

Cancer de la Prostate métastatique

Les Traitements

- *Dr ARNAUD BLANCHET ST-PIERRE*
MD FRCPC Hémato-Oncologue
- *Dr MICHEL HUGUES LEBEL*
MD FRCSC Urologue
- CISSS du Bas-Saint-Laurent – Hôpital Régional de Rimouski

Journée scientifique en oncologie
Bas-Saint-Laurent

Objectifs

Objectifs spécifiques :

- Comprendre la différence entre la maladie hormono-dépendante et hormono-résistante;
- Connaître les principes guidant le choix des traitements pour les patients hormono-dépendants et hormono-résistants;
- Apprendre les effets secondaires et les bénéfices des traitements.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Divulgations

- *Conférencier rémunéré, modération, comités consultatifs etc*

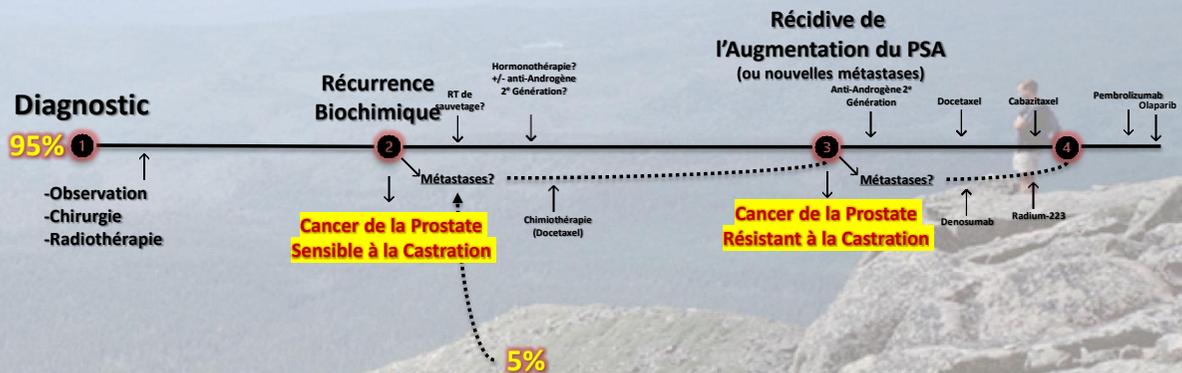
M.H.LEBEL: Sanofi, Abbvie, Astellas, Janssen

A Blanchet Saint-Pierre: aucun

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Spectre du cancer de la prostate



Parker, C., et al. (2020). "Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* **31(9)**: 1119-1134.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Stadification du cancer de la prostate

- Après obtention de données histologiques
- Pour les hommes avec caractéristiques à risque élevé:

APS > 20, Gleason > 7, stade > cT3

- TDM Abdomino-pelvien
- Scintigraphie osseuse
- Considérer TDM thorax

(siège le plus fréquent de mets viscérale)

Niveau 3, forte
recommandation
Guide de pratique de l'AUC:
CUAJ 2020 volume 14 no 2

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

GUIDE DE PRATIQUE DE L'AUC

Guide de pratique de l'Association des Urologues du Canada et du Groupe Canadien d'Oncologie Urologique sur le cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration

*D^r Alan I. So¹; D^r Kim N. Chi²; D^{re} Brita Danielson³; D^r Neil E. Fleshner⁴; D^r Anil Kapoor⁵; D^r Tamim Niaz⁶;
D^r Frédéric Pouliot⁷; D^r Ricardo A. Rendon⁸; D^r Bobby Shayegan⁹; D^{re} Srikala Sridhar⁹; D^r Eric Vigneault¹⁰;
D^r Fred Saad¹¹*

¹Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; ²Département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; ³Département d'oncologie, Division de radio-oncologie, Université de l'Alberta, Edmonton (Alb.), Canada; ⁴Division d'urologie, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ⁵Division d'urologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; ⁶Département d'oncologie, Division de radio-oncologie, Université McGill, Montréal (Qc), Canada; ⁷Division d'urologie, Département de chirurgie, Université Laval, Québec (Qc), Canada; ⁸Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.), Canada; ⁹Division d'hématologie et d'oncologie médicale, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ¹⁰Département de radio-oncologie, CHUQ, Université Laval, Québec (Qc), Canada; ¹¹Département de chirurgie, Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada

