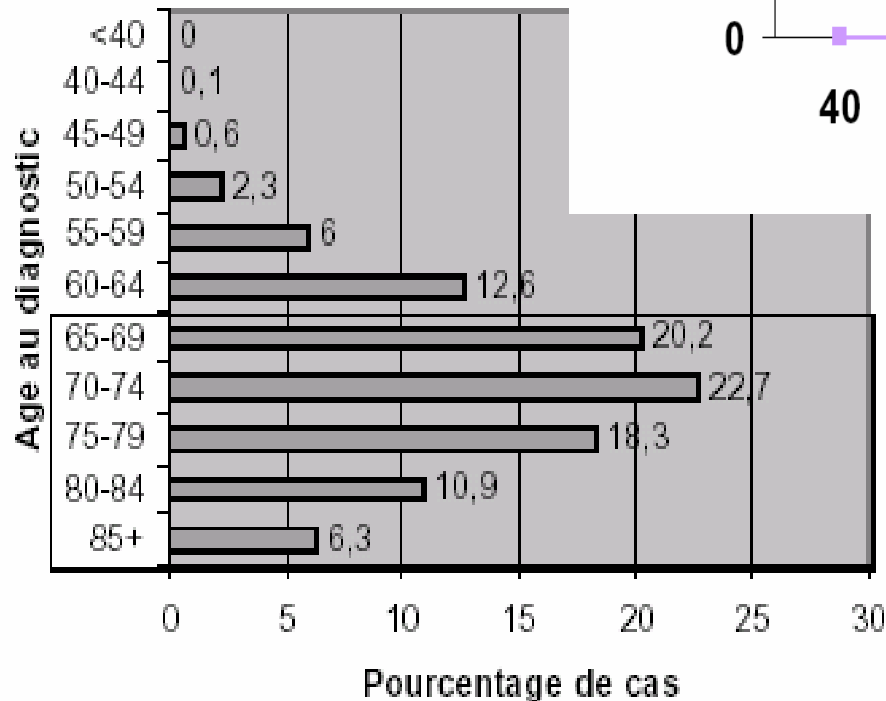
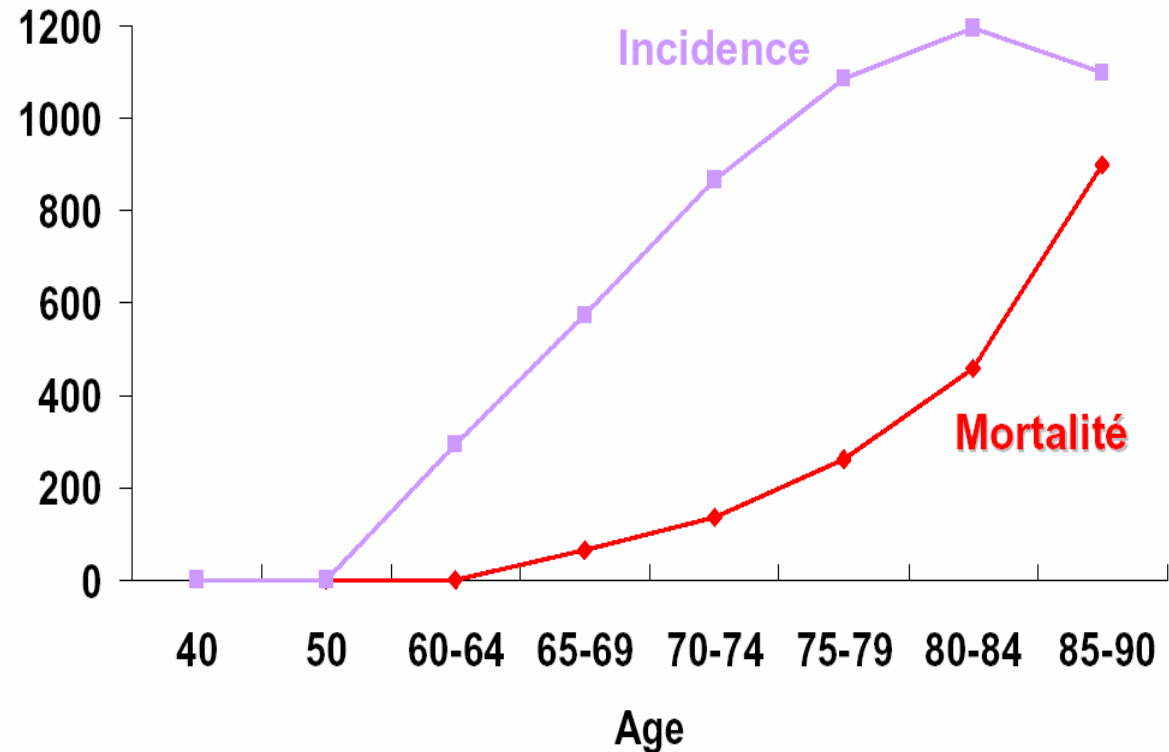
Mortalité

2^e cause de DC chez l'homme
(après le K du poumon)

4^e cause sur l'ensemble de la population
(après le K du poumon, colon et sein)

L'âge : Un facteur de risque !

Incidence et mortalité estimées par âge en 2000 en France (FRANCIM 2003)



Cancer du sujet âgé

Age médian au diagnostic = 72 ans

Rare avant 50 ans ; (84% des cas après 65 ans ; 40 % après 75 ans)

Taux de mortalité bas avant 70 ans puis augmentation importante

Contexte épidémiologique

- Pic d'incidence à 80 ans
- 60% des 40 000 nouveaux cas annuels > 70 ans
- Paradigme de la pathologie oncogériatrique !
- Deux situations cliniques opposées :
 - *Dépistage de masse et excès de diagnostic ...*
 - *Cancers rapidement évolutifs localement avancés ou métastatiques : 30% des cas*
- Formes peu différenciées plus fréquentes chez le patient âgé
- 1 patient > 70 ans sur 2 mourra de son cancer
- Stade local → métastases : 15 ans
- Donc mortalité spécifique après 70 et surtout 80 ans !

Facteurs de risque

- **Facteurs raciaux** : notion de groupes ethniques à risque
 - 3,1/100 000 au Japon ;
 - 75/100 000 pour Nord Américains ;
 - **80-90/100 000 pour Afro-américains**
- **Facteurs alimentaires** : abus des graisses animales
 - Rôle protecteur des lycopènes (tomates, ..), polyphénols (phytoestrogènes), caroténoïdes, vit D, Vit A ?, Selenium
- **Facteurs génétiques** : prédisposition familiale
 - RR augmenté plus il y a de cas familiaux au 1^{er} degré
 - RR de 5 si 2 pers atteintes ; RR de 11 si 3 pers atteintes
 - **...et l'AGE ! +++**

Facteurs pronostiques

- **Cliniques:**
 - stade
 - obésité
- **Biologiques:**
 - PSA initial
 - cinétique du PSA (vélocité et temps de doublement)
 - hypotestostéronémie : mauvais
 - nadir PSA < 0.5ng/ml après RTE ou curiethérapie
- **Anatomopathologiques:**
 - score de Gleason > 7 et dominante 4 ou 5
 - % de tissu tumorale sur biopsies
 - envahissement ganglionnaire
 - dépassement capsulaire
 - limite chirurgicale positive
 - atteinte des vésicules séminales
 - modification du score de Gleason initial

Dépistage du cancer de prostate

- **Dépistage individuel**
 - Recommandations AFU: entre 50 et 75 ans si l'espérance de vie estimée est > 10 ans
 - Doit commencer à 45 ans chez les hommes à risque (Afro Antillais, ATCD familial)
 - TR + PSA
- **Dépistage de masse** : une nouvelle étape ...
 - 2 grandes études publiées dans NEJM 2009
 - 1 Européenne , 162243 hommes entre 55 et 69 ans
 - positive: ↓ décès spécifique de 20 %
 - 1 USA, 76 693 hommes ,
 - critiquée +++ contamination bras témoin
 - pas de différence de survie spécifique car trop petite, faible puissance statistique

Comparaison des études ERSPC et PLCO

	ERSPC	PLCO
Nombre total d'hommes	162 387	76 693
Intervalle entre les dépistages	4 ans	1 an
Suivi moyen	9 ans	7 ans
Participants	82 %	85 %
Cancers prostatiques	9297	5142
Décès par cancer prostatique	540	94

Le patient âgé est-il sur ou sous-traité ?

- Règle pragmatique de la communauté urologique de ne traiter que si l'espérance de vie est > 10 ans ...
- Mais risque élevé de mourir de son cancer et donc de présenter des symptômes évolutifs symptomatique de la maladie locale, régionale et métastatique +++
- Plus grande agressivité tumorale : gain en survie et amélioration de la qualité de vie ajustée à l'espérance de vie
- Intérêt des nouvelles technologies pour un contrôle local sans rechute biologique et morbidité mineure : ultrasons focalisés (HIFU) ou Ablation thermique

Le patient âgé est-il sur ou sous-traité ?

- Effet délétère du dépistage si l'histoire naturelle de son cancer de prostate offre une espérance de vie >10 ans
- Information éclairée du patient lors de la proposition du dépistage +++
- Choix du patient âgé : 43 % des patients âgés aux USA choisissent la prostatectomie radicale plutôt qu'une autre option thérapeutique même en l'absence de bénéfice de survie et avec un risque de décès post op de 1 à 2 % !
 - *Mazur J am Geriatr Soc 1996*
- A facteurs pronostiques et espérance de vie identique au Canada , les > 69 ans ont moins de propositions de ttt curatif, et tous les > 80 ans n'ont aucun traitement à visée curative
- 70 % des < 70 ans TTT curatif vs 40 % > 70 ans
 - *Alibhai Cancer 2004*

Quand arrêter de doser le PSA chez le patient âgé ?

