



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



LETTRE À LA RÉDACTION

Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-naïf – actualisation 2017



French CCAFU guidelines on prostate cancer: hormono-naive metastatic prostate cancer – update 2017

Mots clés Cancer de la prostate (MeSH) ; Traitement ; Recommandations

Keywords Prostate cancer (MeSH); Treatment; Guidelines

Plusieurs essais randomisés concernant le cancer de prostate métastatiques hormono-naïfs ont été publiés depuis la dernière mise à jour des recommandations de l'AFU sur le cancer de prostate en 2016. Ces essais amènent à modifier nos pratiques et justifient cette actualisation, en attendant la publication des futures recommandations fin 2018.

Cancers de prostate hormono-naïfs : les nouveaux moyens thérapeutiques

Les hormonothérapies de nouvelle génération ont entraîné une modification importante des pratiques en montrant un bénéfice significatif en survie globale, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie avec habituellement une bonne tolérance clinique et biologique. Dans tous les cas, le maintien de la suppression androgénique est nécessaire.

L'acétate d'abiratéronne

L'acétate d'abiratéronne agit comme un inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant CYP 17 de façon irréversible. Les effets secondaires principaux sont sur le plan clinique une HTA et la survenue d'OMI, et sur le plan biologique, la survenue d'une cytolyse et d'une hypokaliémie. La prescription d'une corticothérapie peut être émaillée de complications spécifiques.

L'étude de phase III LATITUDE [1] a randomisé 1199 patients présentant un cancer de prostate nouvellement diagnostiqué dans les 3 mois, à haut risque, d'emblée métastatique, hormono-naïf, entre un traitement standard de suppression androgénique associé à un placebo ($n = 602$) à la même suppression androgénique associée à de l'acétate d'abiratéronne (1000 mg/jour) et de la prednisone (5 mg/jour) ($n = 597$). Les métastases étaient diagnostiquées par une scintigraphie osseuse au technétium, un scanner ou une IRM.

Ces patients à haut risque étaient définis par au moins 2 des 3 critères suivants : un score de Gleason ≥ 8 , la présence de ≥ 3 lésions sur la scintigraphie osseuse, la présence de lésion (s) mesurable (s) viscérale (s). Les patients étaient stratifiés en fonction de la présence ou non de métastase viscérale, du statut de performance (PS 0,1 vs 2).

Ces résultats correspondent à la première analyse intermédiaire. Les deux bras de traitement étaient parfaitement équilibrés pour tous les facteurs analysés. À noter que respectivement 97 % et 98 % des patients des 2 bras présentaient un score de Gleason ≥ 8 . Avec un suivi médian de 30,4 mois, les données montrent une amélioration de 38 % du risque de décès, premier critère de jugement principal, en faveur du bras abiratéronne, différence statistiquement très significative (HR = 0,62, IC 95 % : 0,51–0,76, $p < 0,0001$). Ce bénéfice en survie globale est retrouvé dans tous les sous-groupes analysés.

Le deuxième critère principal de jugement, la survie sans progression radiographique est aussi améliorée de façon significative avec une réduction du risque de 53 % (HR = 0,47, IC 95 % : 0,39–0,55, $p < 0,0001$). Les médianes étaient respectivement de 14,8 mois dans le bras standard vs 33 mois dans le bras abiratéronne.

Tous les critères secondaires sont améliorés de façon significative : temps jusqu'à progression du PSA (33,2 mois vs 7,4 mois), progression des symptômes douloureux, temps jusqu'à un nouvel événement osseux, instauration d'une chimiothérapie ou d'un autre traitement spécifique. La tolérance a été marquée par des effets secondaires de grade 3 ou 4 classiques : hypertension artérielle (20 % vs 10,2 %), hypokaliémie (10,8 % vs 1,2 %), augmentation des ALAT (5,3 % vs 1 %), événements cardiaques (3,8 % vs 1 %) facilement gérables en pratique. Il n'a pas été noté de différences en termes d'hyperglycémie (4,2 % vs 3 %), d'infection (0,9 % vs 0,7 %) et de fatigue (2 % dans deux groupes).

Il est important de noter que tous les patients ont été inclus avant que l'essai CHARTED ne soit publié.

L'essai STAMPEDE [2] est une étude multistade, multi-étape. La comparaison des bras castration plus acétate d'abiratéronne vs castration renforcent les résultats de LATITUDE. Elle a randomisé 1917 patients (1/1) entre un traitement standard par castration ou un traitement combinant castration et acétate d'abiratéronne (1000 mg/j) plus prednisone (5 mg/j). La population incluse était très hétérogène comprenant à la fois des tumeurs métastatiques, des tumeurs N+ et des tumeurs localement avancées mais avec au moins deux des trois critères de gravité suivants (un stade T3/T4, un score de Gleason de 8 à 10, un taux de PSA ≥ 40 ng/mL) ou une récurrence après chirurgie

Tableau 1 Résultat de la suppression androgénique combinée à l'acétate d'abiraterone dans les cancers de prostate métastatiques hormono-naïfs.