Citer comme suit à l'origine: *Can Urol Assoc J* 2020;14(2):17-23. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.6384>

Le Groupe canadien d'oncologie urologique (CUOG), en collaboration avec l'Association canadienne d'urologie (AUC), a voulu fournir des lignes directrices pour la prise en charge du CPNCm/CPSCm afin d'optimiser le traitement

Cancer de la Prostate Sensible

- **Récurrence biochimique** est une augmentation du PSA avec absence de métastases détectables après un traitement local
 - Définition hétérogène (>0.2 post-prostatectomie ou >2 du nadir)
- **8 ans** en médiane avant l'apparition de métastases osseuses
 - Temps avant la récurrence (<18 mois)
 - Score de Gleason
 - Temps de Dédoublément
 - **<3 mois** : survie médiane = **6-7 ans**
 - **>15 mois** : survie médiane > **15 ans**
 - Survie médiane = **8-12 ans**

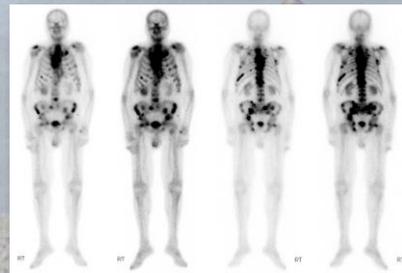


Parker, C., et al. (2020). "Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* **31(9)**: 1119-1134.
 Van den Broeck, T., et al. (2020). "Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations." *Eur Urol Focus* **6(2)**: 231-234.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent
 Saint-Laurent

Cancer de la Prostate Sensible

- **Récurrence métastatique** (osseux) est associée avec une survie médiane de 3-5 ans
 - Le fardeau de la maladie est important (Nombre de métastases et localisation des métastases)
 - Maladie étendue nécessite un traitement plus agressif
 - Maladie localisée pourrait être amenable à des traitements locorégionaux
 - Gleason / Dédifférentiation en neuroendocrine



Mohler, J. L., et al. (2019). "Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *J Natl Compr Canc Netw* **17(5)**: 479-505.
 Parker, C., et al. (2020). "Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* **31(9)**: 1119-1134.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent
 Saint-Laurent

Cancer de la Prostate Sensible

- **Standard de traitement**
 - **Observation si récurrence biochimique uniquement**
 - Gl < 8 , Temps de dédoublement > 12 mois ou récurrence > 18 mois post-RT
 - Traitement privation androgénique si APS > 5 ou 10? Apparition de métastases
 - **Castration chimique ou chirurgicale**
 - **Maladie à Haut Risque?**
 - (Gleason / Localement avancée / Présence de métastases)
 - **ANTI-ANDROGÈNE 2^e Génération**
 - Enzalutamide (Essai ENZAMET)
 - Apalutamide (Essai TITAN)
 - Abiraterone (Essais Stampede et Latitude)
 - **CHIMIOTHÉRAPIE**
 - Docetaxel (Essai CHAARTED)

Sweeney, C. J., et al. (2015). *N Engl J Med* **373**(8): 737-746.
 Davis, I. D., et al. (2019). *N Engl J Med*.
 James, N. D., et al. (2017). *N Engl J Med* **377**(4): 338-351.
 Fizazi, K., et al. (2019). *Lancet Oncol* **20**(5): 686-700.
 Chi, K. N., et al. (2019). *N Engl J Med*.
 Mohler, J. L., et al. (2019). *J Natl Compr Canc Netw* **17**(5): 479-505.
 Parker, C., et al. (2020). *Ann Oncol* **31**(9): 1119-1134.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent
 Journée scientifique en oncologie Bas-Saint-Laurent

Établir le pronostic d'un patient avec diagnostic récent de CaP métastatique

- Volume élevé / risque élevé
- Faible volume / plus faible risque

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Christopher J. Sweeney, M.B., B.S., Yu-Hui Chen, M.S., M.P.H., Michael Carducci, M.D., Glenn Liu, M.D., David F. Jarrard, M.D., Mario Eisenberger, M.D., Yu-Ning Wong, M.D., M.S.C.E., Noah Hahn, M.D., Manish Kohli, M.D., Matthew M. Cooney, M.D., Robert Dreicer, M.D., Nicholas J. Vogelzang, M.D., Joel Picus, M.D., Daniel Shevrin, M.D., Maha Hussain, M.B., Ch.B., Jorge A. Garcia, M.D., and Robert S. DiPaola, M.D.

