

L'Hormonothérapie des cancers de la prostate



**Dr A. Zouhair,
MER & PD
Department of
Radiation Oncology
CHUV-Lausanne, CH**

OBJECTIFS DE LA PRESENTATION

Hormonothérapie: quelques rappels

Hormonothérapie dans les stades
métastatiques

Hormonothérapie adjuvante à la
radiothérapie:

- ❖ Dans les stades localement avancés
- ❖ Dans les stades précoces

OBJECTIFS DE LA PRESENTATION

Hormonothérapie: quelques rappels

Hormonothérapie dans les stades
métastatiques

Hormonothérapie adjuvante à la
radiothérapie:

- ❖ Dans les stades localement avancés
- ❖ Dans les stades précoces

L'hormonothérapie des cancers de la prostate: un peu d'histoire...

1941: Huggins (prix Nobel) & Hodges

l'orchidectomie dans les cancers de la prostate
métastatiques : effet bénéfique (palliation)

1974: Green & Bodner

diethylstilbestrol améliore le contrôle local

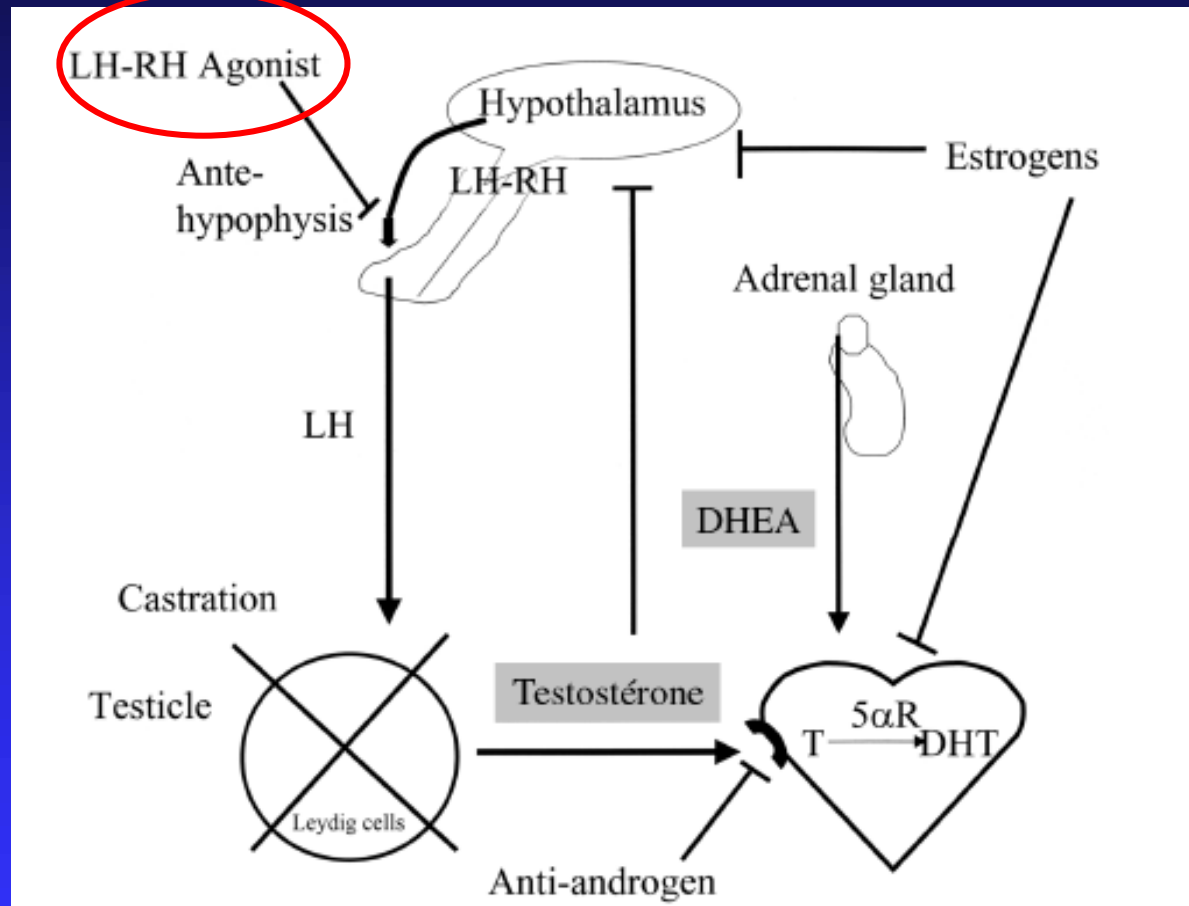
1982: Tolis

“castration médicale” avec analogues d'agonistes de
gonadotropine-R.H.