- Cohorte de 849 hommes
- 122 avec et 717 sans cancer de prostate
- *Baltimore Longitudinal Study of Aging*
- Aucun participant entre 75 et 80 ans dont le PSA était < 3 ng/ml n 'est décédé d 'un cancer de prostate !
 - *Asco 2009*

Place du sujet âgé dans les évaluations prospectives

- Sa représentation est cruciale +++
- L'âge est généralement une cause de moindre participation aux essais
- SAUF pour le cancer de prostate : les plus de 65 ans sont majoritaires aux USA (79,5 %) *Trimble Cancer 1994*
- Bonne représentativité sauf après 80 ans *Markman Cancer 2006*
- Essais à visée curative (chirurgie et /ou radiothérapie) :
 - âge médian de 64 à 73 ans [72 à 82]
- phases III de chimiothérapie :
 - âge médian de 68-70 ans [88-92]

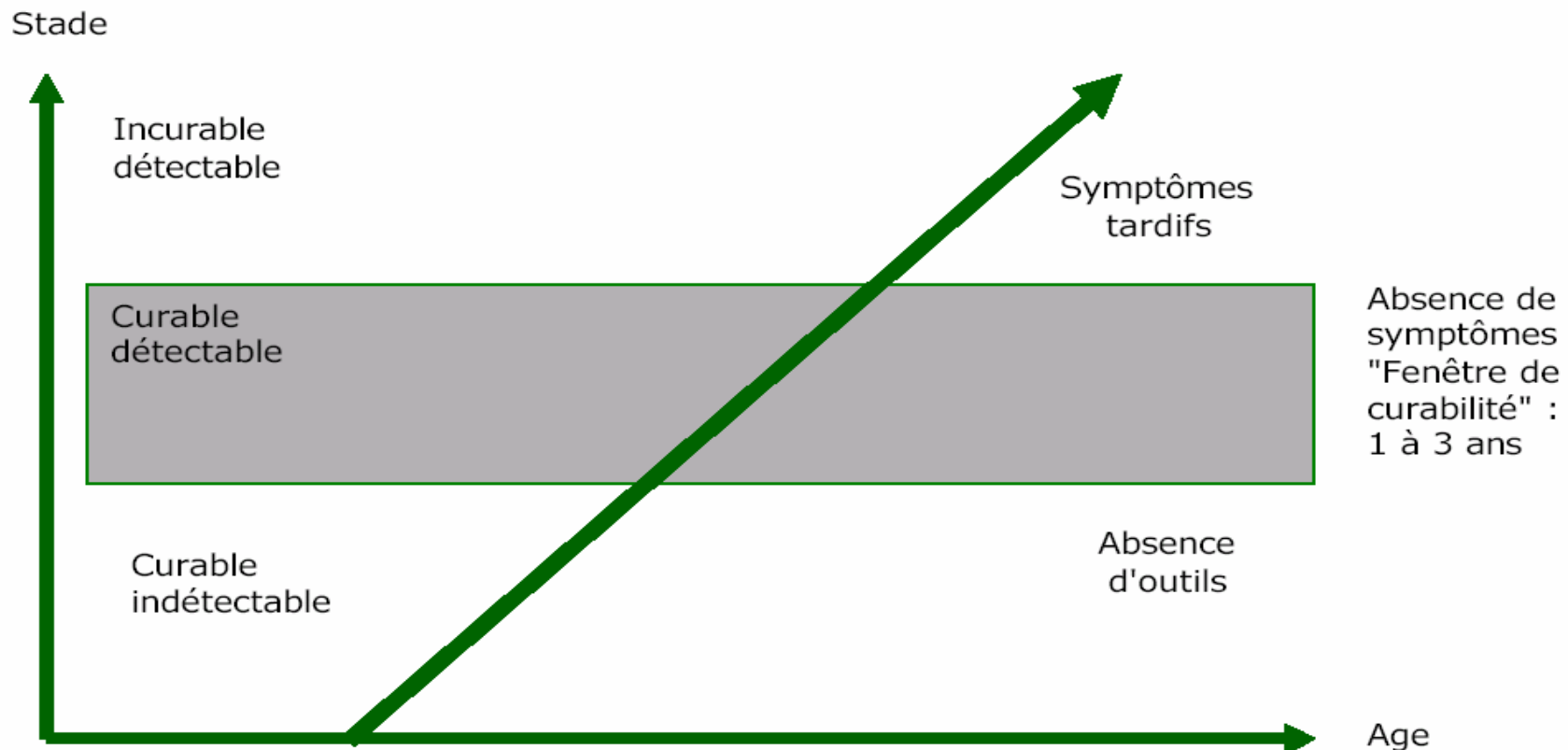
Stratégies thérapeutiques

critères décisionnels

- **Décision** → **Stade TNM / Gleason / PSA +++**
- **Fonction du Groupe pronostique de D'Amico**
- Seuil d'espérance de vie de 10 ans pour envisager un traitement curatif
- Age au diagnostic
- Volume prostatique
- Troubles mictionnels
- Comorbidités
- Préférence du patient

Trois phases cliniques

Tableau 1. Situation particulière du CaP : 3 phases cliniques



Trois contextes thérapeutiques

La maladie Localisée → traitements locaux
objectifs de curabilité



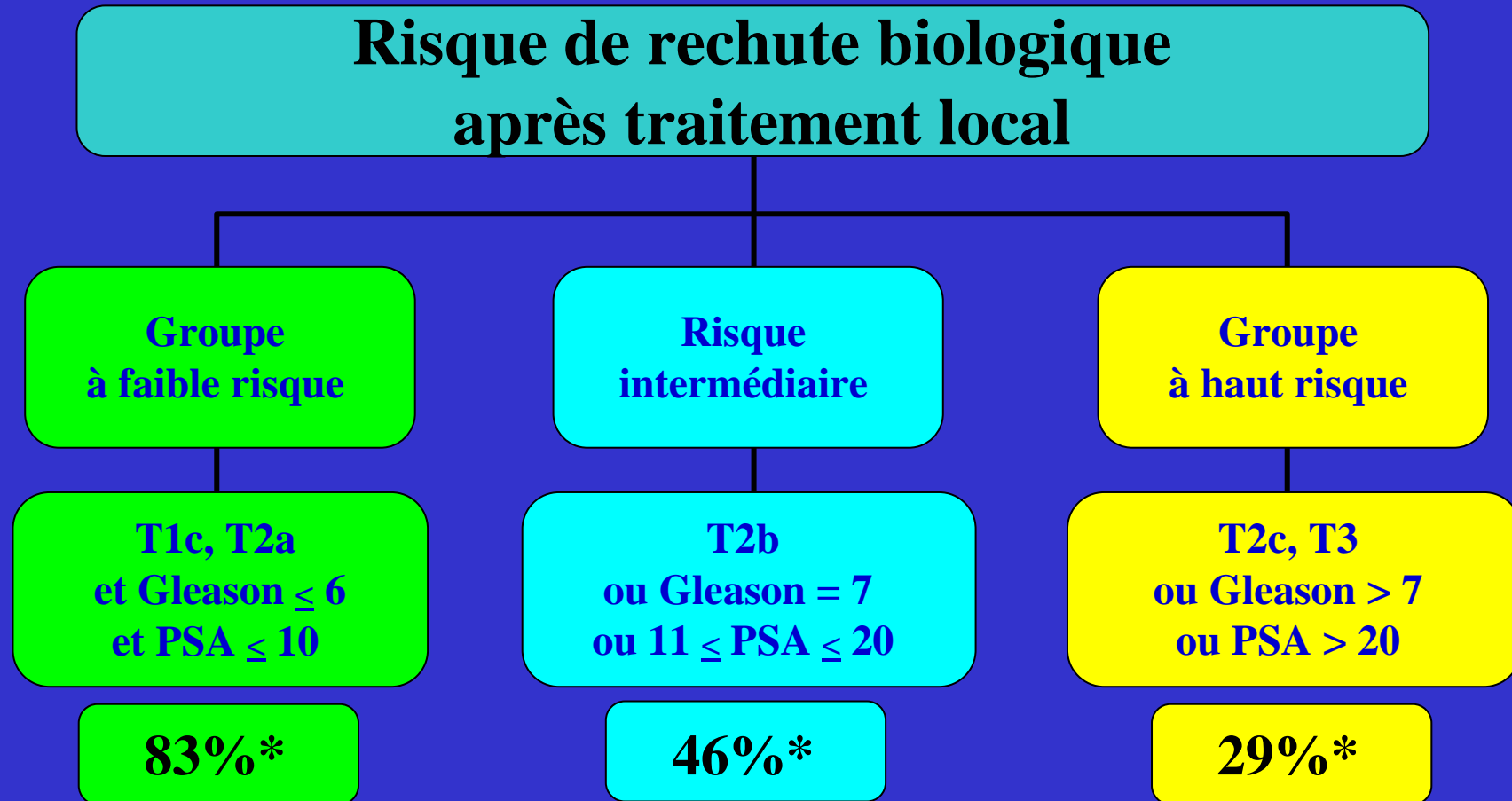
La rechute biologique « Rising PSA » Locale
Traitements locaux de rattrapage
Curabilité ?



