

CANCERS UROLOGIQUES

S. OUDARD, E. BANU, M. PEYROMAURE, F. SCOTTE, E. FONTAINE,
A. HOULGATTE, J.M. ANDRIEU

Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

réf.: AM19329

Synthèse

CANCER DE LA PROSTATE

Prévention

Un essai de prévention du cancer de la prostate a été conduit aux États-Unis sur 9060 patients âgés de 50 ans ou plus, ayant un toucher rectal normal et un taux de PSA inférieur à 3 ng/ml, randomisés entre un traitement par finastéride (Chibro-Proscar®), 5 mg en continu par jour pendant 7 ans et un placebo (1B). Un cancer de la prostate a été retrouvé chez 803 des 4368 patients (18,4%) dans le bras finastéride et 1 147 des 4692 patients (24,4 %) dans le bras placebo, soit une réduction de 24,8 % de la prévalence sur une période de 7 ans (IC_{95%}: [18,6%;30,6%]; p = 0,001). Cependant, ces résultats sont tempérés par le fait qu'il existait plus de tumeur de haut grade 7-10 dans le groupe finastéride (280/757 tumeurs; 37%) par rapport au bras placebo (237/1068 tumeurs; 22,2%). Les principaux effets indésirables dus au finastéride étaient d'ordre sexuel (diminution de la libido, impuissance, diminution du volume de l'éjaculat), mais s'accompagnait d'une amélioration des troubles urinaires. Cet essai thérapeutique de prévention pose quelques questions : le finastéride prévient-il l'apparition du cancer de la prostate ou a-t-il une action thérapeutique? Prévient-il le cancer de la prostate ou retarde-t-il son apparition? Peut-on proposer dorénavant ce traitement en prévention du cancer de la prostate ? La réponse pour l'instant est négative. Le patient doit savoir que le finastéride diminue la prévalence du cancer de la prostate, mais que le risque, en cas d'apparition d'un cancer, est d'avoir une tumeur plus indifférenciée - et aussi les effets indésirables de ce traitement sur le plan sexuel.

Chimiothérapie

L'efficacité du docétaxel est attestée par deux études de phase II. La première, de Gravis et coll. (1R), a utilisé le docétaxel en monothérapie de façon hebdomadaire (35 mg/m², 6 semaines sur 8). Trente patients ayant reçu pour la plupart une chimiothérapie antérieure ont été inclus, le taux de réponses biologiques (diminution >50% du PSA) était de 48 % et une amélioration des douleurs a été enregistrée dans 46 % des cas. La tolérance de ce schéma a été excellente.

La deuxième étude a associé le docétaxel (36 mg/m², 6 semaine sur 8) au calcitriol à forte posologie (0,5 ng/kg, *per os* à J1 avec un régime hypocalcique et une hydratation abondante) chez des patients en phase d'hormono-résistance (2B). Le calcitriol serait responsable d'un arrêt de la cellule en phase G0/G1, d'une entrée en apoptose et d'une inhibition de l'angiogenèse. On a observé sur 37 patients évaluable, un taux de

réponses biologiques (diminution >50% du PSA) de 81% et un taux de réponses objectives de 53 % chez les patients ayant une maladie mesurable. La survie médiane était de 19,5 mois. La toxicité attendue était superposable à celle du docétaxel seul. Une étude de phase III est en cours aux États-Unis pour évaluer l'intérêt du docétaxel ± calcitriol.

Une étude de phase II associant le paclitaxel, l'estrामustine, l'étoposide et le carboplatine a été conduite chez 20 patients par une équipe du Michigan. Les taux de réponses biologiques (PSA) et de réponse sur les lésions mesurables étaient de 58 %. La toxicité hématologique sur les trois lignées était très importante. La survie médiane était de 14,4 mois. L'administration d'une quadrithérapie ne paraît pas indiqué dans les cancers de la prostate hormono-résistant (3B).

Un essai de phase II randomisé comparant oxaliplatine (130 mg/m²) vs. oxaliplatine-5FU (1000 mg/m² en PC de J1 à J4) a été effectué chez 21 patients. Le taux de réponses biologiques était inférieur à 20% dans les 2 bras. La survie médiane était de 9,4 et 11,4 mois respectivement, différence non significative (4B).

Radiothérapie et hormonothérapie

Les résultats de l'étude RTOG 92-02 sur 1 554 patients, comparant une radiothérapie avec un traitement de courte durée par hormonothérapie associant 4 mois de goserelin + flutamide au même traitement avec prolongation du traitement par agoniste de la LH-RH pendant 2 ans, viennent d'être publiés (5B). Le bras radiothérapie avec hormonothérapie de longue durée montre un avantage en terme de survie sans progression biologique et clinique ($p < 0,0001$) et de survie spécifique ($p < 0,006$), mais pas en survie globale par rapport au bras avec radiothérapie et traitement hormonal de courte durée. La survie globale à 5 ans est de 80 % et 78,5 % dans les bras radiothérapie avec hormonothérapie de longue et courte durée, respectivement ($p = 0,73$). L'évaluation du sous-groupe (non prévue initialement dans l'étude) avec Gleason 8-10 montre un avantage en terme de survie globale dans le bras radiothérapie avec hormonothérapie de longue durée (81% vs. 70,7%, $p = 0,044$). Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par le RTOG 85-31 actualisés à l'ASCO 2003 par Pilepich et coll. (6B).