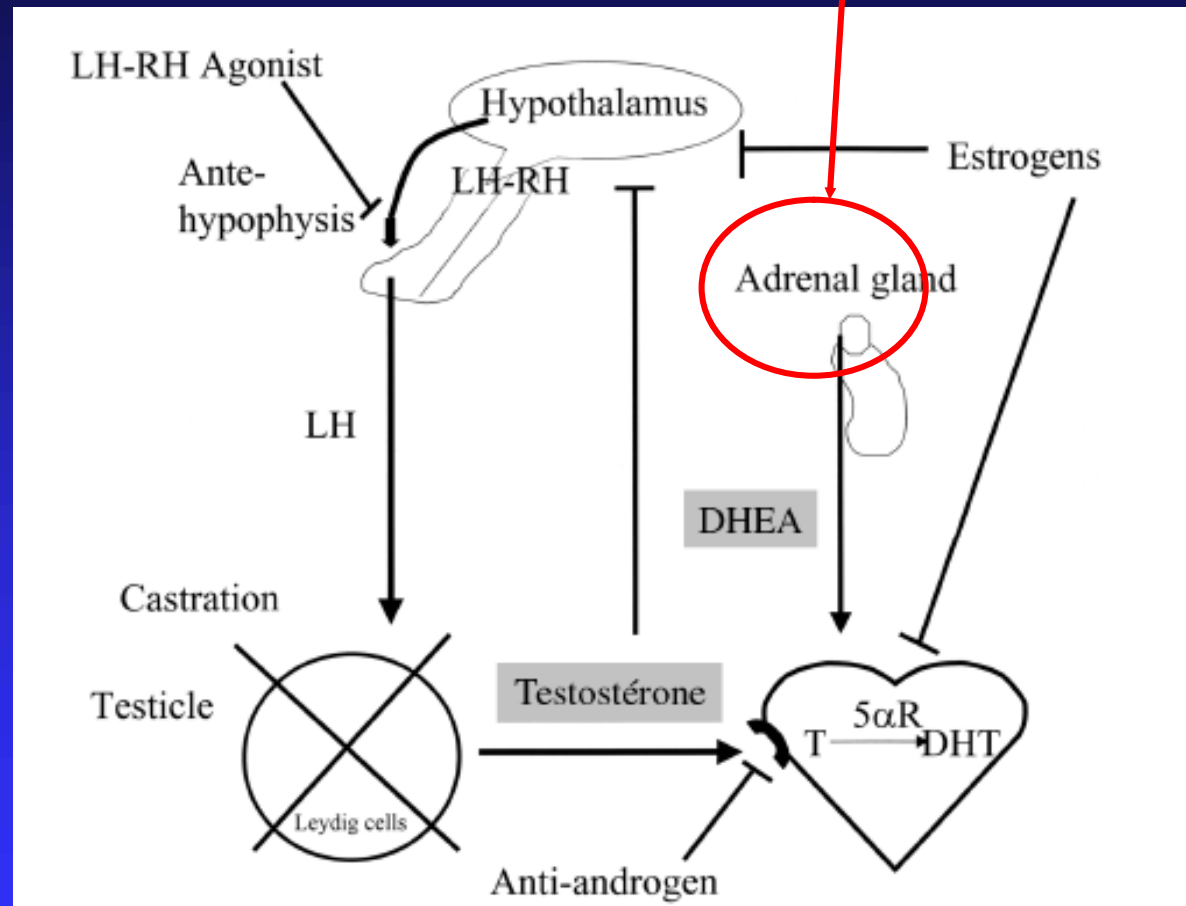
1997: Bolla

Hormonothérapie avec radiothérapie dans les cancers
localement avancés

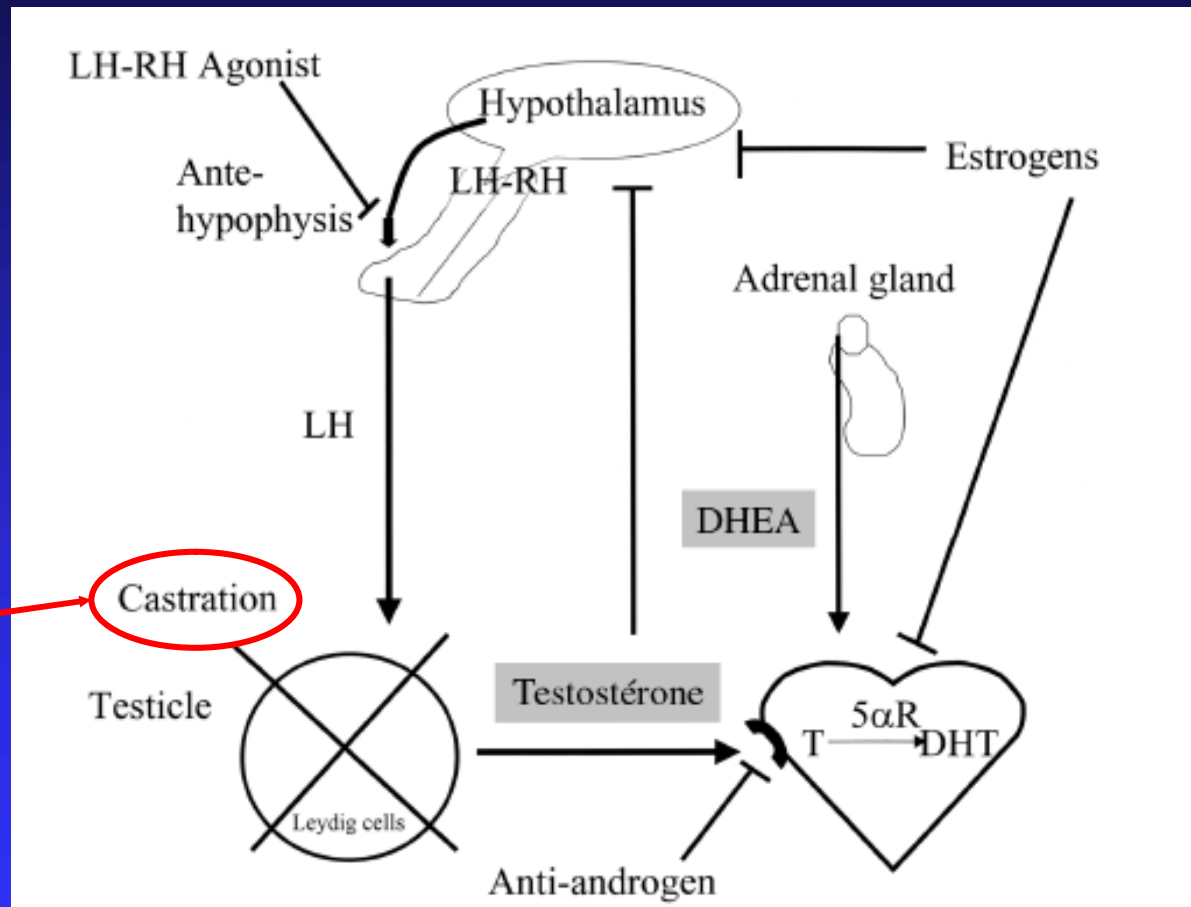
1) LH-RH analogues : ex Goserelin (Zoladex)