La rechute biologique « Rising PSA » systémique
La maladie métastatique
Hormonosensible/ Hormonorésistante
Non curable

Échec
thérapeutique

Classification de D'Amico



* SSRB à 10 ans

D'Amico et al, J Urol, 2001

Classification de D'Amico complétée

Risque de rechute biologique après traitement local

Groupe à faible risque

T1c, T2a
et Gleason ≤ 6
et PSA ≤ 10

TD PSA > 12 mois

Risque intermédiaire

T2b
ou Gleason = 7
ou $11 \leq \text{PSA} \leq 20$

“haut risque” :
> 50% biopsies +
PSA > 15
4+3

6 mois < TD PSA < 12 mois

Groupe à haut risque

T2c, T3
ou Gleason > 7
ou PSA > 20
biopsies + >50%
(cancer > 30%)
grade 4 > 50% ou G 5
vs+, N+, marges +
capsule +
TD PSA < 6 mois
et PSAV > 2/an

Cancer de Prostate à faible risque

Stade <T2b et PSA ≤ 10 ng/ml et gleason <7

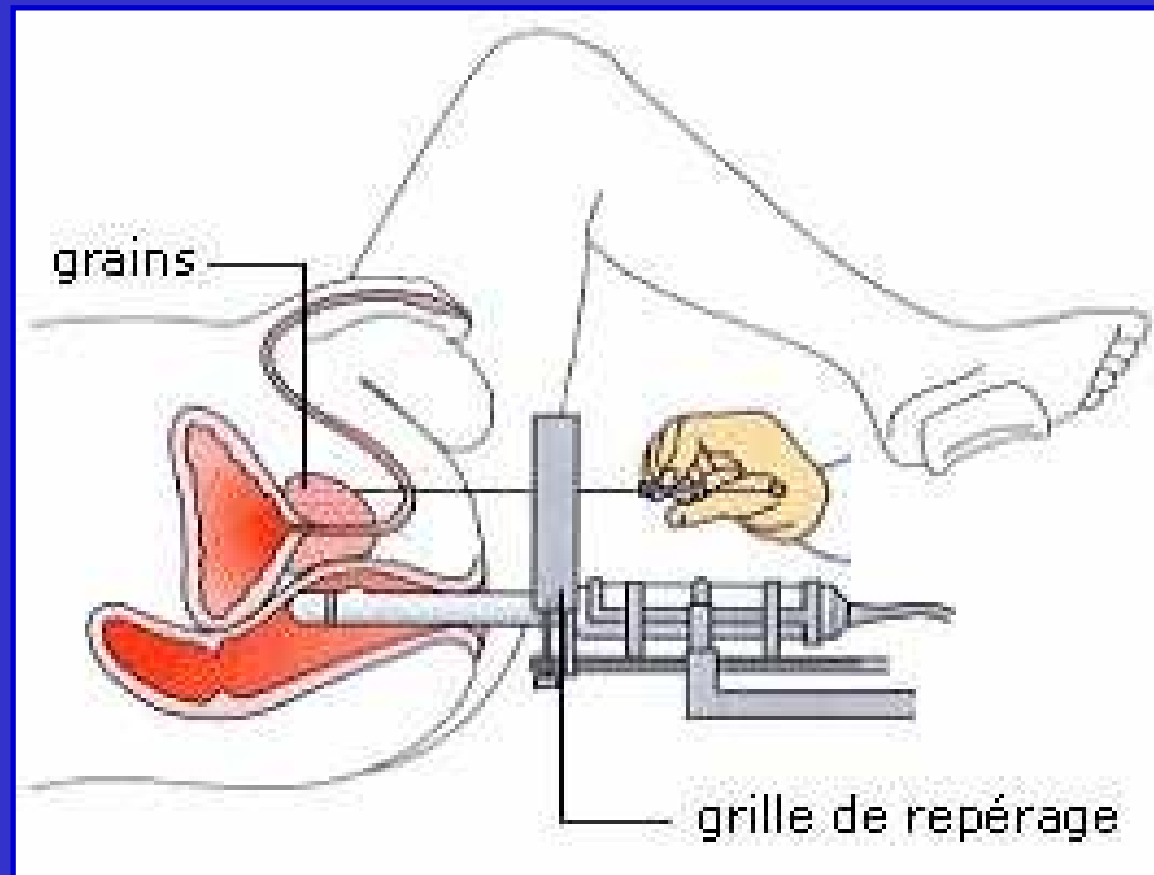
- Le traitement différé
 - « **watchful waiting** »
 - pour espérance de vie < 10 ans et tumeurs T1-T2 localisé
 - bien ou moyennement différencié
 - → traitement si symptôme
 - **La surveillance active** :
 - hypothétique forme « indolente » critères stricts +++
 - → traitement curatif si progression
 - → réduire les effets secondaires et complications des traitements si non progression

Cancer de Prostate à faible risque : 3 options Stade <T2b et PSA ≤10 ng/ml et gleason <7

- **Prostatectomie totale** (curage ganglionnaire ilio obturateur bilatéral optionnel)
- **Curiethérapie** avec implants permanents d 'iode 125 (145 Gy)
- **Radiothérapie Externe Conformationnelle** du volume prostatique seul à une dose de 70 gray ou plus
- Pas de bénéfice à effectuer une HTE néoadjuvante avant PR
- Survies sans rechute biochimique comparables +++

La curiethérapie

Implantation permanente par voie périnéale de grains d'Iode¹²⁵
Irradiation continue sur environ 1 an, à bas débit de dose



Curiothérapie

• Indications

- Le cancer localisé
- T1 à T2b (classification UICC 2002)
- score de Gleason < 7 et
- PSA < 10 ng/ml

- Elargissement des indications :
- PSA entre 10 et 15 ng/ml
- Gleason 7 (III + IV)

• Contre indications

- espérance de vie < 10 ans
- ATCD d'irradiation pelvienne
- ATCD de RTUP (incontinence)
- volume prostatique > à 50 cc (HTE)
- lobe médian volumineux
- ATCD de diabète sévère
- un mauvais score fonctionnel urinaire
- *désir d'incinération*

3 Traitements curatifs...

le choix peut il se faire / effets secondaires ?

- **Curiethérapie:**
 - Très faible toxicité digestive 😊
 - Meilleure préservation sexuelle 😊 😊 😊
 - Mais toxicité urinaire et AG 😞
- **Radiothérapie:**
 - Rectite et cystite : 5% max 😞
 - Incontinence, sténose urétrale : 1% max
 - Impuissance : 30 à 60% à 5 ans chez des patients ayant une activité normale avant. Débute 12 à 18 mois après la RTE. 😞
 - Risque augmenté si ATCD cardiovasculaires +++
- **Prostatectomie:**
 - Morbidité cardiovasculaire précoce /AG
 - Incontinence: 7 à 25 % 😞
 - Impuissance: 41 à 80 % 😞

Les alternatives

Traitements encore en évaluation ...

- **HIFU (Ablatherm) : traitement par ultrasons focalisés**
 - peu invasif, voie transrectale
 - adapté aux patients non candidats à la chirurgie
 - lésions de nécrose de coagulation
 - tumeur localisée ou récurrence après RTE
- **Cryothérapie**
 - diminution T ° prostate à - 40 °C → destruction cell K
 - Sondes per cutanées Hélium et gaz d 'Argon sous AG
 - TTT de sauvetage : rechute après RTE, patients âgés
- **Prostatectomie par voie laparoscopique :**
 - réduction morbidité péri opératoire et raccourcissement de la convalescence

Cancer de la prostate à risque intermédiaire

PSA de 11 à 20 ng/ml ou gleason 7 ou stade t2b

- Groupe très hétérogène / pas de consensus clair
- Prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire
- Radiothérapie externe conformationnelle avec escalade de dose (dose minimale de 74 gray)
- Radiothérapie + hormonothérapie courte (6 mois) par analogue de LH-RH

Cancer de la prostate à haut risque

PSA > 20 ng/ml ou Gleason \geq 8 ou stade \geq T2c

- **Si faible risque métastatique** → 2 options:
 - PR élargie non conservatrice avec curage étendu
 - RTE externe haute dose > 76 gy
- **Tumeur localement avancée** : RTE +HTE 3 ans
 - 70 gray minimum
 - RTE aires ganglionnaires optionnelle
- **Si envahissement des vésicules séminales , extension extra prostatique, exérèse non in sano** :
 - RTE adjuvante à la PR améliore la survie sans récurrence biologique et clinique à 5 ans
 - pas de bénéfice actuel sur la survie globale

Cancer de la prostate à haut risque

PSA > 20ng/ml ou Gleason \geq 8 ou stade \geq T2c

Hormonothérapie

- Pas de bénéfice HTE néoadjuvante avant PR
- si N+ après PR HTE adjuvante recommandée
- L 'HTE + RTE améliore la survie globale, spécifique ,sans progression clinique et biologique
 - HTE 3 ans
- Bénéfice en survie globale :
 - en adjuvant après PR si N+
 - associé à la RTE
- HTE isolée : option réservée aux patients dont l 'espérance de vie < 10 ans

Tumeurs localisées et Patients > 75 ans

Traitement à visée curateur

- Si espérance de vie > 10 ans
- Avec des critères pronostiques intermédiaires ou mauvais: Stade T2 , PSA > 10 ng/ml , Gleason > 6, TD PSA > 12 mois
- Présence de troubles urinaires obstructifs associés
- Options thérapeutiques:
 - RTE , curiethérapie , Ablatherm
 - PR mais attention à la continence
 - Il existe une augmentation nette des complications liées à la prostatectomie radicale après 75 ans
 - Trop de morbidités (chirurgie – anesthésie)
- Souhaits du patient +++

RTE et sujet âgés

- Efficacité et technique identique / patients plus jeunes
- Pas de différence / tolérance digestive
- La RTE peut aggraver les troubles urinaires et altérer la qualité de vie
- S'explique par la fréquente association à une HBP et / ou adénomes : volume ↑
- Risque urinaire aigu : irritation vésicale, cystite, risques infectieux → hydratation, alpha-bloquants
- Risque de rétention urinaire complète en cours de traitement
- Prévention par résection trans urétrale avant RTE puis RTE 2 à 3 mois après
- Curiethérapie souvent peu proposée : AG, volume prostatique, signes fonctionnels urinaires

La rechute après traitement local

définitions

- **La rechute après Radiothérapie externe ou curiethérapie**
- \uparrow PSA > nadir + 2 ng/ml
- **La rechute après prostatectomie radicale**
- PSA détectable après PR ou réapparition
- PSA indétectable en 4 à 6 semaines (demie vie de 3.1 j)
- valeur seuil PSA : 0.2 ng/ml guidelines EAU

La rechute après traitement local

	<i>Probabilité de rechute locale</i>	<i>Probabilité de rechute à distance</i>
Chirurgie	élévation tardive > 2 ans	élévation précoce < 1 an
	TD PSA > 12 mois	TD PSA < 12 mois
	PSAV < 0.75 /an	PSAV > 0.75 /an
	Vs -	Vs +
	N -	N +
	pT3a ou R1	pT3b ou pN+
	pas de grade 4 majoritaire	grade 4 ou 5 majoritaire
Radiothérapie	TD PSA > 12 mois	TD PSA < 12 mois

Radiothérapie de rattrapage après PR

- Risque de rechute biologique à 5 ans : 30%
- **Si récurrence locale:**
 - La RTE rattrape 50 à 70 % des patients
 - avec 60 à 70 % en RC et en vie à 5 ans
 - dose minimale efficace 60 à 77 gy (ASTRO 1999)
 - > 70 GY complications urinaires et digestives ↑
 - Débuter la RTE avant PSA $\geq 1,5$ ng/ml
- **Si récurrence systémique** : HTE précoce

