




Disponible en ligne sur

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Cancer de la prostate localement avancé et hormonothérapie

Androgen deprivation therapy in locally advanced prostate cancer

D. Rossi^a, P. Beuzeboc^b, F. Staerman^c, M.-O. Timsit^d,
A. Benchikh El Fegoun^{e,f,*}

^aService d'urologie Hôpital Nord, Chemin des Bourrely, 13915 Marseille cedex 20, France

^bService d'oncologie médicale Institut Curie, 26, rue d'Ulm 75248 Paris cedex 05, France

^cService d'urologie - andrologie, Hôpital Robert Debré, Avenue du Général Koenig 51092 Reims cedex, France

^dService d'urologie, Hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^eService d'urologie, Hôpital Huriez, CHRU Lille, 1 place de Verdun 59037 Lille cedex, France

^fService d'urologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

MOTS CLÉS

Cancer de la prostate localement avancé ;
Hormonothérapie ;
Échappement hormonal

Résumé

En cas de récurrence biologique précoce après chirurgie les différents types d'hormonothérapie de 1^{re} ligne ont une efficacité similaire. Il existe un avantage en termes de mortalité spécifique et en termes de progression locale et métastatique à débiter l'hormonothérapie précocement après la récurrence biologique. L'association d'une radiothérapie adjuvante débutée précocement permettrait de réduire le taux de récurrence locale et métastatique dans les cancers localement avancés. En cas d'échappement hormonal, le syndrome de retrait des anti-androgènes doit être recherché de manière systématique avant de débiter une chimiothérapie ou toute autre thérapeutique. Des anti-androgènes de seconde génération (abiratérone et MDV 3100) seront disponibles prochainement, ils ont une action sur les voies d'échappement hormonal et les résultats des études de phase II sont prometteurs.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : alefgoun@hotmail.com (A. Benchikh El Fegoun)

KEYWORDS

Locally advanced prostate cancer;
Androgen deprivation therapy;
Castrate resistant prostate cancer

Summary

In case of biochemical recurrence after radical prostatectomy, hormonal treatments are equally efficient. Early hormonal treatment after biochemical recurrence reduces specific mortality, local and metastatic progression. In locally advanced prostate cancer, adjuvant radiation therapy after biochemical recurrence reduces local and metastatic recurrence. Withdrawal of the steroid hormone should be the first maneuver after primary hormonal therapy failure. Second generation anti-androgens (abiraterone and MDV 3100) should be released soon. These new hormonal agents are in clinical trials and show promising activity in patients with CRPC.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS

Cas clinique 1

Un patient de 56 ans, ayant comme principal antécédent une rectocolite hémorragique (RCH) évoluant par poussées, actuellement stabilisée, a subi une prostatectomie totale avec curage ilio obturateur et hypogastrique bilatéral pour cT3a N0 M0. Le taux de PSA initial était de 13,5 ng/ml, et le score de Gleason biopsique était 3+4=7. L'histologie définitive : pT3b, pN0, R1 (6mm), Score de Gleason 4+3=7

À 1 mois post opératoire, le PSA était à 0,8 ng/ml. Le patient présentait une symptomatologie fonctionnelle de RCH sous-jacente. La RCP a proposé une hormonothérapie adjuvante.

Discussion

Chez ce patient, quel type d'hormonothérapie doit-on proposer en premier lieu ? Y a-t-il une place pour un anti-androgène en monothérapie ?

En situation où le PSA n'est pas indétectable à 3 mois, il existe un risque de dissémination secondaire à la présence de micro métastases. Dans certains cas, cette élévation persistante du PSA peut s'expliquer par la persistance de tissu bénin résiduel. Cette hypothèse est retenue lorsque le PSA reste < 0,4 ng/ml pendant plus de 3 ans. Le risque de dissémination métastatique est corrélé au score de Gleason, à la présence de marges positives et à l'atteinte des vésicules séminales sur la pièce opératoire (Fig. 1) [1]. Concernant l'utilisation d'un anti-androgène en monothérapie, une étude a démontré un avantage en termes de survie sans récurrence mais pas de survie globale en faveur de l'anti-androgène. Un total de 352 patients pT3-4 N0 étaient randomisés entre un bras hormonothérapie adjuvante par flutamide ou surveillance après chirurgie. La survie sans récurrence à 10 ans était significativement supérieure dans le groupe flutamide ($p = 0,004$). Aucun avantage en termes de survie globale n'a été observé [2]. Dans une étude évaluant l'association du bicalutamide en adjuvant au traitement standard par surveillance active, radiothérapie ou chirurgie, le bicalutamide permettait de diminuer la mortalité globale et spécifique de manière significative en adjuvant à la surveillance active ou à la radiothérapie. Après chirurgie l'avantage semble moindre alors que les effets secondaires à types de mastodynies,