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer

Karim Fizazi, M.D., Ph.D., NamPhuong Tran, M.D., Luis Fein, M.D., Nobuaki Matsubara, M.D., Alfredo Rodriguez-Antoline, M.D., Ph.D., Boris Y. Alekseev, M.D., Mustafa Özgüröglü, M.D., Dingwei Ye, M.D., Susan Feyerabend, M.D., Andrew Protheroe, M.D., Ph.D., Peter De Porre, M.D., Thian Kheoh, Ph.D., Youn C. Park, Ph.D., Mary B. Todd, D.O., and Kim N. Chi, M.D., for the LATITUDE Investigators*

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent
 Journée scientifique en oncologie Bas-Saint-Laurent

	CHAARTED	Latitude
	<p>This article was published on August 5, 2015, at NEJM.org.</p> <p>N Engl J Med 2015;373:737-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747 Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.</p>	<p>This article was published on June 4, 2017, at NEJM.org.</p> <p>N Engl J Med 2017;377:352-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174 Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.</p>
Hauts Risques Hauts volumes	<p>Métastases viscérales ou ≥ 4 lésions osseuses et ≥ 1 lésion ou delà des vertèbres et du bassin</p>	<p>Métastases viscérales Ou ≥ 3 métastases osseuses Ou score de Gleason ≥ 8 (2 / 3 critères)</p>

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Traitement de privation androgénique (TPA)

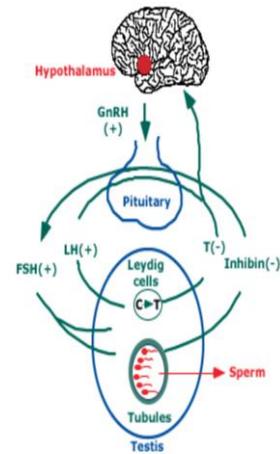
- Le traitement du cancer de prostate métastatique de novo repose avant tout sur un traitement de privation androgénique.
 - aLHRH, antagoniste LHRH, castration chirurgicale
 - TPA doit être amorcé dans les cas récemment diagnostiqués (niveau 1, forte recommandation AUC)
 - Le TPA en continue est la norme (AUC niveau 3, forte recommandation)
 - RA demeurent actifs chez majorité des patients, même CPRCm

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

- aLHRH Utilisés dès 1982
- Analogues synthétiques
100X plus puissants que GnRH
 - ↑LH et donc T transitoire
 - «Flare» de 3-4 semaines
 - Couvrir avec Anti-androgène nos stéroïdien pour bloquer Récepteur androgénique

Hypothalamic-pituitary-testicular axis



Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Agonistes LHRH

- Leuprolide (Lupron) –intra-musculaire
- Leuprolide (Éligard) – sous-cutané
- Goserelin (Zoladex) – sous-cutané
- Triptorelin (Trelstar) - intra-musculaire
- Buserelin (Suprefact Depot) - sous-cutané

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Castration chirurgicale

- Orchiectomie scrotale bilatérale
- Simple
- Atteinte rapide de niveau faible de testostérone
 - Efficace lors syndrome queue de cheval par compression par une métastase.
- Rentabilité économique

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Antagonistes LHRH

Après multiples essais avec réactions allergiques

- Degarelix (Firmagon) 240 mg SC le premier mois et 80 mg sc par mois ensuite (depuis 2009)
 - Réactions aux sites d'injection ++
- Relugolix 120 mg per os (en investigation)

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Relugolix – Étude Hero

Randomisation 2:1 de 934 pts avec Ca prostate avancé à relugolix 120 mg per os die vs leuprolide q 3mois

- Testostérone inférieure 1.7 nmol /L pour 48 semaines
 - 96.7% Relugolix vs 88.8% Leuprolide
- Testostérone inférieure à 1.7nmol/L à 4 jours
 - 56% pour relugolix vs 0% Leuprolide