La récurrence locale après RTE / Curiothérapie

- Chirurgie de rattrapage : uniquement pour équipe experte !
- Seul traitement en intention de guérir
- 30 à 43 % de survie sans progression biologique à 10 ans
- Survie spécifique: 70 %
- Survie globale 50%

- Critères éligibilité stricts
- Espérance de vie > 10 ans

- Continence et miction normale exigées

Histoire naturelle de la phase avancée

- Deux périodes successives :
- **La période hormonosensible** \approx 18 mois à 2 ans
- **La période hormonorésistante** :
 - *Médiane de survie \approx 1 an*
 - *Signes cliniques \approx 6 mois après \uparrow PSA*
 - *Testostéronémie = valeur de castration*
 - *3 \uparrow PSA à 2 semaines d'intervalle*
 - *2 \uparrow de 50 % du nadir PSA*
 - *\uparrow PSA après manipulations hormonales*
 - *Progression des lésions osseuses ou autre métastase*

Hormonorésistance

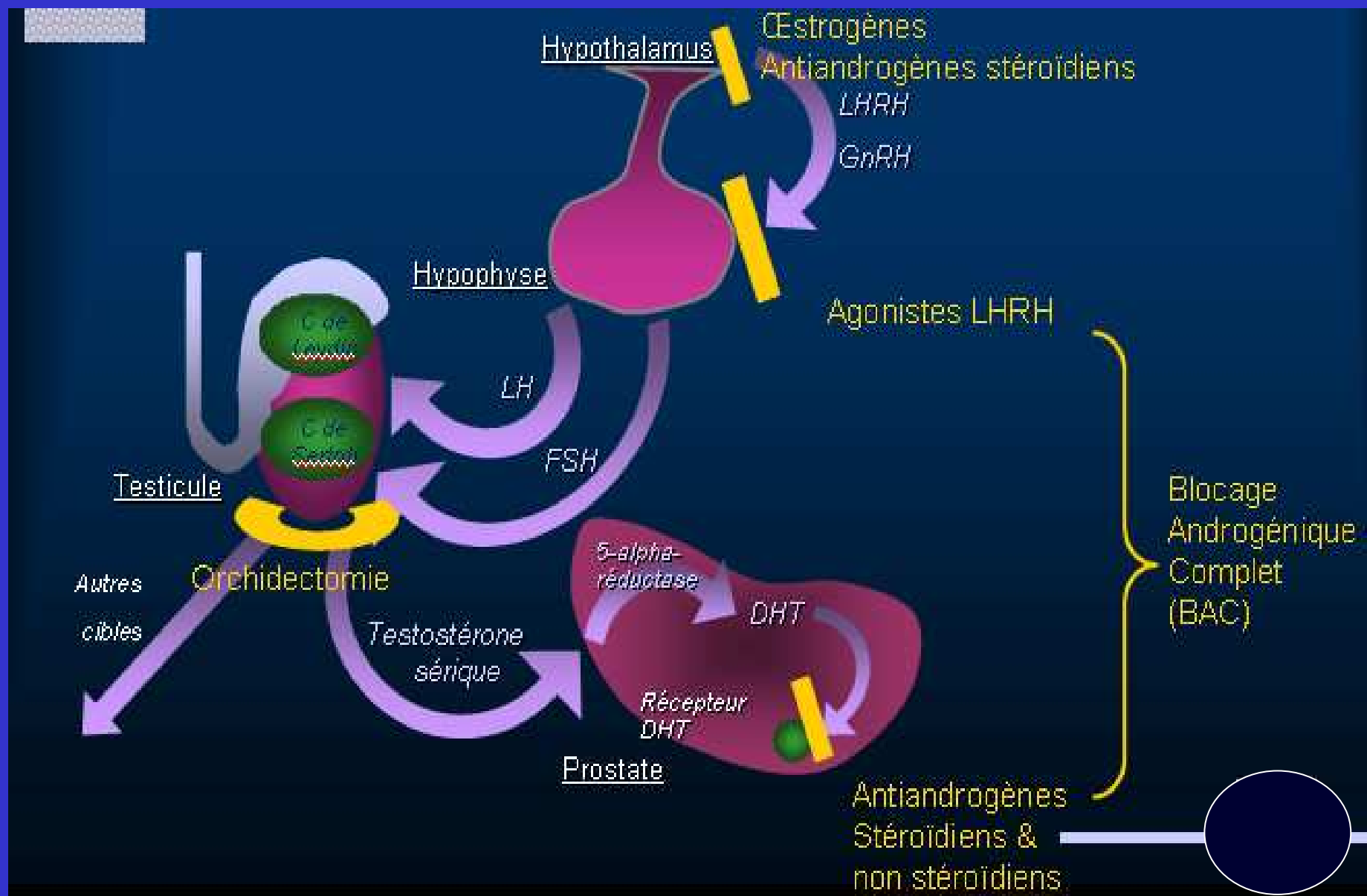
- Le récepteur des androgènes (RA) : pierre angulaire de la croissance tumorale à cibler +++
- L'augmentation du RA est un facteur de progression tumorale
- Synthèse extratesticulaire de testostérone : importante source de stimulation androgénique
- Plusieurs mécanismes théoriques complexes:
 - Altération du RA (mutation, amplification)
 - Maintien d'une signalisation active par le RA médiée par des Oncogènes entraînant une activation du RA sans intervention du ligand +++
 - By pass de RA par des voies alternes

La rechute systémique

Les traitements médicaux

- **Cancer Hormonosensible**
 - Castration chirurgicale
 - Castration chimique
 - Blocage androgénique complet
 - Anti androgènes stéroïdiens
 - Le traitement hormonal intermittent
 - Le traitement immédiat versus différé
- **Cancer Hormonorésistant**
 - Manipulations hormonales
 - Chimiothérapies
 - Estramustine
 - Biphosphonates
 - Les anti Rank/RANK ligand
 - Radiothérapie métabolique
 - Nouvelles voies thérapeutiques ciblées

Hormonothérapie: mécanismes d'action



Cancer hormonosensible

Castration chirurgicale ou chimique

- Pulpectomie : résout les problèmes d'observance mais mal acceptée
- Analogues de la LHRH : effet réversible , mieux accepté
- ↑ initiale de la testostéronémie (flare up) prévenue par ajout d'un anti androgène
- ↓ libido, dysfonction érectile, bouffées de chaleur, gynécomastie, ostéoporose, sarcopénie, anémie, dépression, syndrome métabolique

Cancer hormonosensible

Le blocage androgénique complet

- Castration + anti androgène
- Suppression sécrétion androgène testiculaire + surrénalienne
- Anti androgènes purs : flutamide, nilutamide, bicalutamide
- Anti androgènes stéroïdiens : acetate de cyproterone
- Pas d'avantage évident sur la survie
- Amélioration plus rapide des symptômes

Cancer hormonosensible

Les anti androgènes

- **AA Stéroïdiens :**
 - Action centrale hypothalamo-hypophysaire
 - Action périphérique par compétition
 - Dysfonction érectile et baisse libido 90 % des cas
 - Pas de bouffées de chaleur ni gynécomastie
 - ↑risque thromboembolique
- **AA purs :**
 - Meilleur profil de tolérance / castration ,
 - Parfois proposé pour conserver la sexualité
 - Mais efficacité moindre

Cancer hormonosensible

Le traitement hormonal intermittent

- Rationnel :
 - Retard à la sélection de clones tumoraux hormonorésistants
 - ↓ effets secondaires de la castration
- Pause après 6 mois minimum de traitement
- Réintroduction à une valeur seuil de PSA (<10ng/l)
- Impact sur la survie non connu

Cancer hormonosensible

Le traitement immédiat versus différé

- Chez les patients asymptomatiques
- Si lourdes comorbidités ou patients fragiles
- Suivi régulier +++
- Pas d 'impact sur la survie
- ↑ risque de complications urologiques, neurologiques parfois graves

Cancer hormonorésistant

Ajout d'un anti androgène à une castration seule

- Réponse dans 23 à 54 % des cas
- Durée limitée à quelques mois
- Résultats équivalents avec œstrogènes, corticoïdes

Cancer hormonorésistant

Retrait des anti androgènes

- Uniquement en cas de BAC initial
- Rationnel : apparition dans l'évolution de la maladie d'une mutation / amplification du gène du récepteur aux androgènes à l'origine d'un effet paradoxal activateur des anti androgènes
- ↓ PSA 15 à 30 % des cas en 4 à 8 semaines
- Parfois amélioration clinique
- Durée courte : 3 à 5 mois

Cancer hormonorésistant

Anti androgène de seconde ligne

- Bicalutamide en relais du flutamide
- Réponse possible de courte durée

Cancer hormonorésistant

Hormonothérapie de seconde ligne

- Nécessité de poursuivre la castration
- **Oestrogènes** : action antagoniste des androgènes
 - *Distilbene 1 mg*
 - *↓ PSA 43 % des cas*
 - *Risque thromboembolique +++*
- **Inhibiteurs des androgènes surrenaliens (10 %)** :
 - *Kétoconazole (Nizoral) 1200mg : ↓ PSA 62% pendant 3 mois mais toxicité digestive*
 - *Corticoïdes seuls : amélioration biologique et clinique >20% des cas*

Cancer hormonorésistant

Estramustine (Estracyt)

- Dérivé de l'œstradiol conjugué à une moutarde azotée
- Effets secondaires digestifs, cardiovasculaires et prothrombotiques
- Efficacité limitée en monothérapie
- Action synergique antitumorale avec les inhibiteurs de la polymérisation des microtubules
- ↑ survie / chimio seule (docetaxel)