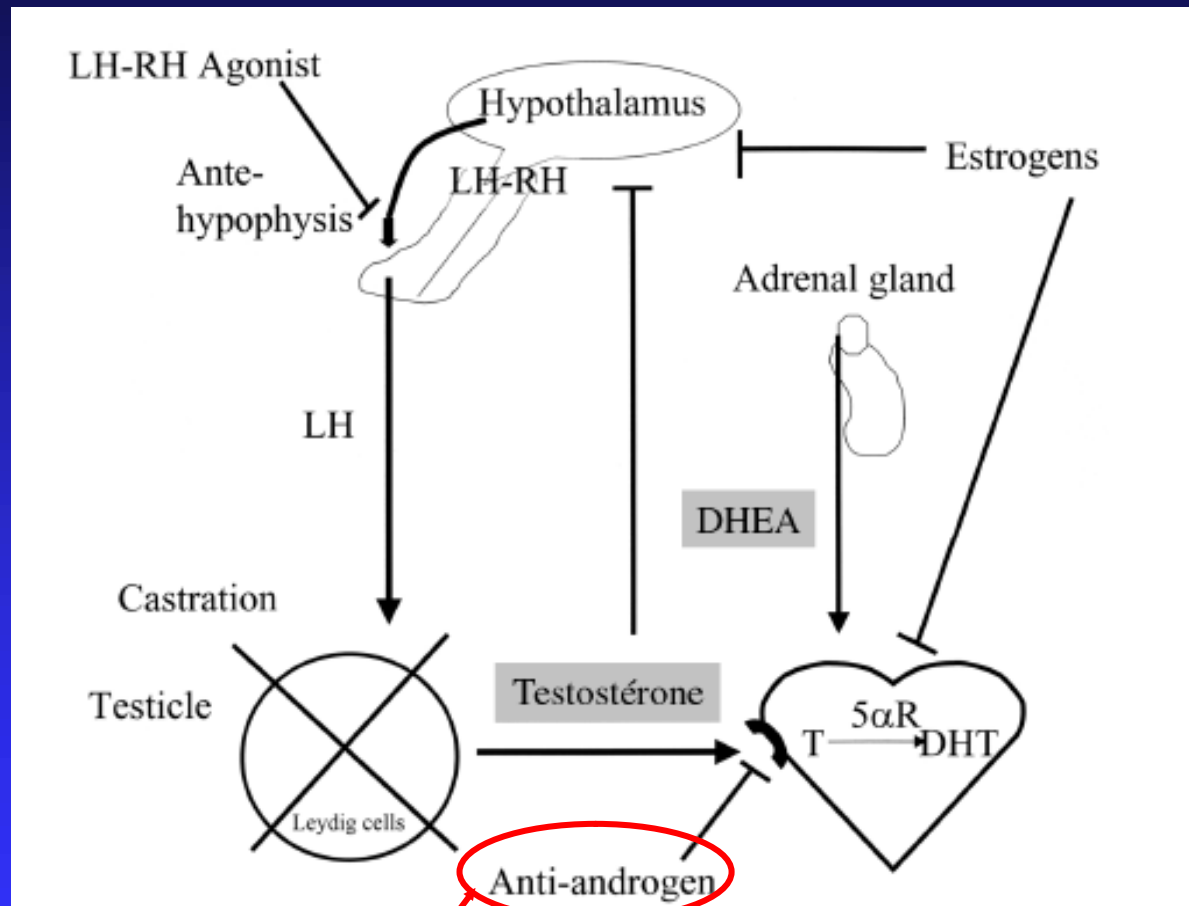


2) Inhibition surrenalienne: ex Ketoconazole



3) Castration

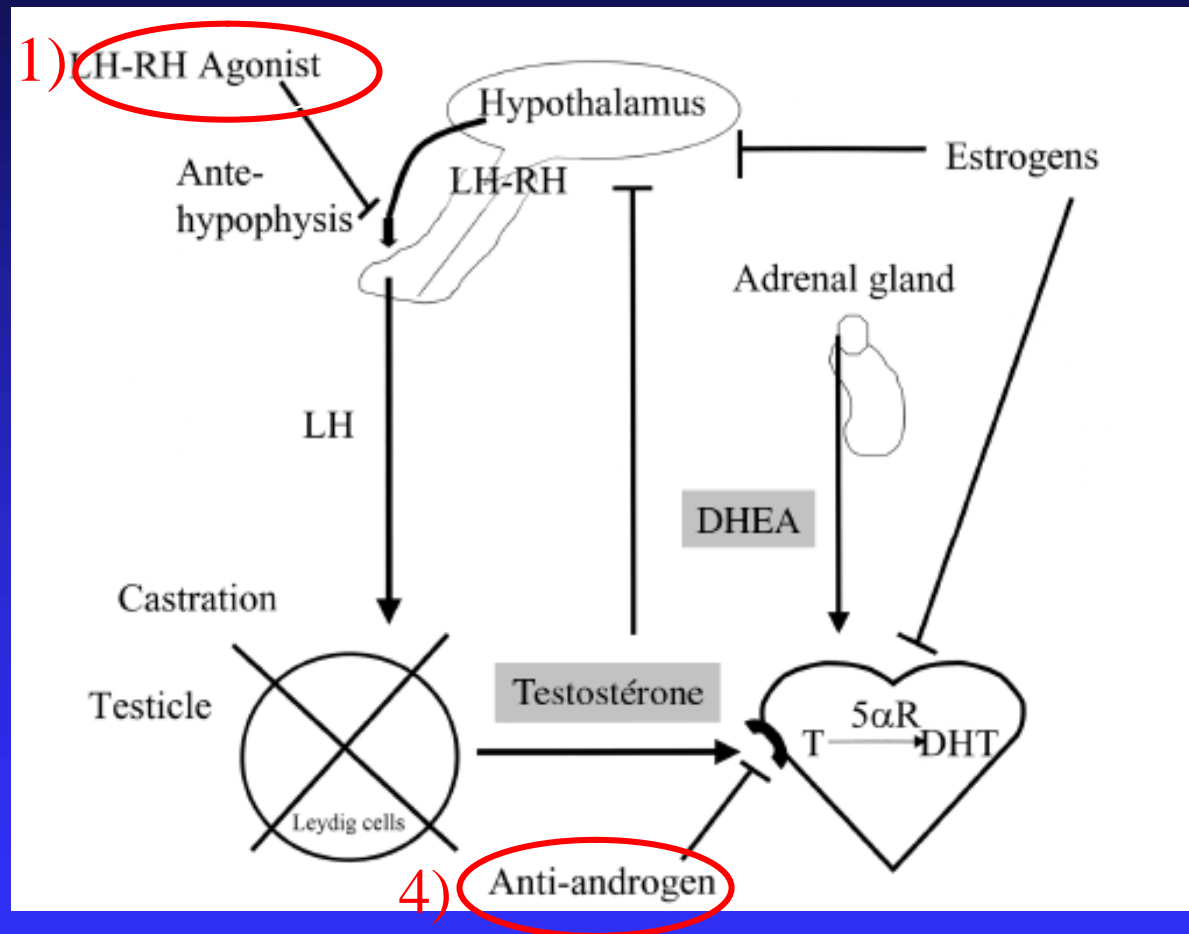




4) Antagonistes des recepteurs d'androgènes:

Ex : Bicalutamide (Casodex)

Blocage androgénique « total » : 1+4 (Labrie et coll.)



OBJECTIFS DE LA PRESENTATION

- Hormonothérapie: quelques rappels
- Hormonothérapie dans les stades métastatiques
- Hormonothérapie adjuvante à la radiothérapie:
 - ❖ Dans les stades localement avancés
 - ❖ Dans les stades précoces

Objectifs de l'hormonothérapie

Obtenir une palliation efficace

Pour obtenir un effet antitumoral efficace:

Arriver à des taux sériques correspondant
à une castration chirurgicale:

$<20\text{ng/dL}$

Urology 2000, 54:1021

Première étude randomisée prouvant l'efficacité du traitement anti-androgénique dans les cancers métastatiques

Etudes du MRC (UK)

-534 patients avec cancer localement avancé ou métastatique sans symptômes

-Randomisés entre **observation** ou **HT immédiate**

Résultats:

Décès dus au cancer : **71%** contre **62%** ($p < .001$)

Compression médullaire : **4.9%** contre **1.9%** ($p < .02$)

Obstruction ureterale : **11.8%** contre **7%** ($p < .02$)

Fractures pathologiques : **4.5%** contre **2.3%** ($p < .05$)

Première étude randomisée prouvant l'efficacité du
traitement anti-androgénique
dans les cancers métastatiques

MBE niv 1

Etudes du MRC (UK)

-534 patients avec cancer localement avancé ou
métastatique sans symptômes