Shore ND N Engl J Med. 2020;382(23):2187.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Effets néfastes TPA

- Bouffées de chaleur, gynécomastie
- Fatigue, anémie
- Dysfonction érectile, perte de libido, changement de l'humeur
- Diminution densité osseuse (rapide)
- Augmentation risque fractures ostéoporotiques
 - jusqu'à 20% des hommes sous TDA à 5 ans
- Sarcopénie, augmentation tissu adipeux
- Syndrome métabolique, insensibilité à l'insuline, diabète
- Incidents thromboemboliques
- Risques cardiovasculaires

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Diminution densité osseuse- recommandations

- Supplémentation vitamine D (800-1200 UI / jr)
- Supplémentation calcium (800-1000 mg /jr)
- Exercices musculation
- Abandon tabac, réduire alcool et caféine
- Suivi densité osseuse

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Effets cardio-vasculaires

Antagonistes LHRH vs agoniste LHRH

Données de 6 études prospectives RCT avec total de 2328 pts recrutés entre 2005-2012. TPA 3-12 mois

Analyses des évènements cardiovasculaires

(IDM, ischémie, AVC, incidents thromboemboliques)

Chez patients avec ATCDS maladie cardiovasculaire;

Le RR d'évènement coronarien 0.44 IC 0.26-0.74 p = 0.002

Analyse post hoc

Albertsen PC, Klotz L, Eur Urol. 2014;65(3):565

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Effets cardio-vasculaires

Antagonistes LHRH vs agoniste LHRH

- Étude Hero
- Incidence d'évènements cardiovasculaires majeurs à été de 2.9% chez pts sous Relugolix et 6.2% sous aLHRH (hazard ratio, 0.46; 95% CI, 0.24 to 0.88).

Shore ND. N Engl J Med. 2020;382(23):2187

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

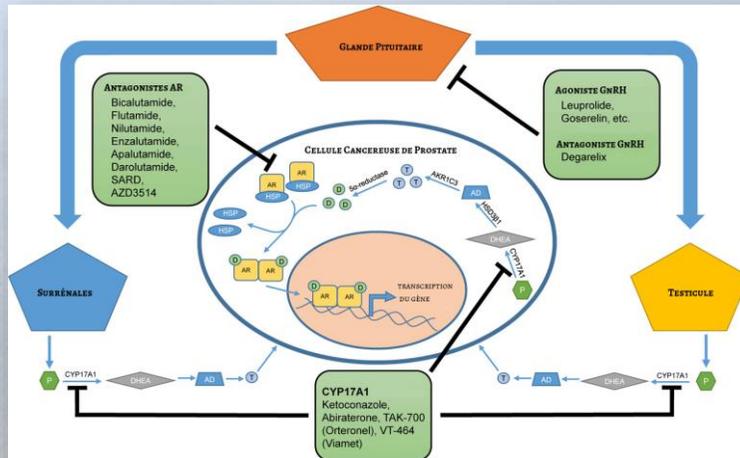
TDA seul vs combiné à AA

- La combinaison aLHRH/ antagonistes LHRH et antiandrogène non stéroïdiens au long cours n'a pas de rôle établi pour patients métastatiques.
 - Aucune étude avec avantage clair de survie
 - Études non conçues pour étudier SG
 - *Réponse biochimique transitoire chez le tiers des patients.*

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Anti-androgène 2^e génération



Hahn, A. W., et al. (2018). "Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Optimizing Patient Selection and Treatment." *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 38: 363-37

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent
Saint-Laurent

TDA et abiratérone-prednisone

L'acétate d'abiratérone; pro médicament de l'abiratérone.

inhibiteur CYP17A1 qui est exprimé dans la biosynthèse des androgènes et nécessaire à celle-ci.