Nouveaux traitements hormonaux en développement

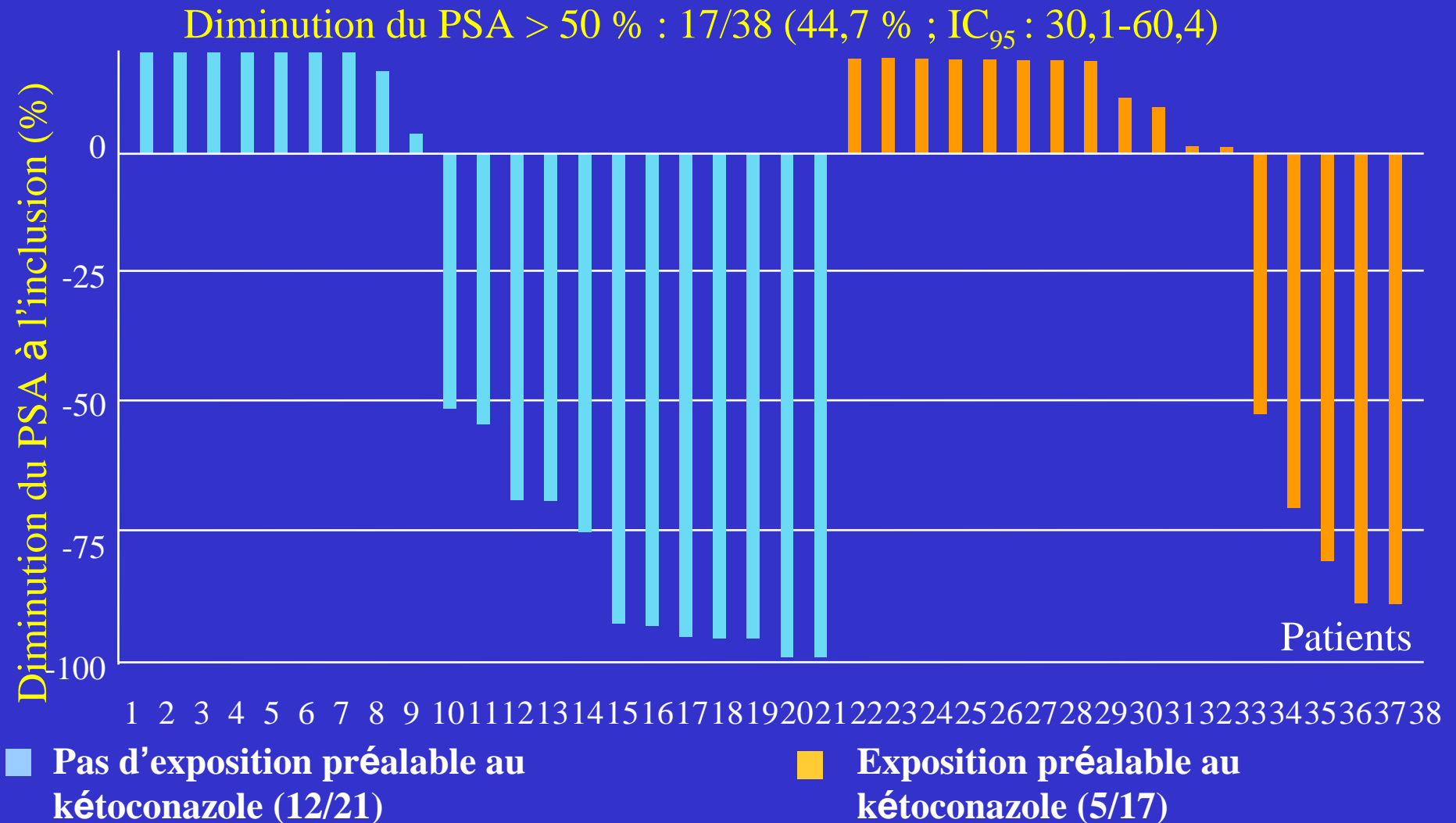
- Suppression des androgènes périphériques
 - Acétate d'abiraterone
- Blocage de l'activation du récepteur de l'androgène (RA)
 - Nouveaux anti androgène non stéroïdiens :
 - RD 162 et MDV 3100

Cancer hormonorésistant

L'acétate d'abiraterone

- Inhibiteur réversible de CYP17 (enz cruciale synthèse des Estrogène et androgène)
- Inhibition production testostérone au niveau testiculaire, surrénalien et prostatique
- Respecte la voie des glucocorticoïdes
- Pas d'insuffisance surrénalienne
- Effet potentialisé par les corticoïdes
- **Phase I** : efficacité pour 50 % des cancers hormonorésistants
- **2 Phases II** : Réponse biologique de 50%
 - avant et après taxotere
 - Efficacité pour les patients multitraités
- **Phase III d'enregistrement en cours** > 1000 patients
 - après docetaxel, abiraterone + prednisone vs prednisone

Abiraterone, cancer multitraité : réponse biologique, phase II (Danila, ASCO 08)



ASCO 2008 - D'après D.C. Danila et al., abstract 5019 actualisé

Nouveaux anti androgènes non stéroïdiens sans effet agoniste : RD 162 et MDV3100

- Fixation au RA avec une affinité plus importante que le bicalutamide
- Actifs en cas d 'expression augmentée des RA
- per os
- **Phase I / II hormonoréfractaires** : 43 % baisse PSA
 - (13 des 30 patients)
- Efficacité avant (62 %) et après (51 %) docetaxel
 - *Scher, Asco 2009*

Cancer hormonorésistant

La chimiothérapie

Un peu d'histoire...

- **Avant 1996 :**
 - *Estramustine (alkylant, agit initialement comme une chimiothérapie, puis ses produits de dégradation sont transformés en oestrogènes) : AMM en 1981*
 - *Et rien d'autre ... jusqu'à 1996*
- 1ère date clé : 1996 : mitoxantrone : la chimiothérapie permet d'améliorer la qualité de vie
- 2ème date clé : 2004 : docetaxel : la chimiothérapie permet d'améliorer la survie (3 mois...)

1996

- **Tannock, JCO 96 :**

- Supériorité de l'association mitoxantrone + cortisone sur la cortisone seule
- Amélioration de la qualité de vie
- Réduction de la douleur et des besoins en antalgiques (29% vs 12%, 43 s vs 18 s)
- Baisse du PSA (30%)
- Pas d'effet sur la survie : médiane de survie 10 - 12 mois
- AMM : 1996
- La mitoxantrone était proposée aux malades fatigués ou algiques
- Pas d'indication chez les malades asymptomatiques

2004 : l'ère du Docetaxel

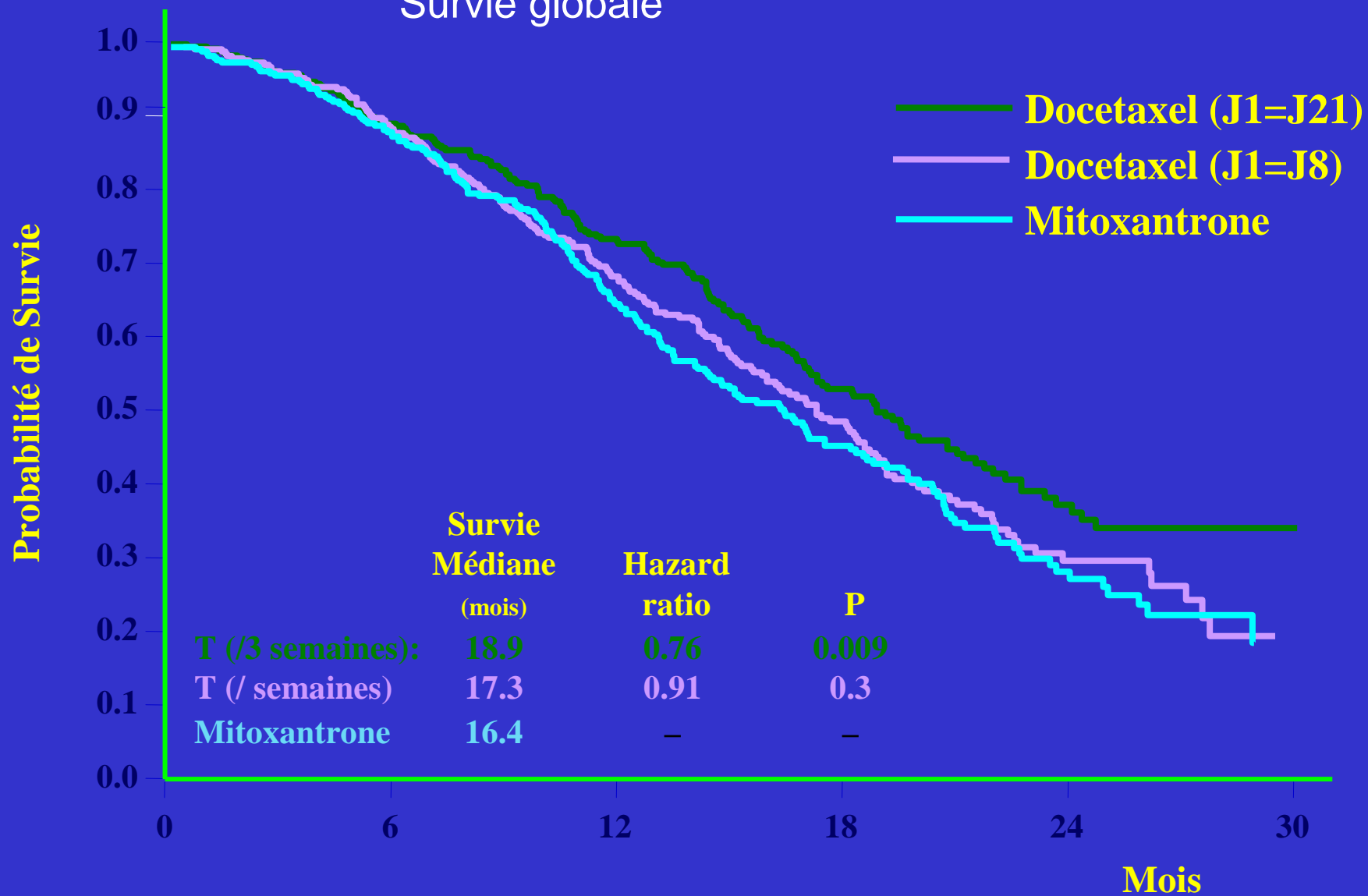
- Essais phase II prometteurs 1999-2003 (41 à 68% de baisse PSA > 50%, bénéfice clinique : 50% des malades, réponse tumorale 28 à 40%, survie : 9 à 27 mois)
- **SWOG 9916, Petrylak, NEJM 10.04 :**
 - *mitoxantrone 12 mg/m² + prednisone, J21, 12 cycles*
 - *docetaxel 60 mg/m² + estramustine 5 jours + dexaméthasone, J21, 12 cycles*
- **TAX 327, De Wit (Tannock), NEJM 10.04 :**
 - *docetaxel 75 mg/m², J21 ou 30 mg/m², J8, 10 cycles*
 - *mitoxantrone 12 mg/m² + prednisone, J21, 10 cycles*