de gynecomasties et de troubles de l'érection sont significativement plus importants [3, 4]. Une méta-analyse dans les cancers de la prostate localement avancés a conclu en faveur du traitement précoce (avantage en termes de mortalité spécifique et en termes de progression locale et métastatique) à débiter l'hormonothérapie précocement après la récurrence biologique [5].

La radiothérapie a-t-elle une place ?

Certainement, d'après les résultats de l'étude SWOG 8794. Chez les patients dont le PSA n'est pas indosable en postopératoire, la radiothérapie adjuvante permet de réduire significativement le taux de récurrence locale et métastatique dans les cancers localement avancés : tableau 1 [6]. Il existerait un avantage à débiter la radiothérapie de manière précoce avec une augmentation de la survie sans récurrence biologique à 5 ans de 77 % contre 38 % lorsqu'elle est débiter de manière différée pour un PSA postopératoire < 0,2 ng/ml. Cet avantage était retrouvé lorsque le PSA postopératoire était entre 0,2 et 1 ng/ml, avec une survie sans récurrence biologique à 5 ans de 34 % contre 18 % pour la radiothérapie

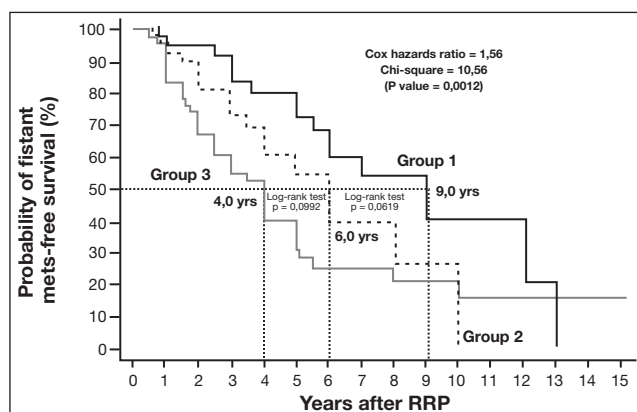


Figure 1. Probabilité de survie sans métastase après prostatectomie totale [1].

Groupe 1 : Gleason 6 ou 7 (3+4), VS-, N+/-

Groupe 2 : Gleason 7 (4+3)

Groupe 3 : Gleason ≥ 8 ou 7 (3+4) et N+

différée [6]. L'étude RTOG 96-01 évalue actuellement l'association d'une radiothérapie adjuvante de 65 Gy associée au bicalutamide 150 mg pendant 2 ans, chez les patients pT3N0 et pT2R1 ayant un PSA postopératoire entre 0,2 et 4 ng/ml [7]. Les résultats de cette étude sont très attendus, et devraient être présentés à l'ASCO 2010.

Cas clinique 2

Un homme de 70 ans ayant comme principaux antécédents un triple pontage coronarien et une BPCO sévère, ne présentait aucune symptomatologie urinaire. Son PSA en 2006 était à 62 ng/ml, et il était à 13 ng/ml en 2003 mais le patient avait décidé de ne pas donner suite à cette élévation. En 2006, le TR palpait une lésion T. L'ensemble des biopsies réalisées étaient alors positives, Gleason 4 + 3 = 7. Le bilan d'extension était négatif.

Discussion

Chez ce patient, quel type d'hormonothérapie doit-on proposer en premier lieu ? Est ce un analogue de la LHRH seul ou bien un blocage androgénique complet associant un agoniste de LHRH et un anti androgène ou bien un anti androgène non stéroïdien seul ou bien un autre traitement différent d'une hormonothérapie contrairement aux recommandations de la RCP ?