- L'acétate d'abiratérone (1000mg/ jour) associé à Prednisone 5 mg /jr et au TPA est une option pour les patients de haut risque (Latitude)
(AUC: niveau 1, forte recommandation)
- L'acétate d'abiratérone (1000mg/ jour) associé à Prednisone 5 mg /jr et au TPA est une option pour les patients avec maladie métastatique de faible volume (Latitude)
(AUC: niveau 3, faible recommandation)

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent
Saint-Laurent

RCT TPA + ABI + PRED vs TPA + placebo	Latitude	Stampede
PTS	1199	1917
2 critères / 3 Haut risque	1089	-
N+ ou 2 /3 de cT3 –cT4, gleason ≥8, APS ≥ 40 Ou récidive avec carac. risques	-	52% métastatiques
Suivi médian	51.8 mois	Survie à trois ans
Survie Globale médiane (mois)	53.3 vs 36.5 RRI 0.66 CI 0.56-0.78 p 0.0001	patients métastatiques slmt RRI 0.61 IC 0.49-0.75

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

TDA + Enzalutamide

- L'enzalutamide se lie au RA et inhibe la translocation nucléaire du RA et son interaction avec l'ADN »
- L'enzalutamide (160mg / jr) est une option de traitement pour les patients avec cancer de prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm) quel que soit le risque.

(AUC niveau 1, forte recommandation)

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

TDA + Enzalutamide

– Arches et Enzamet

original report

ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Andrew J. Armstrong, MD, ScM¹; Russell Z. Szmulowitz, MD²; Daniel P. Petrylak, MD³; Jeffrey Holznerlein, MD⁴; Amaud Villers, MD⁵; Arun Kaul, MBBS, PhD⁶; Antonio Alcaraz, MD, PhD⁷; Boris Alekseev, MD⁸; Taro Iguchi, MD, PhD⁹; Neal D. Shore, MD¹⁰; Brad Rosbrook, MS¹¹; Jennifer Sugg, MS¹²; Benoit Baron, MS¹³; Lucy Chen, MD¹⁴; and Amalf Stenzl, MD¹⁴

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer

I.D. Davis, A.J. Martin, M.R. Stockler, S. Begbie, K.N. Chi, S. Chowdhury, X. Coskinas, M. Frydenberg, W.E. Hague, L.G. Horvath, A.M. Joshua, N.J. Lawrence, G. Marx, J. McCaffrey, R. McDermott, M. McJannett, S.A. North, F. Parnis, W. Parulekar, D.W. Pook, M.N. Reaume, S.K. Sandhu, A. Tan, T.H. Tan, A. Thomson, E. Tu, F. Vera-Badillo, S.G. Williams, S. Yip, A.Y. Zhang, R.R. Zielinski, and C.J. Sweeney, for the ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group*

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Enzamet

- 1125 pts avec CPSCm
- TPA + enzalutamide vs TPA + AANS
- Survie Globale à 3 ans;
 - 80% groupe enzalutamide
 - 72% groupe AANS

RRI 0.67 IC 0.52-0.86 p 0.002

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

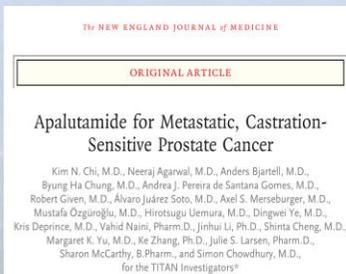
TDA + apalutamide

- L'apalutamide inhibe le RA en empêchant sa translocation nucléaire et sa liaison à l'ADN. L'apalutamide 240 mg/jr est une option de traitement pour les patients avec CPSCm quel que soit le volume de la maladie (*AUC niveau 1, forte recommandation*)

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

TDA + apalutamide (Titan)



- 1052 pts CPSCm TPA + APA vs TPA seul
 - 37.3% faible volume, suivi median 22.7 mois
 - SSpr à 24 mois 68.2% vs 47.5%
RRI 0.48 IC 0.39-0.60 p 0.001
 - SG à 24 mois 82.4% vs 73.5%
RRI 0.67 IC 0.51-0.89 p = 0.005
- indépendamment du fardeau de la maladie

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Darolutamide (ODM-221)

- Nouvelle molécule, antagoniste RA
- Comme enzalutamide et apalutamide, cible axe du récepteur androgénique
- structure qui offre potentiellement moins d'effets secondaires car pénètre moins barrière hématoencéphalique
- Faible affinité pour récepteurs gamma-aminobutyric acid (GABA) type A (lesquels sont pointés du doigt pour la faible tendance des autres antagonistes des RA à induire convulsions)
- Indiqué en CaPRC M0 étude Aramis