Chimiothérapie par docetaxel

	<i>Survie médiane (mois)</i>	<i>TTP</i>	<i>Baisse PSA (%)</i>	<i>Réduction douleur (%)</i>	<i>Augmentation QOL (%)</i>	<i>Réduction risque de DC</i>	<i>Réponse (%)</i>
Tannock 96 <i>MITOX + CT</i> <i>vs CT</i>	10		30	29 12	62.5		
SWOG 9916 <i>DOC + Estram</i> <i>vs MITOX + CT</i>	17.5 15.6	6.3 3.2	50 27			20	17 11
TAX 327 <i>DOC 3 sem + CT</i> <i>vs DOC hebdo + CT</i> <i>vs MITOX + CT</i>	18.9 17.4 16.5		45 48 32	35 31 22	22 23 13		12 8 7

TAX 327

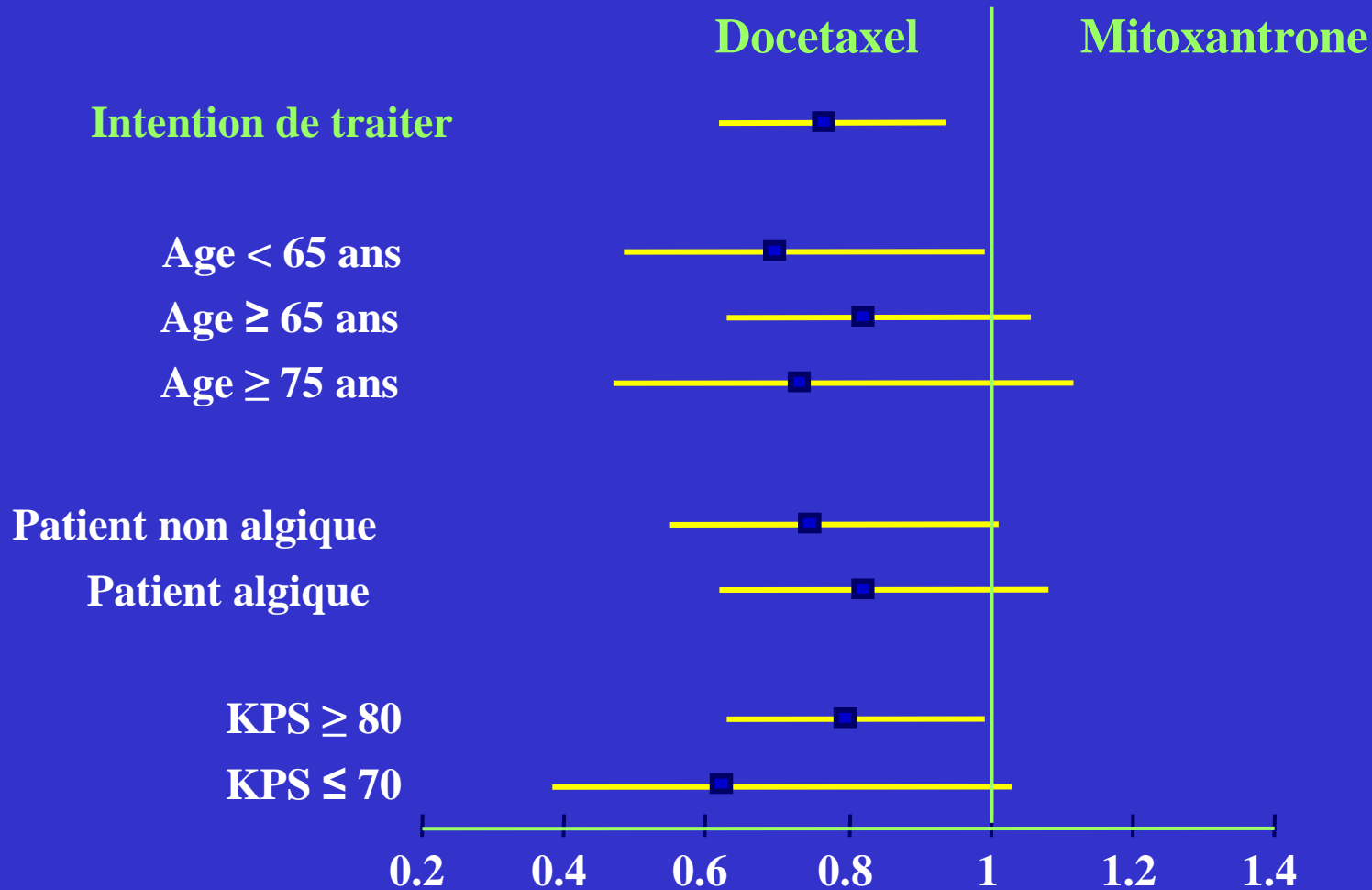
Survie globale



Survie par sous groupe

Docetaxel (J21) vs Mitoxantrone

Hazard ratio en faveur de:



Qualité de vie

Score > 16 points FACT-P comparé au bilan initial

	Docetaxel (J1 = J21)	Mitoxantrone (J1 = J21)	Docetaxel (J1=J8)
Patients évaluables	278	267	270
Réponse (%) (95% C.I)	22 (17-27)	13 (9-18)	23 (18-28)
Valeur -p*	0.009		0.005

**Comparé à la mitoxantrone*

Toxicités hématologique

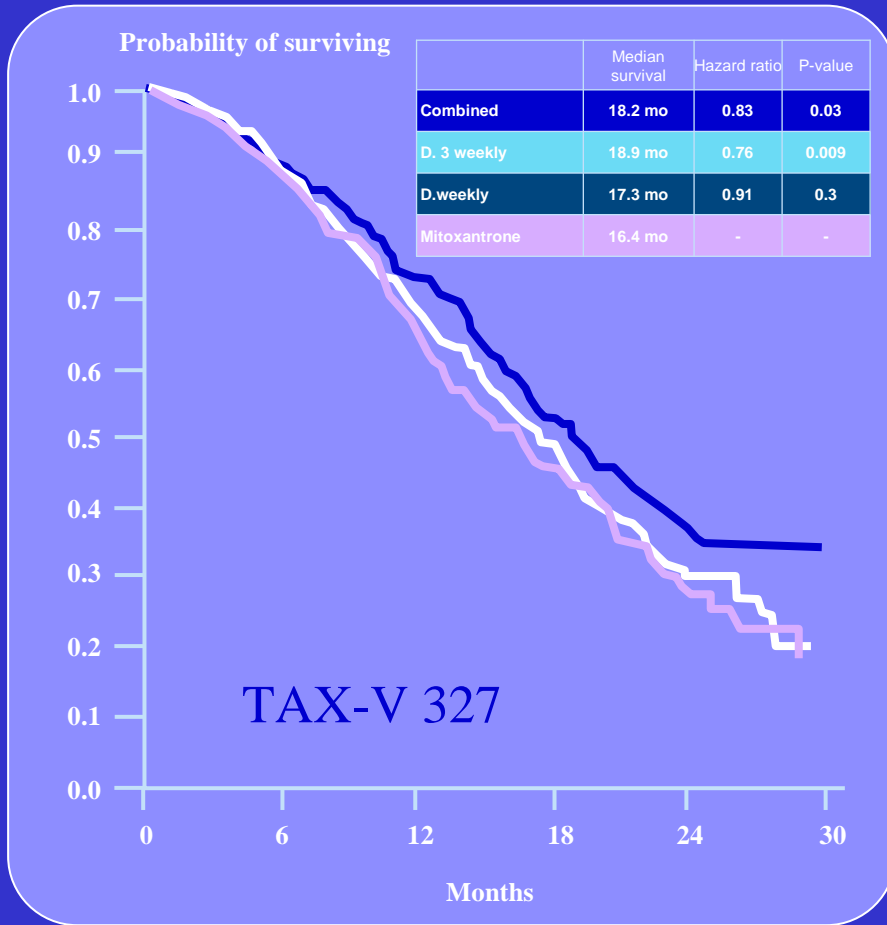
Toxicité Hématologique Grade 3-4 (%)

	Docetaxel 3 semaines	Docetaxel hebdomadaire	Mitoxantrone
Traités	332	330	335
Anémie	5	5	2
Neutropénie	32,0	1,5	22
Neutropenie infection	3.0	0.0	0.9
Neutropénie fébrile	2.7	0.0	1.8
Décès septique	0.0	0.3	0.3

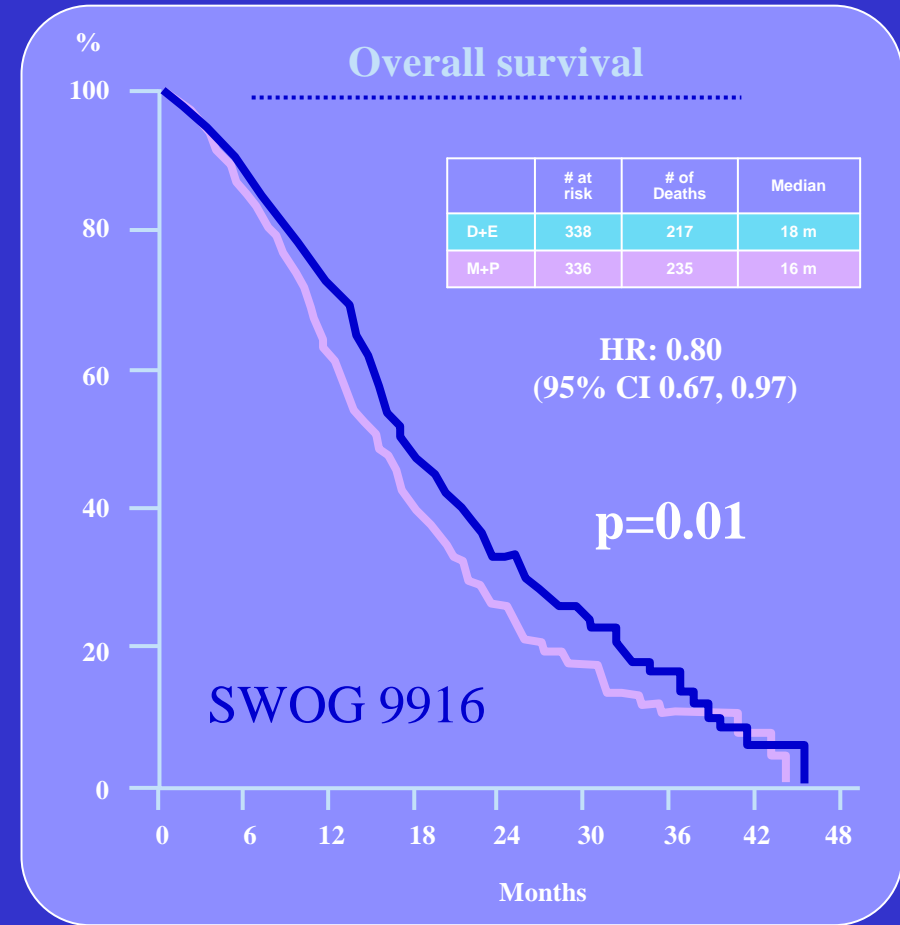
M.A.Eisenberger , N Engl J Med 2004, 351:1502-12