-Randomisés entre **observation** ou **HT immédiate**

Résultats:

Décès dus au cancer : **71%** contre **62%** ($p < .001$)

Compression médullaire : **4.9%** contre **1.9%** ($p < .02$)

Obstruction urétérale : **11.8%** contre **7%** ($p < .02$)

Fractures pathologiques : **4.5%** contre **2.3%** ($p < .05$)

Castration chirurgicale ou hormonothérapie?

- 10 études randomisées ont été réunies dans une méta-analyse:
- Elles ont démontré une **EQUIVALENCE** entre chirurgie et hormonothérapie dans:

La survie

La survenue d' «évènements»

Le temps jusqu'à la progression

Castration chirurgicale ou hormonothérapie?

MBE niv 1

- 10 études randomisées ont été réunies dans une méta-analyse:
- Elles ont démontré une EQUIVALENCE entre chirurgie et hormonothérapie dans:

La survie

La survenue d' «évènements»

Le temps jusqu'à la progression

Problèmes non résolus de l'hormonothérapie

- La durée moyenne de réponse à l'HT est de 18-24 mois (puis...résistance)
- Les effets secondaires sont parfois considérables : bouffées de chaleur, risque de déminéralisation, diminution de la masse musculaire, troubles psychologiques/cognitifs, gynécomastie, impuissance
- Controverses non résolues:
 - hormonothérapie intermittente
 - blocage androgénique total



OBJECTIFS DE LA PRESENTATION

- Hormonothérapie: quelques rappels
- Hormonothérapie dans les stades métastatiques
- Hormonothérapie adjuvante à la radiothérapie:
 - ❖ Dans les stades localement avancés
 - ❖ Dans les stades précoces