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Traitement local de la tumeur primitive

- Radiothérapie externe dirigée à la prostate pour pts avec cancer métastatique de faible volume. (AUC niveau 2, forte recommandation)
 - Réductions des symptômes locaux
 - Résection de la tumeur pouvant être source de cytokines et de facteurs de croissance
- HORRAD / STAMPEDE

CUAJ 2020; vol 14 no 2

Parker CC Lancet 2018;392:2353-66

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Traitement local de la tumeur primitive

	HORRAD	Stampede
Pts	432	2061
Maladie	APS \geq 20 APS médian 142	APS médian 97
RxTX + TPA vs TPA	57,7 ou 70 Gy	36 ou 55 Gy
Autres	67% plus de 5 mets	40% faible fardeau Chaarted
Survie sans récidence (APS)	15 mois vs 12 mois (RRI 0.78 CI 0.63-0.97 p 0.02)	RRI 0.76 CI 0.68-0.84 P 0.0001
Survie globale	NSS	RRI 0.68 IC 0.52-0.90 p = 0.007 (Faible fardeau slmt)

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Burdett STOPCAP Eur
Urol 2019; 76:115-24

TEP PSMA

- PSMA; antigène membranaire spécifique prostate (^{68}Ga ou ^{18}F)
- Utilisation plus libérale en Europe
- Disponible au Québec, bientôt Rimouski?
- Très spécifique aux tissus prostatiques, quoique exprimé dans autres cancers et en sarcoidose.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Chimiothérapie

- **Docetaxel**

- Essai CHAARTED / STAMPEDE / GETUG-AFU-15
- **Indication** : Cancer de Prostate IV Sensible
 - Métastases viscérales et/ou 4 métastases osseuses
- Bénéfice de survie de 1.5 an avec chimiothérapie dans les maladies à haut risque

Sweeney, C. J., et al. (2015). "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer." *N Engl J Med* **373**(8): 737-746.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Lesquels ne sont pas associés aux traitements de privation androgénique

- A) Bouffées de chaleur et gynécomastie
- B) Réduction de densité osseuse et fractures
- C) Syndrome métabolique et diabète
- D) Amaigrissement et anosmie
- E) Incidents thromboemboliques et incidents cardiovasculaires
- F) Perte de libido et dysfonction érectile

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Lequel de ces médicaments est probablement le moins associé à un risque accru d'évènement cardiovasculaire

- A) Leuprolide (Lupron / Éligard)
- B) Goseroline (Zoladex)
- C) Degarelix (Firmagon)
- D) Triptorelin (Trelstar)

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Lequel de ces médicaments est un antiandrogène non stéroïdien et n'est pas un nouvel agent ciblant l'axe du Récepteur androgénique

- A) Enzalutamide (Xtandi)
- B) Abiraterone (Zytiga)
- C) Bicalutamide (Casodex)
- D) Apalutamide (Erleada)

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Homme de **86 ans, autonome**, se présente avec un **cancer de la prostate** avec maladie **métastatique osseuse et un PSA à 960**. Il n'a pas de symptômes neurologiques ou métastases à risque de fracture / compression médullaire. Il est symptomatique avec des douleurs diffuses et de la fatigue. **Consultation vers quel service?**

- A) Radio-oncologie
- B) Soins Palliatifs
- C) Hémato-Oncologie
- D) Urologie
- E) Orthopédie

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Homme de **55 ans**, connu avec un **cancer de la prostate stade IV (Gleason 9, PSA initial à 230)**. Il a reçu un anti-androgène de 2e génération avec une excellente réponse biochimique. Il se présente chez son généraliste avec fatigue, douleur abdominale vague et perte de poids (15 lbs) 12 mois plus tard. Son PSA est à 1.