Tout d'abord chez ce patient de 70 ans avec des comorbidités importantes, il faut savoir quelle est son espérance de vie et si sa maladie est à un stade localement avancé ou micro-métastatique. Il est classé cT3N0M0, ce qui correspond au groupe à haut risque selon d'Amico. Il a un PSA > 50 ng/ml, il a donc plus de 30 % de risque d'être déjà métastatique [8]. Enfin, il a une vélocité du PSA > 16 ng/ml/an. S'il est considéré à un stade métastatique, on peut proposer un traitement par analogue seul : en effet le blocage androgénique complet a montré un avantage < 5 % en termes de survie à 5 ans contre l'analogue seul [9] [10]. On considère donc que ce faible avantage ne justifie pas la morbidité et le coût du BAC (Niveau de Preuve I). On peut proposer un traitement par BAC suivi de l'analogue en monothérapie, cependant le *Testosterone Flare* n'est une réalité qu'en cas de maladie métastatique avancée ou de masse tumorale importante [11]. Le traitement par BAC semble donc inutile à ce stade. Un traitement par anti-androgènes non stéroïdiens seuls est une option licite pour des patients jeunes, avec un faible volume tumoral (PSA < 100), peu de sites métastatiques et désireux de conserver leur sexualité (niveau de preuve II) [12]. Si par contre le patient est considéré à un stade non métastatique l'hormonothérapie seule en l'absence de traitement local est légitime si l'espérance de vie du patient en < 10 ans [13]. Les agonistes de la LHRH sont la référence en monothérapie mais les anti-androgènes sont discutés [14]. Enfin, on peut décider de ne pas suivre les recommandations de la RCP. Dans ce cas, plusieurs options sont possibles. Une radiohormonothérapie peut être envisagée avec probablement une hormonothérapie longue et une radiothérapie pelvienne avec une dose > 70 Gy si on considère que ce patient a une espérance de vie > 10 ans [15-17]. Une autre option serait

l'association bicalutamide et finasteride (niveau de preuve II) qui permet d'allonger la période d'hormonosensibilité jusqu'à 4 ans et de préserver la sexualité dans 55 à 85 % des cas [18] [19]. En l'absence de preuve métastatique on peut décider de différer le traitement jusqu'à la récurrence clinique ou enfin proposer un traitement intermittent (niveau de preuve IV-2) à condition de débiter un traitement initial d'au moins 6 à 12 mois [20]. Enfin une dernière option est le traitement par acétate de cyproterone (niveau de preuve IV-2) ou par pulpectomie qui a fait la preuve de son efficacité mais pas de sa supériorité [21].

Finalement le patient a été considéré comme porteur d'une maladie métastatique. Il a été prescrit un BAC de 2 mois puis analogue seul. Son PSA à 6 mois était à 0,8 ng/ml, puis à 0,9 ng/ml à 12 mois, 1,6 ng/ml à 18 mois, où l'on a réintroduit en plus de l'analogue du bicalutamide 50 mg. Le PSA est passé en 6 mois de 1,6 ng/ml à 0,6 ng/ml (juillet 2008). Le BAC a donc été poursuivi. En décembre 2008 le PSA était à 2,1 ng/ml puis à 4 ng/ml en mars 2009.

Dans cette situation d'échappement hormonal au blocage androgénique complet par analogue de la LHRH associé au bicalutamide 50 mg, faut-il arrêter le bicalutamide et espérer une diminution du PSA par le syndrome de retrait des anti-androgènes ou faut-il au contraire augmenter les doses de bicalutamide à 150 mg ?