Rationnel d'associer HT et RT

■ HT néoadjuvante

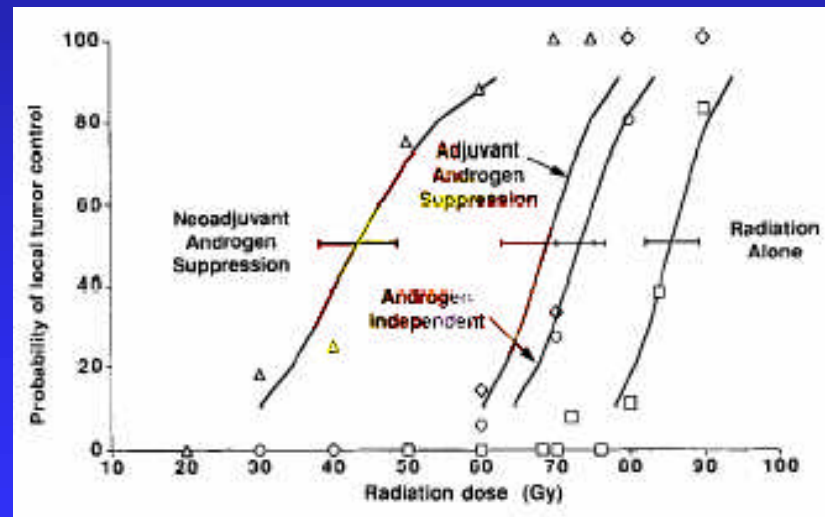
◆ Cytoréduction:

- diminution du nombre de cellules clonogènes
- réduction du volume tumoral (donc diminution de l'hypoxie)
- Diminution du volume rectal irradié (tissus sains)
- études **RTOG**

Données expérimentales: la cytoréduction augmente l'efficacité de la RT

ANDROGEN DEPRIVATION AND RADIATION THERAPY: SEQUENCING STUDIES USING THE SHIONOGI *IN VIVO* TUMOR SYSTEM

ANTHONY L. ZIETMAN, M.A., M.D., M.R.C.P., F.R.C.R., ETHAN A. PRINCE, B.S.,
BRUCE M. NAKFOOR, M.D. AND JEANNINE J. PARK, B.S.



Rationnel d'associer HT et RT

■ HT concomitante

◆ synergie cytotoxique

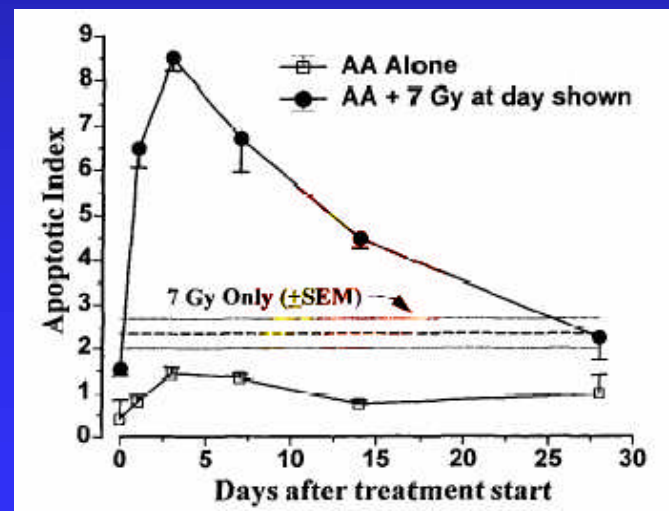
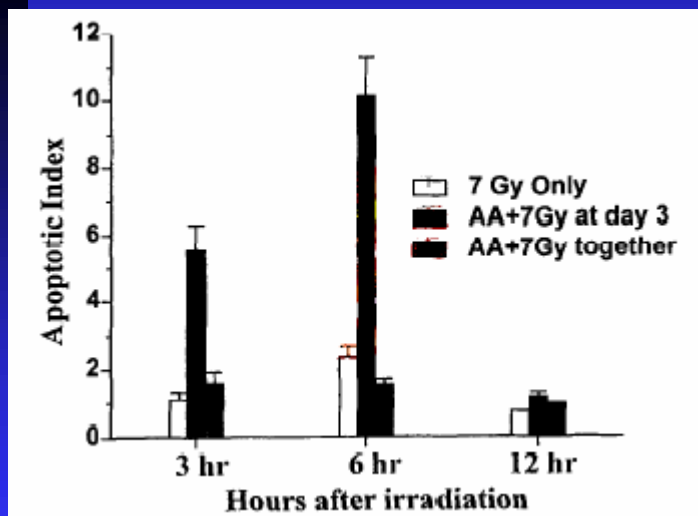
- Effet supra-additif sur l'apoptose?
- diminution de la repopulation accélérée pendant la radiothérapie
- études **EORTC**

Données expérimentales: un effet synergique?

SUPRAADDITIVE APOPTOTIC RESPONSE OF R3327-G RAT PROSTATE TUMORS TO ANDROGEN ABLATION AND RADIATION

DARYL LIM JOON, M.D.,^{†,1} MASATOSHI HASEGAWA, M.D.,^{†,2} CHARLES SIKES, B.S.,[†]
VINCENT S. KHOO, M.D.,[†] NICHOLAS H. A. TERRY, PH.D.,[†] GUNAR K. ZAGARS, M.D.,*
MARVIN L. MEISTRICH, PH.D.[†] AND ALAN POLLACK, M.D., PH.D.*

Departments of *Clinical Radiation Oncology, and [†]Experimental Radiation Oncology,
University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX



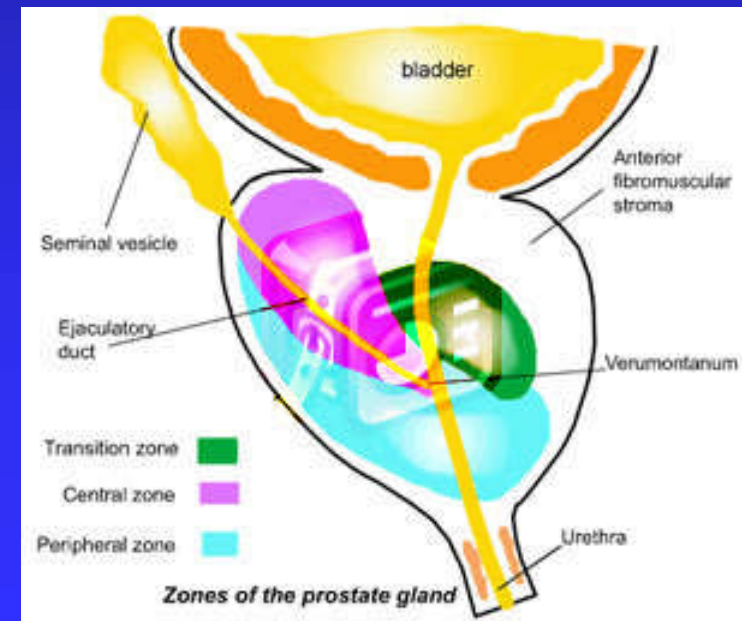
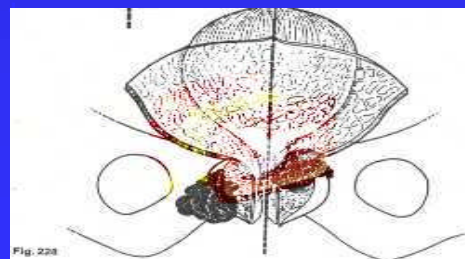
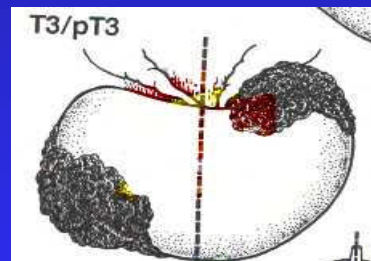
Joon et al, IJROBP, 1997

OBJECTIFS DE LA PRESENTATION

- Hormonothérapie: quelques rappels
- Hormonothérapie dans les stades métastatiques
- Hormonothérapie adjuvante à la radiothérapie:
 - ❖ Dans les stades localement avancés
 - ❖ Dans les stades précoces

RT + HT dans les stades localement avancés

- Pour quel stade?
- Quelle durée d'HT? Courte ou longue?
- Résultats



L'ESSAI EORTC: L'ETUDE « BOLLA »

IMPROVED SURVIVAL WITH RADIOTHERAPY AND GOSERELIN IN LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

IMPROVED SURVIVAL IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PROSTATE
CANCER TREATED WITH RADIOTHERAPY AND GOSERELIN

MICHEL BOLLA, M.D., DIONISIO GONZALEZ, M.D., PADRAIG WARDE, M.D., JEAN BERNARD DUBOIS, M.D.,
RENÉ-OLIVIER MIRIMANOFF, M.D., GUY STORME, M.D., JACQUES BERNIER, M.D., ABRAHAM KUTEN, M.D.,
CORA STERNBERG, M.D., THIERRY GIL, M.D., LAURENCE COLLETTE, M.Sc., AND MARIANNE PIERART

NEJM 1997; 337: 295-300

Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and Goserelin

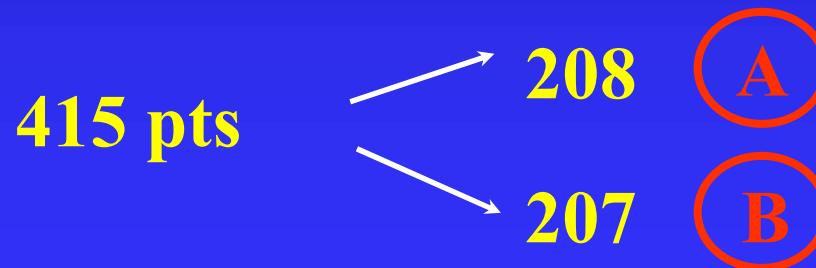
M. Bolla, MD, D. Gonzalez, MD, P. Warde, MD, J.B. Dubois, MD, R.O. Mirimanoff, MD, G. Storme, MD, J. Bernier, MD, A. Kuten, MD, C. Sternberg, MD, T. Gil, MD, L. Colette, M.Sc, and M. Pierart
NEJM 1997; 337: 295-300

- **Eligibilité** : T3, T4, N0, ou n'importe quel T grade 3.
- **Traitement** : RT : tous les patients : 70 Gy / 7s.

- **Randomisation** :



- **Recrutement**
t:



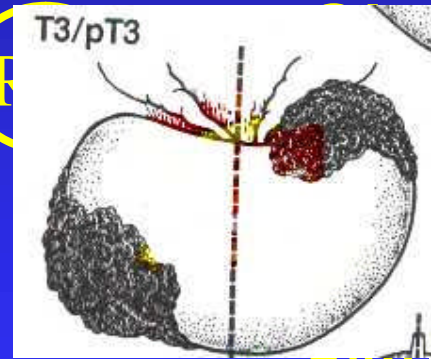
Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and Goserelin

M. Bolla, MD, D. Gonzalez, MD, P. Warde, MD, J.B. Dubois, MD, R.O. Mirimanoff, MD, G. Storme, MD, J. Bernier, MD, A. Kuten, MD, C. Sternberg, MD, T. Gil, MD, L. Colette, M.Sc, and M. Pierart
NEJM 1997; 337: 295-300

- **Eligibilité** : T3, T4, N0, ou n'importe quel T grade 3.
- **Traitement** : RT : tous les patients : 70 Gy / 7s.