Essai	LATITUDE [1]	STAMPEDE [2]
Population	n = 1199 M+ d'emblée : 100 % M+ viscérales : 17 %	n = 1917 NOM0 : 26 % N1M0 : 20 % M+ d'emblée : 49 % Traitement antérieur : 5 %
Objectif primaire SAnd. + abiraterone versus SAnd.	Survie globale HR : 0,62 (0,51–0,76) $p < 0,001$	Survie Globale HR : 0,63 (0,52–0,76) $p < 0,0001$ Pour M+ : 0,61 (0,49–0,75) $p > 0,0001$

SAnd : suppression androgénique.

Tableau 2 Résultats des trois essais randomisés évaluant la chimiothérapie associée à la suppression androgénique dans les cancers de prostate métastatiques hormono-naïfs.

Essai	GETUG 15 [4]	CHAARTED [3]	STAMPEDE [5]
Stade	M+ : 100 % (71 % de M+ d'emblée)	M+ : 100 % (72,8 % de M+ d'emblée)	M+ : 61 % (59 % de M+ d'emblée) N+ M0 : 15 % NO M0 : 24 %
Objectif primaire SAnd. + docetaxel versus SAnd. HR (IC 95 %)	Survie globale 0,9 (0,7–1,2) $p = 0,4$	Survie globale 0,6 (0,47–0,8) $p < 0,001$	Survie globale 0,76 (0,63–0,91) $p = 0,003$ pour M+ seuls : 0,73 (0,59–0,89) $p = 0,002$

SAnd : suppression androgénique.

radicale ou radiothérapie avec des facteurs de risque élevés (PSA > 4 ng/mL avec un temps de doublement inférieur à 6 mois, un taux de PSA > 20 ng/mL, une récurrence ganglionnaire ou métastatique, ou des patients ayant eu une suppression androgénique inférieure à un an avec un intervalle libre de plus d'un an). Au total, 52 % présentaient une maladie métastatique, (osseuse dans 47 % et 45 % des cas). Une radiothérapie locale était souhaitée pour les patients M0. De façon notable, trois quarts des patients présentaient un score de Gleason 8 à 10. Au total, 96 % et 93 % des patients étaient hormono-naïfs.

Le critère de jugement principal était la survie globale. Avec une médiane de suivi de 40 mois, il y a eu significativement moins de décès dans le bras abiraterone : 184 décès vs 262 (HR = 0,63, IC 95 % = 0,52–0,76, $p < 0,001$). Le *hazard ratio* était de 0,61 chez les patients métastatiques.

Le critère primaire intermédiaire était la survie sans échec (définie par une progression radiologique, clinique, biologique ou le décès). Il y a eu significativement moins d'échecs dans le bras abiraterone : 248 vs 535 événements (HR = 0,29 ; IC 95 %, 0,25–0,34 ; $p < 0,001$). Le *hazard ratio* était de 0,31 chez les patients métastatiques.

Sur le plan de la tolérance, le taux d'hypertension artérielle de grade 3–5 était de 5 % et 1 %, le taux d'hypokaliémie de 1 % et 0,003 %, le taux d'œdèmes de

1 % et 0 %, le taux d'élévation des transaminases de 7 % et 1 %.

Chimiothérapie par docetaxel

Le cancer de la prostate métastatique est une maladie très hétérogène pour laquelle plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés ; dans les essais cliniques, ce sont le nombre et la localisation des métastases osseuses et la présence de métastases viscérales qui sont le plus souvent utilisés pour stratifier les patients [3]. Trois études ont été récemment publiées (Tableau 1), qui ont analysé l'association d'une hormonothérapie à une chimiothérapie par docetaxel en première ligne du traitement du cancer de la prostate. Ces trois essais avaient le même objectif primaire : la survie globale. Le GETUG 15, premier de ces essais, est négatif sur une population exclusivement composée de patients M1 [4], mais les deux autres essais randomisés ont rapporté un résultat positif [3,5]. La méta-analyse de ces trois essais est positive, permettant de conclure au bénéfice d'une association d'une hormonothérapie au docetaxel en première ligne du cancer de la prostate métastatique [6].