Survie : TAX-V 327 et SWOG 9916

Docetaxel +/- Estramustine vs Mitoxantrone



Eisenberger et al, N Engl J Med, 2004



Petrylak et al, N Engl J Med, 2004

TAX-V 327 et SWOG 9916

- Pas de comparaison directe, mais efficacité comparable
- Schéma Petrylak plus toxique (toxicité gastro-intestinale et cardiovasculaire dues à l'estrामustine) que le schéma Tannock : schéma mort-né (à tort ?)
- Gold standard : Docetaxel + Prednisone
- Peut être proposé à tout malade métastatique hormono-résistant
- AMM France : novembre 2004

En 2010, quand introduire le Docetaxel ?

- **AMM actuelle : CaP métastatique en situation d'hormonorésistance**
 - *Indiscutable : malade douloureux ou fatigué ou avec maladie mesurable*
 - *« trous » thérapeutiques :*
 - Malade métastatique asymptomatique
 - Élévation isolée du PSA
- **En résumé :**
 - *Pas trop tôt : toxicité > bénéfice*
 - *Mais surtout pas trop tard : perte d'efficacité*

Nouvelles modalités du Docetaxel

- **Docetaxel intermittent** : étude Ascent (ASCO 07)
 - *Traitement court (4 - 5 cycles) puis suspension et reprise en cas de reprise évolutive*
 - *Interêt : limiter la toxicité*
 - *Limite : maladie très avancée ou lentement répondeuse*
- **Reprise du docetaxel** : étude Triade (ASCO)
 - *Nouvelle efficacité (42.3 à 81.8% de RO sur PSA) après un premier traitement*

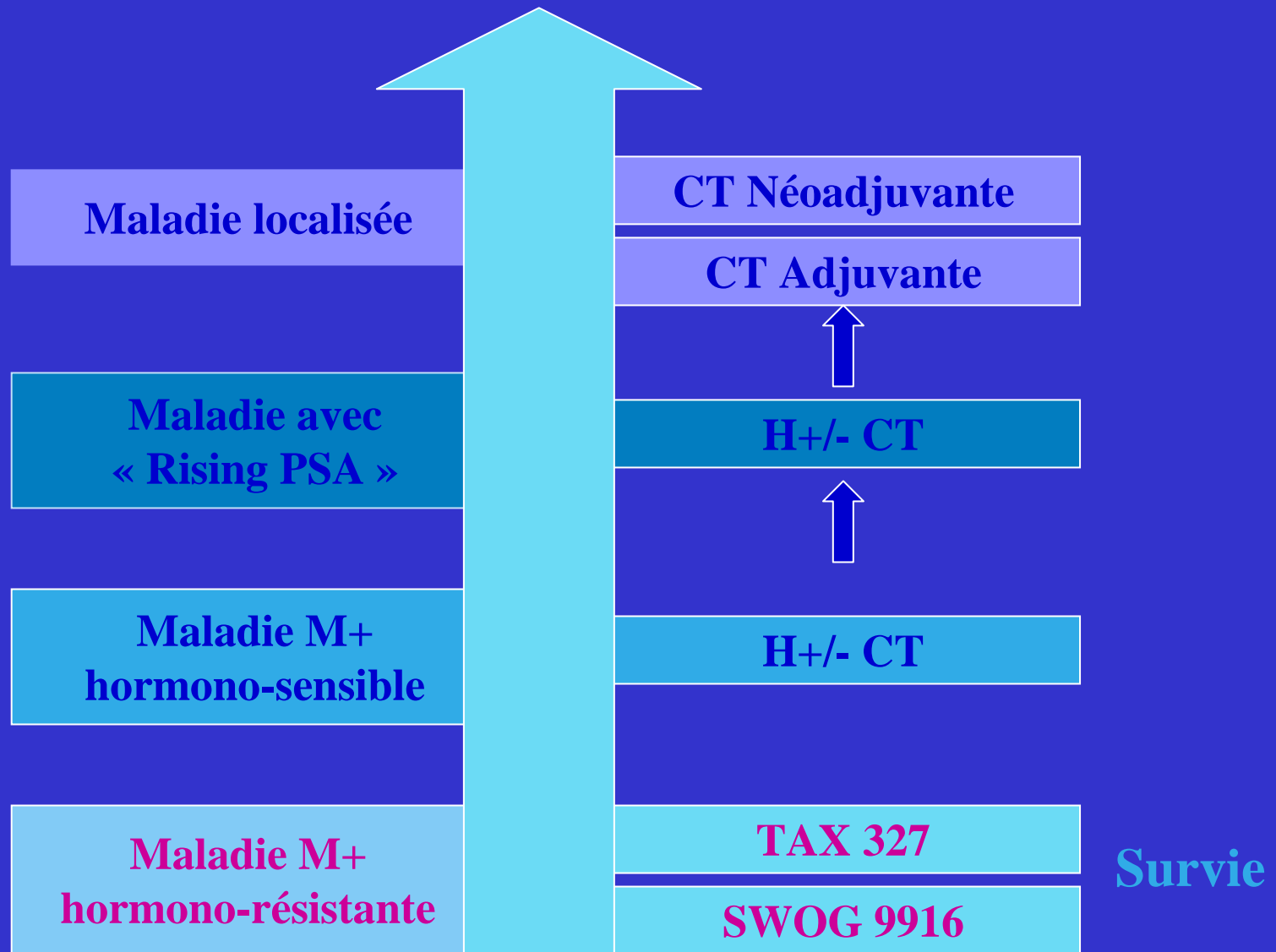
Docetaxel / Patients âgés

- Toxicité hématologique moins fréquente dans le bras hebdo / 3 semaines
- TAX 327: incidence des neutropénies grade 3-4:
 - 32 % *docetaxel / 3semaines*
 - 22% *mitoxantrone*
 - 1,5% *docetaxel hebdo*
- Bénéfice en survie dans tous les sous groupes d 'âge
- Pas de différence pharmacocinétique avant et après 65 ans
- Plus de neutropénies chez les plus âgés --> GCSF +++

Chimiothérapie par docetaxel après 75 ans

- Étude française multicentrique
- 175 patients, âge médian 78 ans
- Faisabilité et tolérance acceptable
- Schéma 3 semaine versus hebdo
- Taux de réponse biologique identique (71 % et 68 %)
- Médiane SSP 7.4 mois
- Médiane SG 15 mois
- Toxicité 3-4: 46 %, corrélée au PS et présence de métastases viscérales

Perspectives de développement



Après le Docetaxel ?

- Pas de traitement standard en 2ème ligne
- Mitoxantrone
- Chimiothérapies orales:
 - navelbine, étoposide , endoxan
- Essai GETUG P 02 :
 - mitoxantrone vs etoposide vs vinorelbine

Nouveaux cytotoxiques

- **Cabazitel** :
- Nouveau taxoïde , puissant stabilisateur des microtubules
- Action possible après résistance au taxotere
- Phase III en 2 ligne :
 - cabazitel + prednisone vs mitoxantrone + prednisone
 - 750 patients inclus
 - résultats 2010
- **Famille des epothilones** mais neurotoxique +++
 - patupilone : phase II après échec taxotere , 45 % de Réponse Bio et amélioration symptômes
 - Ixabépilone: phase II après échec taxotere , 35 % de réponse biologique , 69% avec estramustine

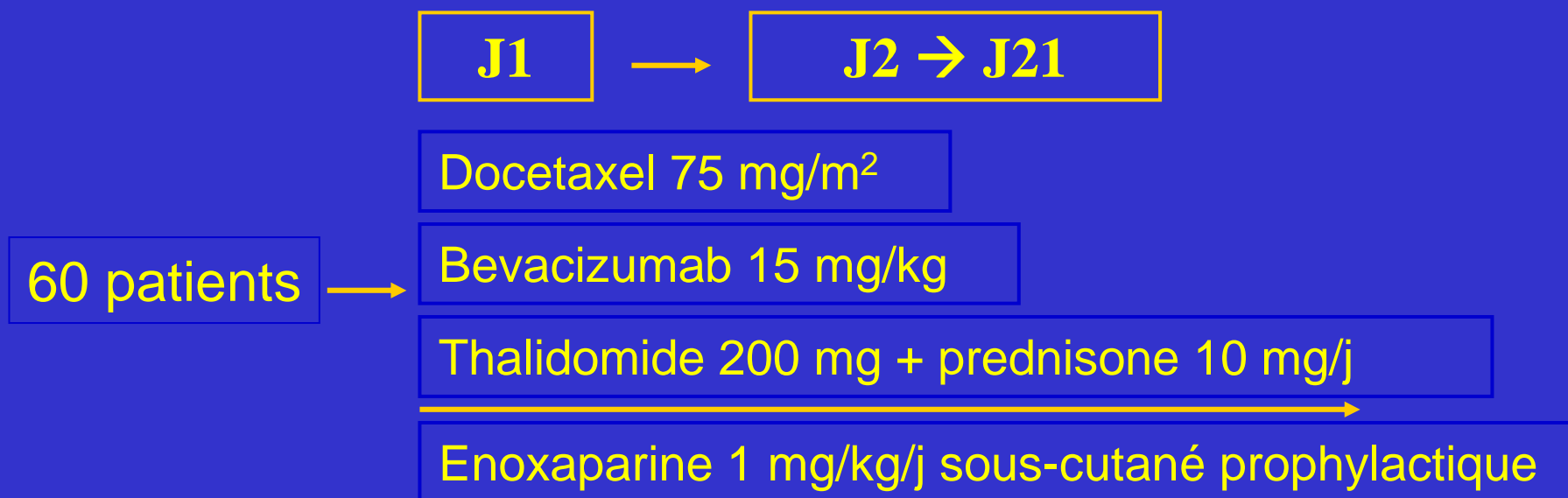
Thérapies ciblées

- 90% des cellules prostatiques expriment EGF, ou VEGF, erbB1 ou TGF....
- Monothérapies très décevantes sur PSA : 0 à 11% de baisse > 50%
- sunitinib, sorafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, trastuzumab
- Associations thérapeutiques plus prometteuses
 - docetaxel + bevacizumab +++,
 - docetaxel-calcitriol