- **Randomisation** :

R



ervation

A

erelin 3 ans

B

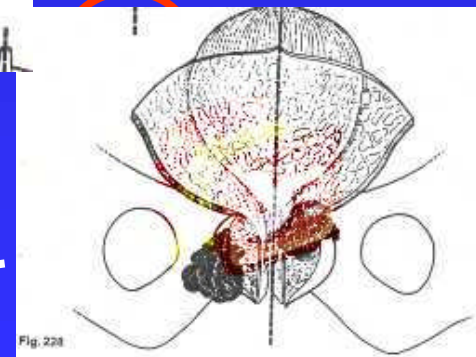
lutamide 1 mois)

- **Recrutement**

t:

415 pts

91% T3 et T4



L'ESSAI EORTC: L'ETUDE « BOLLA »

Bolla, N. Engl. J Med 337:295-300, 1997

	Survie 5 ans	Rechutes locales	Temps jusqu'à progression (an)
RT seule	62 %	27%	4.4
RT + Goserelin	79 %	3 %	6.6
p	0.001	0.001	0.001

L'ESSAI EORTC: L'ETUDE « BOLLA »

Bolla, N. Engl. J Med 337:295-300, 1997

MBE niv 1

	Survie 5 ans	Rechutes locales	Temps jusqu'à progression (an)
RT seule	62 %	27%	4.4
RT + Goserelin	79 %	3 %	6.6
p	0.001	0.001	0.001

SUIVI A LONG TERME DE L'ESSAI EORTC

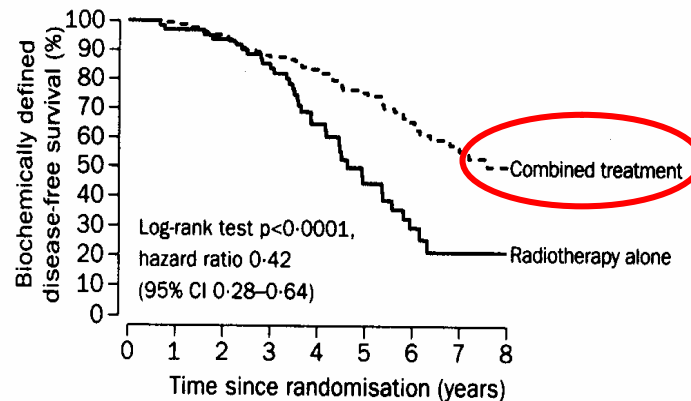
Lancet 2002;360:103-8

ARTICLES

Articles

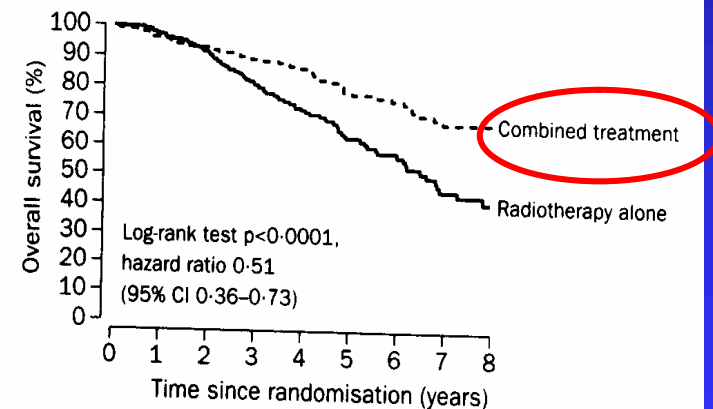
Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial

Michel Bolla, Laurence Collette, Léo Blank, Pdraig Warde, Jean Bernard Dubois, René-Olivier Mirimanoff, Guy Storme, Jacques Bernier, Abraham Kuten, Cora Sternberg, Johan Mattelaer, José Lopez Torecilla, J Rafael Pfeffer, Carmel Lino Cutajar, Alfredo Zurlo, Marianne Pierart



0	N	Number of patients at risk								
36	66	64	59	50	29	17	9	4	3	
56	170	169	157	138	116	76	50	26	13	

Figure 3: Kaplan-Meier estimates of the biochemically defined disease-free survival



0	N	Number of patients at risk									
81	208	199	177	146	106	70	46	30	16		
50	207	197	183	166	142	93	71	43	24		

Figure 2: Kaplan-Meier estimates of overall survival by treatment group

EORTC 22863 :

conclusions...et questions

- L'hormonothérapie concomitante et adjuvante de 3 ans augmente la survie dans les cancers de la prostate localement avancés

mais...

- Quelle durée optimale de l'hormonothérapie?
Rationnel pour l'étude **EORTC 22961**: RT + 6 mois versus 3 ans d'HT (Bolla et al, ASCO 2007)

Résultats préliminaires de l'Etude EORTC 22863

Bolla, ASCO proc, JCO 25, 18S: 238s

970 patients randomisés : RT+HT 6 mois vs RT+HT 3 ans

Stade T1-2 N1-2 ou T2-4 N0-2, (majorité T2c-T3)

Suivi médian 5.2 ans

	HT courte	HT longue	HR
Survie à 5ans	80.6%	85.3%	1.43
Survie sans progression	68.9%	81.8%	1.93
Survie sans progr. PSA	58.9%	78.3%	2.29

Conclusion : HT courte n'est pas équivalente à HT longue

Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial

James W Denham, Allison Steigler, David S Lamb, David Joseph, Hedy Mameghani, Sandra Turner, John Matthews, Ian Franklin, Chris Atkinson, John North, Michael Poulsen, David Christie, Nigel A Spry, Keen-Hun Tai, Chris Wynne, Gillian Duchesne, Olga Kovacev, Catherine D'Este