- A) Réassurance
- B) Référence en soins palliatifs
- C) CT-scan TAP avec scintigraphie osseuse
- D) Référence en gastro-entérologie
- E) Appel son urologue

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Cancer Réfractaire Castration

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Cancer de la Prostate Résistant

- **Récurrence biochimique ou radiologique** sous traitement de castration avec un niveau de testostérone inférieur à 0.5ng/ml
 - **Sans métastases?** (Récurrence biochimique seule)
 - Débuter un antiandrogène de deuxième génération
 - **Enzalutamide ou Apalutamide (Temps de dédoublement < 10 mois et espérance de vie de 5 ans)**
 - » Darolutamide
 - **Bénéfice de survie sans métastases**
 - » Corrèle avec la survie globale
 - **Bénéfice de survie globale** (Enzalutamide)

Hussain, M., et al. (2018). "Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer." *N Engl J Med* **378**(26): 2465-2475.

Smith, M. R., et al. (2018). "Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer." *N Engl J Med* **378**(15): 1408-1418.

Fizazi, K., et al. (2019). "Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer." *N Engl J Med* **380**(13): 1235-1246.

Smith, M. R., et al. (2020). "Relationship Between Metastasis-free Survival and Overall Survival in Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer." *Clin Genitourin Cancer* **18**(2): e180-e189.

Sternberg, C. N., et al. (2020). "Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer." *N Engl J Med* **382**(23): 2197-2206.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Cancer de la Prostate Résistant

- **Avec métastases?**
 - **Antiandrogène 2^e génération**
 - Abiraterone OU Enzalutamide
 - **Chimiothérapie**
 - Docetaxel puis Cabazitaxel
 - **Radium / Isotope radioactif ciblé**
 - **Immunothérapie (3-4^{ième} ligne)**
 - **Inhibiteur de PARP (Porteur BRCA1/2 et ATM)**

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent
Saint-Laurent

Anti-androgène 2^e génération

- **Abiraterone**
 - Étudié en maladie résistante à la castration
 - Inhibiteur de CYP17
 - Essai clinique AA-301 et AA-302
 - **Bénéfice de survie**
 - **Effets secondaires**
 - Syndrome gériatrique (Chute, neurocognitive, fracture)
 - HTA / Hypokaliémie

de Bono, J. S., et al. (2011). "Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer." *N Engl J Med* **364**(21): 1995-2005.
Ryan, C. J., et al. (2013). "Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy." *N Engl J Med* **368**(2): 138-148.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent
Saint-Laurent

Anti-androgène 2^e génération

• Enzalutamide

- Étudié en maladie résistante à la castration
- Inhibiteur AR
- Essai clinique AFFIRM et PREVAIL
- Expérience Post-Abiratérone
 - Taux de réponse = 10%
- **Bénéfice de survie**
- **Effets secondaires**
 - Syndrome gériatrique (Chute, neurocognitive, sarcopénie, fracture)
 - Convulsions

Beer, T. M., et al. (2014). "Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy." *N Engl J Med* **371(5)**: 424-433.
 Scher, H. I., et al. (2012). "Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy." *N Engl J Med* **367(13)**: 1187-1197.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Chimiothérapie

• Docetaxel

- Essai TAX 327 / SWOG 9916
- **Indication** : Cancer de Prostate IV résistant
 - Première / Deuxième ligne métastatique
- Bénéfice de survie avec **meilleur contrôle de douleur / qualité de vie**
- 10 cycles

Tannock, I. F., et al. (2004). "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer." *N Engl J Med* **351(15)**: 1502-1512.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

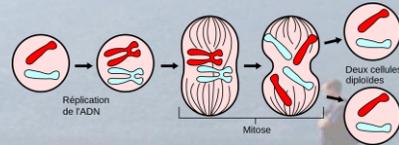
Chimiothérapie

• Docetaxel

- Taxane, stabilisateur de microtubule

• Effets secondaires

- Toxique pour les téguments (cheveux, ongles, etc.)
- Neuropathie (10%)
- Mucosite
- Fatigue / Myalgie
- Oedème périphérique
- Infection/Neutropénie fébrile (5%)
- Réaction allergique



Tannock, I. F., et al. (2004). "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer." *N Engl J Med* **351**(15): 1502-1512.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent
Saint-Laurent

Chimiothérapie

• Cabazitaxel

- Taxane, stabilisateur de microtubule 2^e gen.
 - Essais PROSELICA / CARD / TROPIC / FIRSTANA
- **Indication** : Cancer de Prostate IV résistant
 - Post-Taxane en maladie résistante à la castration
- Dose 20mg/m² et 25mg/m² (non inférieur)
- 10 cycles
- Bénéfice de 3 mois de survie en dernière ligne
 - Supérieur à un rechallenge d'hormonothérapie 2^e génération si progression <12 mois
- **Effets secondaires** :
 - Neutropénie fébrile (Administration avec GCSF)
 - Mucosite

Oudard, S., et al. (2017). "Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Phase III Trial FIRSTANA." *J Clin Oncol* **35**(28): 3189-3197.

