

Traitement médical du cancer de prostate métastatique

A. BELKACEM-NACER, K. BENAKILA, M. MEBREK, F. RABAHI, R. TOUATI, S. REZKELLAH, K. ADJALI, Service Urologie, CHU Lamine Debaghine, Bab El Oued, Alger.



Résumé

Le cancer de prostate est le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans, en Algérie il est le plus souvent diagnostiqué au stade métastatique, le traitement médical à ce stade est basé essentiellement sur la castration. Des études récentes montrent suivant les cas l'avantage d'associer à l'hormonothérapie classique des thérapeutiques nouvelles incluant des hormonothérapies de deuxième génération ou une chimiothérapie avec amélioration de la survie globale. L'objectif de cet article est de faire le point sur les données récentes dans le traitement du cancer de prostate métastatique.

>>> Mots-clés :

Cancer de prostate, métastases, hormonothérapie, chimiothérapie

Introduction

Dans le monde, le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes, avec environ 1,1 million de diagnostics en 2012 ⁽¹⁾ ; en Algérie l'incidence est de 27,5 pour 100.000 hommes en 2017. Il occupe la deuxième position derrière le cancer colorectal et constitue 14,2 % des cancers masculins ⁽²⁾, il est diagnostiqué le plus souvent à un stade métastatique ou localement avancé.

L'hormono-dépendance du cancer de la prostate a été décrite par Huggins qui lui a valu le prix Nobel de médecine, la castration qu'elle soit chirurgicale (orchidectomie) ou médicale (agonistes ou antagonistes de la LH-RH), représente la base du traitement médical du cancer de prostate métastatique.

Les facteurs pronostiques sont représentés par le type histologique, l'état général du patient, le nombre, et la localisation des métastases osseuses, la présence de métastases viscérales.

Ces analogues de la LH-RH ont pour but de diminuer

Abstract

Prostate cancer is most common in men over 50 years, in Algeria it is most often diagnosed at the metastatic stage, castration is standard treatment at this stage. Recent studies show, depending on the case, the advantage of combining conventional hormone therapy with new therapies including second generation hormone therapy or chemotherapy with improved overall survival. The aim of this article is the focus of recent data in the treatment of metastatic prostate cancer.

>>> Key-words :

Prostate cancer, metastasis, androgen deprivation, chemotherapy.

la production de testostérone à moins de 50 ng/ml (1.7nmol/l)

Avant toute instauration du traitement hormonal, une évaluation doit être effectuée, elle sera clinique en recherchant les antécédents cardio-vasculaires, la notion d'un diabète ou toute autre pathologie pouvant être aggravée par le traitement hormonal.

Un bilan biologique complet (NFS, triglycérides, cholestérol, glycémie) sera demandé.

Analogues de la LH-RH

a. Agoniste de la LH-RH

La GnRH ou LH-RH est une hormone sécrétée par l'hypothalamus qui régule les concentrations de LH et FSH. Sa sécrétion est freinée par la testostérone, l'oestradiol et la progestérone. Elle possède deux effets physiologiques opposés en fonction de la quantité produite. Lorsqu'elle est sécrétée de façon pulsée, elle permet la libération de la LH et de la FSH en stimulant l'hypophyse.

Lors d'une administration continue, ses concentrations élevées vont entraîner une désensibilisation des récepteurs à la LH et FSH et donc une absence de production de ces hormones. La chute de LH et de FSH va entraîner une chute du taux d'œstradiol et de testostérone.

Les effets physiologiques des analogues de la LH-RH reposent sur l'arrêt du phénomène pulsatile de la sécrétion de LH-RH entraînant un arrêt de la synthèse de testostérone. Plusieurs agonistes de la GnRH possèdent une indication dans le cancer de la prostate. Ces analogues possèdent tous une durée d'action longue pour obtenir l'effet physiologique voulu.