Ciblage de l'angiogénèse

- Monothérapie : efficacité limitée
- docetaxel + estracyt + avastin phase II : 81 % Rep bio
- avastin + docetaxel après échec docetaxel seul : 55%
- phase III en cours (2010) avec avastin et VEGF Trap
- sunitinib + docetaxel+ prednisone: phase II, 56 %
- thalidomide = docetaxel : 50 %
- phase I avec docetaxel + lenalidomide 47 % à 50 %
- Synergie de toxicité hémato +++ risque de neutropénie fébrile

Étude de phase II : docetaxel, thalidomide et bevacizumab - Schéma de l'étude



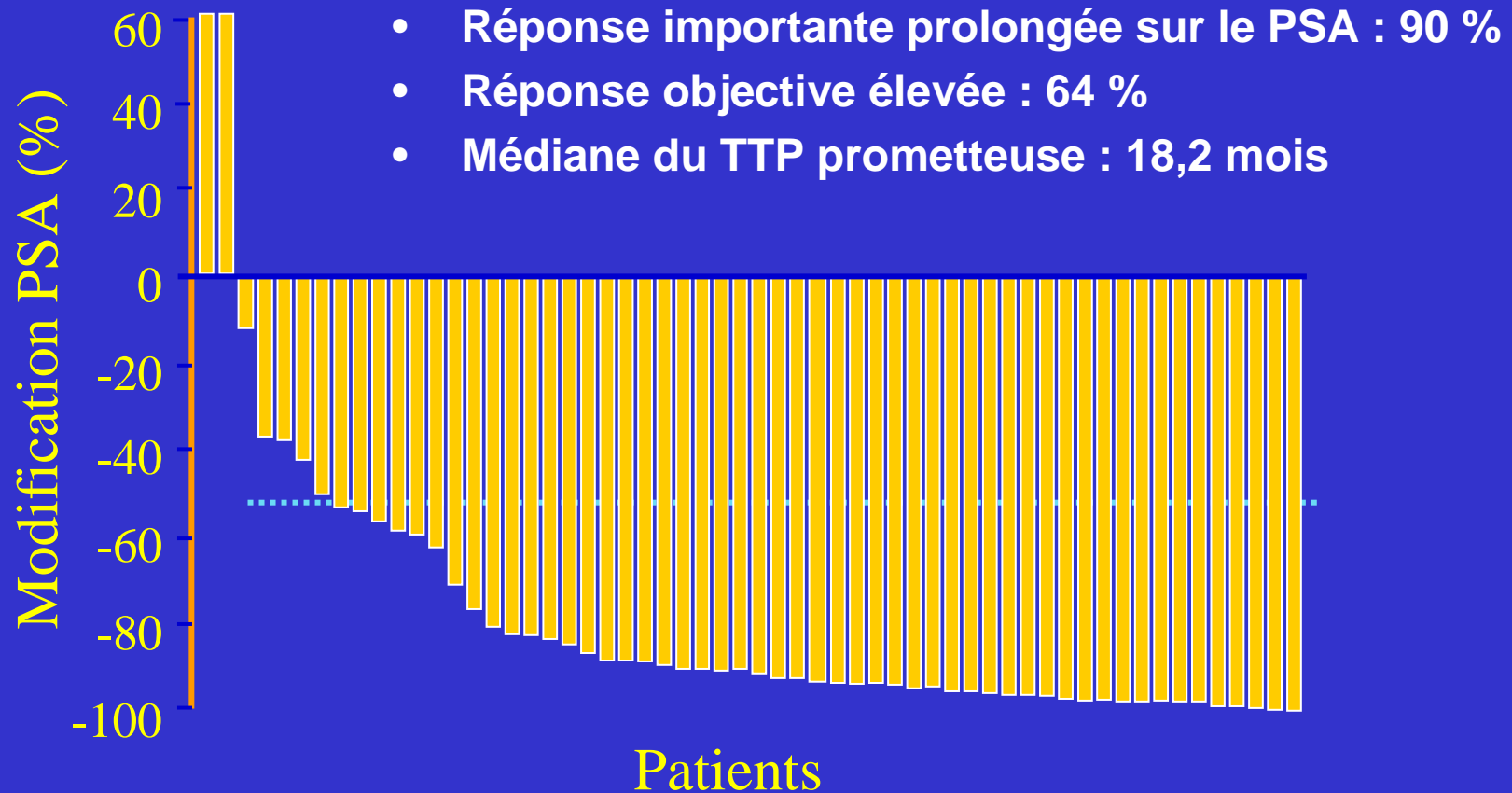
Critères de suivi

PSA/cycles ; études Rx à C0, C2 et puis tous les 3 cycles
Toxicité selon NCI-CTC version 3

Traitement

Jusqu'à progression

Étude de phase II : docetaxel, thalidomide et bevacizumab



Immunothérapie

- Cellules dendritiques pour déclencher une réponse immunitaire spécifique dirigée contre les AG tumoraux
 - phase I/II : réponse sur PSA de 25 à 50 %
 - phase III contre placebo : pas de différence de SSR mais SG meilleure
- Vaccins cellulaires entiers à base de lignées cellulaires tumorales allogéniques GVAX
 - phase I/II encourageantes
 - Phases III en cours
- Vaccins viraux pour déclencher une réponse immunitaire T spécifique : études de Phase I/ II en cours
- Immunothérapie non spécifique: par cytokines avec GMC SF

Les métastases osseuses

- Observées chez 65 à 75 % des patients en phase avancée
- Un évènement osseux / 3 à 4 mois
- Survie inversement corrélée à l'extension osseuse
- Complications grevées d'une morbidité +++
- Altération qualité de vie et pronostic vital
- Prise en charge précoce +++
- Voie de recherche +++

Traitement des métastases osseuses

Les biphosphonates

- Le pamidronate, le chlodronate IV et l'acide zolédronique : études randomisées de phase III contre Placebo
- Pamidronate et chlodronate : négatif
- Zolédronate (*Saad et al , Cochrane 2006*)
 - *Réduction complications osseuses*
 - *Réduction des événements osseux*
 - *Intérêt d'une mise en route précoce avant l'apparition des douleurs osseuses*
- Attention ! l'âge ↑ la néphrotoxicité du zoledronate

Traitement des métastases osseuses

Radiothérapie métabolique

- Localisations multiples et douleurs diffuses
- Radio isotopes : Strontium 89, Samarium 153
- Efficacité antalgique retardée démontrée avec 60 à 80 % de taux de réponse dont 33% de réponse complète
- Durée moyenne de RO 4 à 6 mois
- Myelotoxicité modérée
- Association à la chimiothérapie et aux biphosphonates en cours d'évaluation

Traitement des métastases osseuses

Anti-RANK/RANK ligand Denozumab

- Dénosumab :
AC humain monoclonal dirigé contre le ligand de RANK qui inhibe in vitro la résorption osseuse ostéoclastique et in fine la résorption osseuse
- **Phases II** : réduction des marqueurs de remodelage osseux
> zoledronate, événements osseux moins fréquents
- **Phase III internationale**
 - Comparant dénozumab au zolédronate
 - Patients avec métastases osseuses
 - 1870 patients inclus
 - Résultats en attentes en 2010

Traitement des métastases osseuses

Anti-RANK/RANK ligand Denozumab

- **Phase III internationale** contre placebo en double aveugle :
 - 1226 patients non métastatiques sous HTE
 - A 24 mois, différence de 6,7 % en faveur du denozumab
 - ↗ densité minérale osseuse
 - Réduction apparition évènements osseux
 - Réduction incidence des fractures
 - *Saad F; Asco 2009*

Cancer hormonorésistant

Les inhibiteurs du récepteur A de l'endothéline

Zibotentan

- Récepteur impliqué dans la progression du cancer prostatique
- Récepteur présent à la surface des cellules ostéoblastiques
- Son inhibition induit une diminution des marqueurs de formation osseuse
- Inhibiteur oral sélectif
- **Phase II** randomisée double aveugle contre placebo
 - amélioration de la survie globale (24 vs 17 mois)
- **3 Phases III en cours**
 - en situation non métastatique ou M+
 - premiers résultats en 2010

Conclusion

- Une étape important dans le dépistage de masse avec réduction du risque de mortalité probable
- Impact futur en terme de santé publique +++
- Comment éviter les « surdiagnostics » et les « surtraitements » pour les plus âgés ?
- Patient âgé : REFLECHIR AVANT D 'AGIR !!!
- Véritable démarche oncogériatrique
- Challenge à venir : mesurer le potentiel évolutif tumoral pour proposer un traitement curatif AUSSI aux patients âgés si le risque de décès spécifique est important !



DU Oncogériatrie – Session 2009/2010

UPCOG - Université de Nantes

Retrouvez tous les cours sur notre site internet :

www.oncopl.com

⇒ partie professionnelle
⇒ rubrique oncogériatrie

Contact UPCOG

Mme CLOAREC au 02 40 84 76 14