L'étude du RTOG 85-31 a comparé, chez des patients ayant un cancer de la prostate T3 ou N+, une suppression androgénique adjuvante par agoniste de la LH-RH continu, immédiate ou lors de la récurrence après radiothérapie. Avec un suivi médian de 7,3 ans des 977 patients, l'hormonothérapie précoce améliore significativement le taux de récurrence locale (23 % vs. 39 %, $p < 0,0001$), le pourcentage de métastases à distance (25 % vs. 39 %, $p < 0,001$) et la survie globale (53 % vs. 38 %, $p < 0,004$).

Une autre étude d'association hormono-radiothérapie ont tenté de répondre aux deux questions suivantes (7B) : quel est le moment le plus efficace pour administrer l'hormonothérapie (A = adjuvant ou NA=néoadjuvant)? et faut-il irradier la loge prostatique seule ou tout le pelvis (R-PS=prostate seul ou R-P=pelvis)? Il s'agissait d'un étude à quatre bras comparant R-PS + A, R-PS + NA, R-P + A ou R-P + NA effectuée sur 1 323 patients ayant une maladie cliniquement localisée de la prostate et un taux de PSA <100 ng/ml, avec un risque d'extension ganglionnaire estimé supérieur à 15%. Avec un recul médian de 59,5 mois, la survie sans progression clinique à 4 ans était

significativement plus élevée dans les bras R-P vs. R-PS quelle que soit la place de l'hormonothérapie (54% vs. 47%, $p = 0,022$). Par contre, la survie sans progression clinique était identique chez les patients traités par hormonothérapie NA et A (52 % vs. 49 %, $p = 0,56$). La comparaison des 4 bras faisait apparaître une différence de survie sans progression dans le bras R-P + NA par rapport aux 3 autres bras : R-PS + NA, R-P + A et R-PS + A (60 %, 44 %, 49 %, 50 %, respectivement). Par ailleurs, les patients qui avaient un risque calculé ($N+ = (2/3 \text{ PSA} = [\text{GS} - 6 \times 10])$) d'envahissement ganglionnaire entre 15 % et 35 % semblaient bénéficier le plus de la radiothérapie pelvienne (R-P). La survie globale n'était pas différente entre les 4 bras de traitement.

Traitements ciblés

Les endothélines (ET) sont des petits peptides synthétisés par diverses glandes endocrines (gonades, corticosurrénales) ainsi que par l'endothélium vasculaire; elles agissent sur au moins deux types de récepteurs appelés ET-A et ET-B. Les effets des endothélines sont essentiellement cardiovasculaires, mais leur famille a été identifiée comme jouant un rôle dans la progression tumorale du cancer de la prostate. L'atrasentan est un puissant inhibiteur réversible, sélectif du récepteur de l'endothéline-A et son administration s'accompagne d'un effet anti-prolifératif, vasoconstricteur, d'une inhibition de l'activité des ostéoblastes et de la mobilité des ostéoclastes. La demi-vie de cette molécule est de 24 heures et son administration se fait par voie orale. Les principaux effets indésirables de l'atrasentan sont les céphalées, la rhinite et les œdèmes périphériques.

Ce traitement a été expérimenté dans un essai de phase II international randomisé, en double aveugle, comparant un placebo à l'atrasentan 2,5 mg ou 10 mg, chez des patients ayant un cancer de la prostate hormone-résistant métastatique (8B). Sur les 288 patients randomisés dans cette étude, 44 ont été exclus avant la levée de l'anonymat en raison d'erreurs d'inclusion. Ainsi deux populations de patients ont-elles été étudiées, la population en intention de traiter ($n=288$) et la population évaluable ($n = 244$). Les résultats rapportés sur la population évaluable montre que l'atrasentan (10 mg) apportait un bénéfice significatif par rapport au groupe placebo en terme de temps jusqu'à progression clinique ($p = 0,021$), de temps jusqu'à progression du PSA ($p = 0,001$), de diminution des marqueurs biologiques de l'évolutivité osseuse (phosphatases acides et alcalines, LDH) et ainsi qu'en terme de qualité de vie. Cependant, en intention de traiter, l'amélioration du temps jusqu'à progression clinique n'était plus statistiquement significative ($p = 0,13$). En raison des résultats intéressants observés avec l'atrasentan, deux études de phase III sont en cours pour évaluer son efficacité en phase d'hormono-résistance métastatique (MOO-211) et chez les patients non métastatiques avec élévation du PSA après traitement local (MOO-244).