Les fréquences d'injections se font soit mensuelle, trimestrielle ou semestrielle selon les spécialités. Lors de l'initiation du traitement, l'arrêt du phénomène de la synthèse pulsatile de LH-RH provoque une sécrétion intense et soutenue de FSH et LH et donc un pic de testostérone (effet flare up). Ce pic est suivi d'un effondrement des sécrétions gonadotrophiques hypophysaires. Pour annihiler cet effet flare up, un anti-androgène peut être administré sur une période courte à l'initiation d'un traitement par analogue de la LH-RH.

b. Antagoniste de la LH-RH

Le seul antagoniste de la LH-RH est le Degarelix. Cette molécule agit en se fixant de façon réversible et compétitive aux récepteurs de la GnRH hypophysaire entraînant une réduction immédiate de LH et de FSH et donc de la synthèse de testostérone. Contrairement aux agonistes de la LH-RH, il n'y a pas d'effet flare up en début de traitement.

Anti androgènes de première génération

Les anti androgènes non-stéroïdiens représentés surtout par le flutamide, le bicalutamide et le nilutamide ont une action sur le récepteur aux androgènes (RA) qui est intra-cytoplasmique. Leur action est périphérique.

Les anti androgènes rentrent en compétition avec la Dihydrotestostérone sur le domaine de fixation du RA. Ils inhibent ainsi la translocation du RA vers le noyau de la cellule et donc sa fixation à l'ADN avec comme conséquence immédiate l'absence d'activation d'un certain nombre de gènes androgéno-dépendants.

Les anti-androgènes stéroïdiens (Acétate de ciproterone) ont une action mixte, périphérique comme les anti-androgènes non-stéroïdiens et centrale par action anti-gonadotrope,

Une revue de la Cochrane ⁽³⁾, comparant les anti-androgènes non-stéroïdiens à la castration (chimique ou chirurgicale),

montre que les anti-androgènes non-stéroïdiens ont des résultats moindres par rapport à la castration en matière de survie globale, de progression clinique et d'effets secondaires.

Modalités thérapeutiques

a. Traitement continu ou intermittent

L'hormonothérapie entraîne des complications qui altèrent la qualité de vie du patient, la notion de traitement intermittent vise à réduire ces complications, sans aggraver la maladie avec amélioration de la qualité de vie, et retarder la résistance à la castration.

L'étude SWOG 9346 a inclus 1.535 patients métastatiques. Elle n'a pas démontré de non-infériorité entre les deux traitements avec une espérance de vie plus faible (5,1 vs 5,8 ans) dans le groupe traitement intermittent ⁽⁴⁾.

D. Brung sur une méta-analyse sur 4.668 de cancer de prostate tous stades confondus ne retrouve pas de différence en matière de survie globale, de survie spécifique ni du moment de progression de la maladie ⁽⁵⁾

Le traitement intermittent ne peut être envisagé qu'après une période d'induction par analogues de la LH-RH de six à neuf mois, avec un PSA <4ng/ml. Le traitement est repris en cas de progression clinique ou d'atteinte d'un niveau du PSA supérieur à une valeur entre 10-20 ng/ml chez les patients métastatiques ⁽⁶⁾.

b. Traitement immédiat ou différé

Chez les patients symptomatiques, le bénéfice de débiter le traitement immédiatement est recommandé. Pour les patients asymptomatiques, une revue de la Cochrane ⁽⁷⁾ comparant traitement hormonal précoce versus traitement hormonal tardif pour le cancer de la prostate à un stade avancé, a montré qu'un traitement hormonal précoce diminue probablement le risque de décès toutes causes confondues. Le risque d'effets indésirables graves pourrait être semblable à celui d'un traitement tardif.

Un traitement hormonal précoce réduit probablement le risque de décès suite à un cancer de la prostate et diminue légèrement le risque de problèmes liés à la propagation du cancer aux os.

c. Blocage androgénique complet ou incomplet

L'utilisation de l'hormonothérapie entraîne une diminution de la testostérone sérique de plus de 95%, néanmoins une stimulation androgénique par les androgènes d'origine surrénalienne va persister. D'où un traitement combiné avec adjonction d'un anti-androgène pour améliorer les résultats.