Le choix le plus logique est la recherche d'un syndrome de retrait. Toutefois, l'augmentation des doses de bicalutamide reste aussi une option même si dans une étude sur 31 patients, 7 ont présenté une baisse de plus de 50 % du PSA pour une durée supérieure à 2 mois. Soit un taux de réponse modeste de 22,5 % (réponses essentiellement chez des patients traités par BAC avec flutamide) [22]. Tous les anti-androgènes de première génération (bicalutamide, flutamide...) ont montré des propriétés agonistes lorsque les cellules ont une expression de récepteur aux androgènes plus élevée. Cet agonisme partiel est bien illustré par le syndrome de retrait. Près d'un tiers des patients peut bénéficier d'un syndrome de retrait quel que soit l'anti-androgène, avec un bénéfice clinique de l'ordre en moyenne de 4 à 6 mois. La base physiologique de ce syndrome n'est pas complètement élucidée toutefois se recherche doit être une démarche systématique avant chimiothérapie ou essai de nouvelle thérapie [23]. Les anti-androgènes de seconde génération tels que l'abiratérone et le MDV 3100 ont une action sur les voies d'échappement hormonal. L'abiratérone agit au niveau de la voie de synthèse des androgènes, c'est un inhibiteur irréversible de la 17- α -hydroxylase et de la C17, 20-lyase. Le MDV3100 agit au niveau du récepteur aux androgènes. Il s'y fixe avec une affinité plus importante que le bicalutamide (environ 5-8 fois plus importante). A la différence du bicalutamide, le MDV3100 inhibe la translocation nucléaire du récepteur aux androgènes et sa fixation sur l'ADN et induit l'apoptose des cellules tumorales prostatiques. Le MDV3100 entraîne une diminution du PSA de plus de 50 % chez 62 % (40/65) des patients en échappement hormonal chimio-naïfs et chez 51 % (38/75) après chimiothérapie [24]. L'abiratérone obtient des résultats très significatifs, avec une diminution du PSA de plus de 50 % chez 73 % (24/33) des patients en échappement hormonal avant chimiothérapie et chez 51 % (24/47) après chimiothérapie [25]. Ces molécules entraînent peu d'effets secondaires selon les études de phase II, et sont

actuellement en cours d'étude de phase III. Elles seront disponibles prochainement et semblent très prometteuses.

Conflits d'intérêts

D. Rossi, M.-O. Timsit, A. Benchick El Fegoun : aucun conflit d'intérêts déclaré.

P. Beuzeboc : essais cliniques en qualité de co-investigateur (AstraZeneca, Amgen) ; activités de conseil (Amgen) ; invitations lors de conférences en qualité d'intervenant (sanofi-aventis, Novartis, AstraZeneca, Roche).

F. Staerman : essais cliniques en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (AstraZeneca).

Références

- [1] Rogers CG, Khan MA, Craig Miller M, Veltri RW, Partin AW. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2004;101:2549-56.
- [2] Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, Heckl W, Jellinghaus W, Riedmiller H, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:267-70;discussion 70.
- [3] McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97:247-54.
- [4] Nyman CR, Andersen JT, Lodding P, Sandin T, Varenhorst E. The patient's choice of androgen-deprivation therapy in locally advanced prostate cancer: bicalutamide, a gonadotrophin-releasing hormone analogue or orchidectomy. *BJU Int* 2005;96:1014-8.
- [5] Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2007;99:1383-9.
- [6] Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007;25:2225-9.
- [7] Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, Belka C. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer—a new standard? *Eur Urol* 2008;54:528-42.
- [8] Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51.
- [9] Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-76.
- [10] Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sartor O, Crawford ED, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001;57:727-32.
- [11] Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58:5-9.
- [12] Serretta V, Daricello G, Dispensa N, Allegro R, Pavone C, Pavone-Macaluso M. Long-term outcome of antiandrogen monotherapy in advanced prostate carcinoma: 12-year results of a phase II study. *BJU Int* 2003;92:545-49;discussion 9-50.
- [13] Kawakami J, Cowan JE, Elkin EP, Latini DM, DuChane J, Carroll PR. Androgen-deprivation therapy as primary treatment for localized prostate cancer: data from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE). *Cancer* 2006;106:1708-14.
- [14] Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Holtl W, Mottet N, et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus. *Int J Clin Pract* 2003;57:187-94.
- [15] Roach M, 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-11.
- [16] Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-6.
- [17] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
- [18] Kirby R, Robertson C, Turkes A, Griffiths K, Denis LJ, Boyle P, et al. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999;40:105-14.
- [19] Oh WK, Manola J, Bittmann L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, et al. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003;62:99-104.
- [20] Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol*. 2009;55:1269-77.
- [21] Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone-Macaluso M, Mattelaer J, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45:457-64.
- [22] Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998;159:149-53.
- [23] Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993;149:607-9.
- [24] Scher HI, Beer TM, Higano CS, Logothetis C, Anand A, Hirmand M, et al. Phase I-II study of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2009;27:abstract 151.
- [25] Reid AH, Attard G, Danila D, Ryan CJ, Thompson E, Kheoh T, et al. A multicenter phase II study of abiraterone acetate (AA) in docetaxel pretreated castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2009;27:abstract 5047.