Pronostic

De nombreux modèles définissant une population à haut risque de rechute précoce de cancer de la prostate ont été proposés par de nombreuses équipes. Un temps de doublement du PSA inférieur à 3 mois est un facteur prédictif de mortalité par cancer de la prostate après traitement local par radiothérapie. Ce facteur prédictif a été évalué à partir d'une base de données de 8 669 patients traités par radiothérapie ($n = 5\,918$) ou

prostatectomie (n=2 751). Ce temps de doublement inférieur à 3 mois est confirmé quel que soit le traitement initial et permet de prédire une augmentation de 20 fois du risque de mortalité spécifique en cas de récurrence biologique (9B).

Grâce à l'utilisation d'un microréseau à ADN (micro-array), Rhodes et coll. ont recherché, chez 259 patients traités par prostatectomie, si l'expression de certains gènes était associée à un risque élevé de récurrence biologique. Une surexpression de l'EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) associée à une faible expression de l'ECAD (E-Cadherine) est une signature moléculaire de récurrence biologique (10B).

Peu d'équipes ont étudié les facteurs prédictifs de survie chez les hommes ayant un cancer de la prostate hormono-résistant. Halabi et coll. ont étudié les caractéristiques de 1101 patients provenant de 6 essais du CALGB entre 1991 et 2001 (11B). Ils ont pu ainsi définir en analyse multivariée les facteurs pronostiques suivant: les taux de PSA, de phosphatases alcalines, d'hémoglobine et de LDH initiaux, le score de Gleason, le performance status et la présence de métastases viscérales. Ces facteurs pronostiques ont permis de développer et de valider un nomogramme. Ce nomogramme pourrait être utile dans les études de phase II pour préciser l'impact réel d'un traitement donné.

Nomogrammes: abaque montrant graphiquement la relation existant entre des indices mesurables et permettant d'obtenir un résultat synthétisant l'impact de cette relation

Résumés

1R. Gravis G, Bladou F, Salem, et al. Weekly administration of docetaxel for symptomatic metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. Cancer 2003;98:1627-1634. réf.: AM19356

Le standard thérapeutique dans les cancers de la prostate hormono-résistants est l'association mitoxantrone-prednisone. Cependant le docetaxel semble apporter une efficacité supérieure par rapport à ce schéma. Les études de phase II avec le docetaxel avec ou sans estramustine (Estracyt®) rapportent des résultats biologiques avec une diminution du PSA dans 40 % à 75 % des cas et des taux de réponses objectives de 25 % à 50 %.

Gravis rapporte les résultats d'une étude monocentrique de phase II avec le docetaxel hebdomadaire à la posologie de 35 mg/m², 6 semaines sur 8, chez 30 patients (dont la moitié avaient déjà reçu une première ligne de chimiothérapie antérieurement). Le taux de réponses biologiques (diminution du PSA >50%) était de 48%, et 46% des patients ont présenté un bénéfice clinique (amélioration de la douleur et de l'état général). La qualité de vie était améliorée pour la douleur, la constipation et le tonus émotionnel après le premier cycle. Le suivi médian des patients a été de 28 mois et la survie médiane de 20 mois. La toxicité était principalement hématologique.

Cette étude confirme les bons résultats clinique, biologique et de qualité de vie du docetaxel chez des patients ayant un cancer de la prostate hormone-résistant. Les études de phase III devraient être présentées à l'ASCO en 2004 en séance plénière.

Résumés

1R. Gravis G, Bladou F, Salem, et al. Weekly administration of docetaxel for symptomatic metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. Cancer 2003;98:1627-1634. réf.: AM19356

Le standard thérapeutique dans les cancers de la prostate hormono-résistants est l'association mitoxantrone-prednisone. Cependant le docetaxel semble apporter une efficacité supérieure par rapport à ce schéma. Les études de phase II avec le docetaxel avec ou sans estramustine (Estracyt®) rapportent des résultats biologiques avec une diminution du PSA dans 40 % à 75 % des cas et des taux de réponses objectives de 25 % à 50 %.

Gravis rapporte les résultats d'une étude monocentrique de phase II avec le docetaxel hebdomadaire à la posologie de 35 mg/m², 6 semaines sur 8, chez 30 patients (dont la moitié avaient déjà reçu une première ligne de chimiothérapie antérieurement). Le taux de réponses biologiques (diminution du PSA >50%) était de 48%, et 46% des patients ont présenté un bénéfice clinique (amélioration de la douleur et de l'état général). La qualité de vie était améliorée pour la douleur, la constipation et le tonus émotionnel après le premier cycle. Le suivi médian des patients a été de 28 mois et la survie médiane de 20 mois. La toxicité était principalement hématologique.

Cette étude confirme les bons résultats clinique, biologique et de qualité de vie du docetaxel chez des patients ayant un cancer de la prostate hormone-résistant. Les études de phase III devraient être présentées à l'ASCO en 2004 en séance plénière.