Eisenberger, M., et al. (2017). "Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose of Docetaxel (25 mg/m²) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: PROSELICA." *J Clin Oncol* **35**(28): 3198-3206.

de Wit, R., et al. (2019). "Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer." *N Engl J Med*.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent
Saint-Laurent

Agents Anti-résorptifs

- **Biphosphonate et Anticorps Anti-RANKL**
 - **Denosumab (XGEVA)** et **Acide Zoledronique (Zometa)**
 - Ostéoclastes sont activés par le RANKL
- Prouvé en **maladie RÉSISTANTE à la castration**
- Augmente le temps avant le premier événement osseux
- **Effets secondaires:**
 - Hypocalcémie
 - IRA
 - Ostéonécrose de la machoire

Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Isotope radioactif

- **Radium 223**
 - Isotope radioactif lié à un mimétique calcique (cible lésions ostéoblastiques)
 - **Indication :**
 - Non-éligible à la chimio, métastases osseuses symptomatique
 - Bénéfice de survie / retard avant fractures

Isotope
Radioactif

Anti-
corps

Parker, C., et al. (2013). "Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer." *N Engl J Med* 369(3): 213-223.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Isotope radioactif

- **Lutetium 177 PSMA**

- Isotope radioactif liée au PSMA
- **Indication :**
 - Aucune – En Recherche
- Phase I/II démontre 90% de réponse en PSA chez des patients multitraités
- **Effets secondaires** : Xerostomie, Fatigue

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Immunothérapie

- **Sipuleucel-T**

- Vaccin autologue avec bénéfice de survie (4 mois)
- Non utilisé, car non-commercialisé

Kantoff, P. W., et al. (2010). "Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer." *N Engl J Med* 363(5): 411-422.

- **Pembrolizumab**

- Anti-PD1
- **Approuvé chez ceux porteurs d'instabilité microsatellite (3-5% des cancers de la prostate)**
- 60% réponse avec durée médiane = 10 mois

Barata, P., et al. (2020). "Clinical activity of pembrolizumab in metastatic prostate cancer with microsatellite instability high (MSI-H) detected by circulating tumor DNA." *J Immunother Cancer* 8(2).

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Quel est le pourcentage de porteur d'une **mutation BRCA1/2** chez les patients avec un **cancer de la prostate stade IV hormonorésistant**?

- A) 2-3%
- B) 6-7%
- C) 10-15%
- D) 20-30%
- E) 50%

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Inhibiteur de PARP

- **Olaparib / Rucaparib / Niraparib**
 - Inhibiteur de Poly(ADP-ribose) Polymérase
- Essai PROfound
- Porteur BRCA1 (4%), BRCA2 (45%) ou ATM (45%)
 - 19 vs 14.7 mois de survie médiane avec un cross-over de 67% (!)

Hussain, M., et al. (2020). "Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer." *N Engl J Med*.
Mateo, J., et al. (2015). "DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer." *N Engl J Med* **373**(18): 1697-1708.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Inhibiteur de PARP

- 50% avaient une interruption de dose
 - 25% avaient une réduction
- **Effets secondaires**
 - Cytopénie (Anémie)
 - Fatigue
 - Nausée

Hussain, M., et al. (2020). "Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer." *N Engl J Med.*

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Conclusions

- Les TDA sont à la base du traitement du cancer de la prostate métastatique.
- Les TDA présentent des effets secondaires à prendre en considérations
- Il faut envisager chez tous les hommes avec CPSCm un traitement en concomitance au TDA.

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent

Conclusions

- Plusieurs lignes de traitements en maladie métastatique
- Tableau gériatrique avec chute/sarcopénie/fragilité à suivre avec nouveaux traitements
- Importance des biomarqueurs

Journée scientifique en oncologie • Bas-Saint-Laurent

Saint-Laurent