Sur une méta-analyse de 27 études randomisées incluant 1.287 patients atteints de cancer de prostate métastatique mis sous blocage androgénique complet (BAC), utilisant le flutamide ou blocage androgénique incomplet (BAI), les auteurs ne trouvent pas de différence sur la survie ⁽⁸⁾, Akaza retrouve une légère amélioration de la survie à 5 ans (< 5%), en utilisant le BAC avec le bicalutamide vs BAI, avec cependant une forte proportion d'effets secondaires du BAC à long terme ⁽⁹⁾.

d. Effets secondaires

Les effets indésirables rapportés comportent :

- Une diminution de la libido avec une impuissance révélée dans 80% des cas après 24 mois de traitements ;
- Des troubles vaso-moteurs types bouffées de chaleur
- Une déminéralisation osseuse (responsable à la longue d'une ostéoporose).

D'autres effets indésirables moins fréquents sont aussi évoqués : une anémie (due à un défaut de stimulation des précurseurs érythrocytaires), des anomalies lipidiques (avec augmentation des LDL et des triglycérides) et une gynécomastie (dans environ 5% des cas).

Cancer de prostate métastatique hormonosensible

Dans certaines situations, en plus de la castration classique (hormonothérapie de première génération ou orchidectomie) qui doit être maintenue, on peut adjoindre une hormonothérapie de deuxième génération.

L'acétate d'Abiraterone est inhibiteur spécifique et irréversible de la synthèse des androgènes à trois niveaux : testicule, surrénale, et cellule tumorale prostatique, il s'agit d'un inhibiteur enzymatique de la CYP17A1.

L'étude LATTITUDE ⁽¹⁰⁾, a inclut des patients atteints de cancer de prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm), présentant au moins deux des trois caractéristiques associées à un risque élevé (score de Gleason ≥ 8 , présence de trois lésions ou plus à la scintigraphie osseuse, ou présence de métastases viscérales mesurables, à l'exception des métastases ganglionnaires).

L'étude a montré que la survie globale (SG), avec un suivi médian de 51,8 mois était significativement plus longue dans le groupe association d'acétate d'Abiraterone, de prednisone (AA + P) et d'une thérapie par privation androgénique (TPA) comparativement à l'association placebo + TPA (53,3 mois / 36,5 mois).

L'enzalutamide est un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, il bloque la translocation nucléaire et empêche leur fixation à l'ADN.

L'étude ENZAMET ⁽¹¹⁾ était un essai clinique en mode ouvert mené auprès de 1.125 hommes atteints de CPSCm, randomisés pour recevoir un TPA et de l'enzalutamide, ou un anti-androgène non-stéroïdien (AANS : bicalutamide, nilutamide ou flutamide). La survie globale à trois ans était de 80% dans le groupe sous Enzalutamide et de 72 % dans le groupe sous AANS.

L'Apalutamide a une action similaire à celle de l'enzalutamide, il inhibe le RA en empêchant sa translocation nucléaire et sa liaison à l'ADN.

L'étude Titan ⁽¹²⁾ a inclus 1.052 patients atteints de CPSCm randomisés en Apalutamide avec TPA ou TPA seul, la SG à 24 mois était 82,4% groupe Apalutamide contre 73,5% groupe placebo. La chimiothérapie a une place dans le CPSCm, à base de Docetaxel qui est un dérivé des taxanes, qui se lie à la tubuline et qui inhibe la mitose et la prolifération tumorale.

Le Docetaxel a été évalué dans plusieurs études STAMPEDE ⁽¹³⁾, CHARTED ⁽¹⁴⁾, GETUG-AFU15 ⁽¹⁵⁾, une méta-analyse de la Cochrane de ces trois études ⁽¹⁶⁾, a montré que l'ajout précoce (dans les 120 jours), d'une chimiothérapie à base de taxanes à une suppression androgénique, prolonge probablement la survie globale et spécifique, et retarde la progression de la maladie, avec néanmoins une toxicité avérée due à la chimiothérapie.

Cancer de prostate métastatique résistant à la castration

La résistance à la castration est représentée par une élévation continue du PSA malgré un taux de testostérone bas (au niveau de la castration), il peut s'agir aussi d'une progression de la maladie préexistante et/ ou apparition de nouvelles métastases.

L'attitude thérapeutique dépend d'un certain nombre de critères notamment les traitements antérieurs pour le cancer de prostate hormonosensible métastatique, et du cancer de prostate résistant à la castration non métastatique, de la qualité de la réponse et rythme de progression lors du traitement précédent, des résistances croisées connues entre les agents ciblés sur les récepteurs aux androgènes, et des interactions médicamenteuses.