Il est cependant essentiel de prendre en considération certaines caractéristiques de ces essais. Les patients avec une faible masse métastatique sont peu représentés dans

Tableau 3 Indications thérapeutiques dans le cancer de prostate hormono-naïfs.

Stade	Modalité	Description	Niveau de preuve	Niveau de recommandation
M1 hormono-naïf	Hormonothérapie immédiate (standard)	Symptomatique : pour éviter les complications graves asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications	1b	A
	Hormonothérapie retardée (option)	Asymptomatique volontaire et informé	2b	B
	Hormonothérapie continue (standard)		1b	A
	Hormonothérapie intermittente (option)	Paucimétastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA < 4 ng/mL après 6 mois de BAC	1b	B
	Hormonothérapie et acétate d'abiratéron (standard)	Métastatique d'emblée en particulier en cas de population à haut risque	1a	A
	Hormono- chimiothérapie (standard)	Métastatique d'emblée en particulier en cas de forte masse tumorale	1a	A
	Traitement local	état général compatible avec une chimiothérapie		
	Médicaments ciblant l'os	Non recommandé en dehors d'un protocole de recherche clinique	4	A
		Non recommandé	1	A

Le gras correspond aux Indications thérapeutiques dans le cancer de prostate métastatique chez les patients hormono-naïfs les « M1 hormono-naïf ».

les trois essais et ont un pronostic (risque de progression et de décès) sous traitement hormonal seul significativement meilleur que celui des patients ayant une forte masse métastatique. Ils ont ainsi beaucoup moins contribué à la survenue d'événements que ces derniers dans chaque essai. Les patients devenus métastatiques après un traitement local sont sous-représentés dans les trois études, ne permettant pas de tirer de conclusion dans ce sous-groupe de patients. De plus, la toxicité du docetaxel est significative, comprenant une mortalité propre et une morbidité portant, entre autre, sur les capacités cognitives des patients âgés. L'utilisation du docetaxel dans une population large, non sélectionnée, ayant un pronostic favorable sous hormonothérapie seule, risque de résulter en une balance risque/bénéfice déséquilibrée.

Indications thérapeutiques

La suppression androgénique reste le traitement de base du cancer de prostate métastatique. L'utilisation d'un blocage androgénique complet n'apporte aucun bénéfice ; par contre, un traitement continu est préconisé à cette phase de la maladie.

Le bénéfice en survie globale dans l'essai LATITUDE [1] (Tableau 1) est comparable à celui rapporté dans l'étude CHARTED [3] (Tableau 2) dans une population identique (les médianes de survie des groupes témoins des deux études sont elles aussi strictement superposables). Les deux

modalités thérapeutiques sont très différentes par le mode d'administration et la toxicité, notablement marquée en ce qui concerne le docetaxel (8,4 % de neutropénies avec infection). L'étude STAMPEDE [2] montre que le bénéfice en survie globale concerne l'ensemble de la population des cancers de prostate hormono-naïfs présentant des métastases, sans restriction. De ce fait l'acétate d'abiraterone se positionne en première ligne d'hormonothérapie pour la totalité de la population métastatique d'emblée. Il reste à mieux définir les indications du docetaxel dans les cancers métastatiques hormono-naïfs en association avec la castration ou en association avec la castration et l'acétate d'abiraterone (actualisation de l'essai CHARTED, et essai PEACE 1 du GETUG/AFU). Le bénéfice majeur en survie globale associée à une bonne tolérance, positionne la combinaison d'une castration et de l'acétate d'abiraterone comme un nouveau standard dans les cancers de prostate d'emblée métastatiques (Tableau 3).

Déclaration de liens d'intérêts

Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal pour AAFU Getug20 Interventions ponctuelles : rapports d'expertise pour Sanofi Interventions ponctuelles : activités de conseil pour Sanofi, Ipsen et Astellas conférences : invitations en qualité d'intervenant pour Astellas, Ipsen, Janssen et Sanofi conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de

déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) pour Sanofi, Astellas, Janssen, Ipsen et Takeda.

Références

- [1] Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60.
- [2] James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338–51.
- [3] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46.
- [4] Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou 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* 2016;70(2):256–62.
- [5] James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, 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* 2016;387(10024):1163–77.
- [6] Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243–56.

F. Rozet*, C. Hennequin, P. Mongiat-Artus, P. Beuzeboc, J.-B. Beauval, L. Cormier, G. Fromont-Hankard, A. Ouzzane, G. Ploussard, R. Renard-Penna, A. Méjean
Groupe prostate, comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, maison de l'urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : françois.rozet@imn.fr (F. Rozet)
Disponible sur Internet le 19 avril 2018

<https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.03.006>

1166-7087/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.