Le Docetaxel à une injection de 75 mg/m² à J1 toutes les 3 semaines (DOC75), a été évalué dans l'étude de Tannok ⁽¹⁷⁾, il a été associé à la prednisone comparé à la Mitoxantrone MTX12, 1.006 patients présentant un cancer de prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) ont été inclus. En comparaison au MTX12, le DOC75 a permis un allongement de la survie globale de 2,4 mois en comparaison à la Mitoxantrone.

Le Cabazitaxel peut être utilisé, l'étude TROPIC⁽¹⁸⁾ l'a comparé à la Mitoxantrone chez des patients prétraités par Docetaxel avec un gain de 2,5 mois de la survie globale par rapport à la Mitoxantrone.

L'Abiraterone a été étudiée en post-Docetaxel (étude COU-AA-301)⁽¹⁹⁾ chez les CPRCm. En 2011, les résultats montraient une survie globale médiane de 15,8 mois dans le groupe Abiraterone contre 11,2 dans le groupe placebo. En Pré-Docetaxel, l'Abiraterone est efficace, (Étude COU-AA-302)⁽²⁰⁾ avec une survie globale de 34,7 mois pour le groupe Abiraterone contre 30,3 dans le groupe placebo et ceci après un suivi de 49,2 mois.

L'étude AFFIRM⁽²¹⁾ dans le CPRCm a évalué l'Enzalutamide en post-Docetaxel, après un suivi médian de 14,4 mois, la survie globale est de 18,4 mois dans le bras Enzalutamide contre 13,6 mois dans le bras placebo. Chez les patients chimio-naïfs, l'Enzalutamide dans l'essai PREVAIL⁽²²⁾ a montré son efficacité. La médiane de survie globale était de 32,4 mois dans le groupe Enzalutamide contre 30,2 mois dans le groupe placebo et ceci après un suivi médian de 22 mois.

Traitements ciblant les métastases osseuses

Le radium 223 est un produit radio pharmaceutique ciblant l'os. Il a montré dans l'étude ALSYMPCA⁽²³⁾ une augmentation de la survie globale de 2,8 mois par rapport au groupe placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avec présence de métastases osseuses. Le Radium 223 a été associé à une diminution de 30% du risque de décès.

Le Dénosumab est un anticorps monoclonal ciblant le ligand du facteur Rank (RANKL). RANKL est un facteur de croissance majeur pour la formation des ostéoclastes. Il s'est révélé efficace dans la prévention de la perte de tissu osseux et des nouvelles fractures vertébrales dues au traitement hormonal. Comparé à l'acide zoledronique, il retarde l'apparition des complications osseuses (20,7 vs 17,1 mois)⁽²⁴⁾.

Conclusion

La prise en charge du cancer de prostate métastatique est en constante évolution. L'arsenal thérapeutique a été bouleversé par l'avènement de nouvelles molécules qui ont permis d'améliorer la survie avec une meilleure qualité de vie.

Date de soumission

08 Décembre 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015.
2. Registre des tumeurs d'Alger Année 2017. INSP
3. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014
4. Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368: 1314.
5. D Brungs, J Chen, P Masson & R J Epstein Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis *Prostate cancer and Prostatic Diseases* 17, pages105-111(2014)
6. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Kwast TH, van der Poel H, Rouvière O, Wiegler T: Guidelines on prostate cancer. In.: *European Association of Urology*; 2014: 172.
7. Kunath, F., et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019
8. Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 1998. 339: 1036.
9. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*, 2009. 115: 3437.
10. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700.
11. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31
12. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24
13. James ND, Sydes MR, Clarke NW 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, multi-arm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-77.
14. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemo-hormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
15. Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;
16. Sathianathan, N.J., et al. Taxane-based chemo-hormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018
17. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1502
18. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus Cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet Lond Engl*. 2 oct 2010;376(9747):1147-54.
19. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COUAA-301 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. oct. 2012;13(10):983-92.
20. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. févr 2015;16(2):152-60.
21. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med*. 27 sept 2012;367(13):1187-97.
22. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. févr 2017;71(2):151-4.
23. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
24. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab vs. zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813.