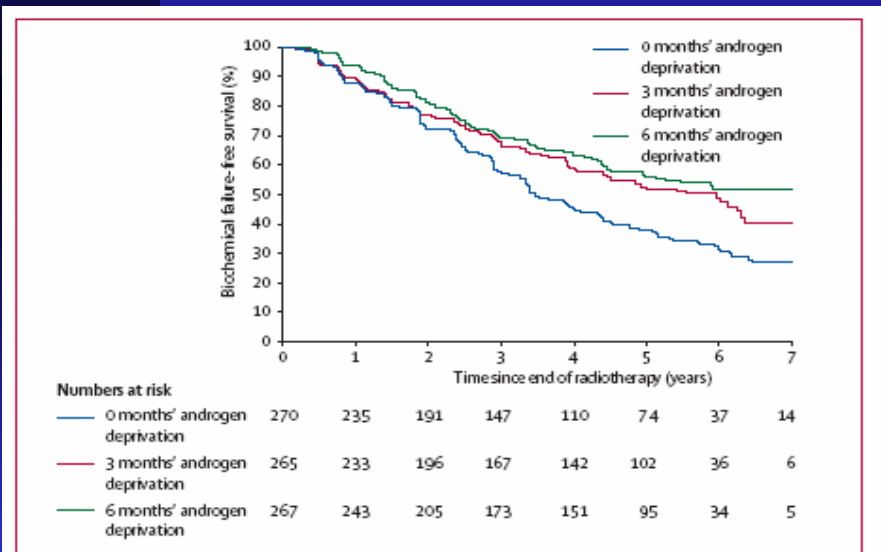


Figure 2: Biochemical failure-free survival

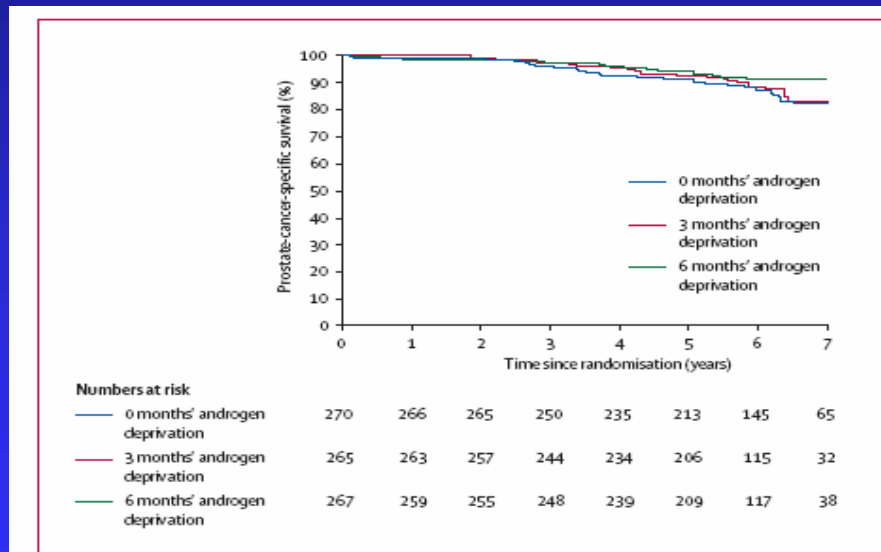


Figure 3: Prostate-cancer-specific survival

ETUDES DU GROUPE RTOG

Trial	Pts	Design	Dose RT(Gy) HT durée	BFS	OS
RTOG 85-31	977	RT+HT RT	65-70 longue durée +++++	+	- + GI 8-10
RTOG 86-10	471	RT+HT RT	65-70 4 mois	+	- + GI 2-6
RTOG 92-02	1554	RT+HT RT+HT	65-70+4 mois 65-70+2 ans	+	- + GI 8-10
RTOG 94-13	322	WP+N,CHT	70.2+ 4 mois	59.6 %	-
	323	PO+N,CHT	70.2+ 4 mois	44.3 %	
RTOG 94-13	322	WP+AHT	70.2+ 4 mois	48.9 %	-
	325	PO+AHT	70.2+ 4 mois	49.8 %	

OBJECTIFS DE LA PRESENTATION

- Hormonothérapie: quelques rappels
- Hormonothérapie dans les stades métastatiques
- Hormonothérapie adjuvante à la radiothérapie:
 - ❖ Dans les stades localement avancés
 - ❖ Dans les stades précoces

RT + HT dans les stades précoces

- Pour quel stade?
- Quelle type d'HT?
- Résultats

Stades précoces: stratification selon T, PSA, score de Gleason

Low-risk: T1b,c-2a; PSA \leq 10 ng/ml; G1 \leq 6

Intermediate-risk: T1b,1c-2a; PSA=10-20; G1 \leq 7
T2b,2c; PSA=10-20; G1 \leq 7

High-risk: PSA > 20; Gleason score 8-10

Les stades précoces

6-Month Androgen Suppression Plus Radiation Therapy vs Radiation Therapy Alone for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer

A Randomized Controlled Trial

Anthony V. D'Amico, MD, PhD

Judith Manola, MS

Marian Loffredo, RN, OCN

Andrew A. Renshaw, MD

Alyssa DellaCroce, BA

Philip W. Kantoff, MD

PROSTATE CANCER–SPECIFIC MORTALITY (PCSM) following external beam radiation therapy (RT) for patients with clinically lo-

Context Survival benefit in the management of high-grade clinically localized prostate cancer has been shown for 70 Gy radiation therapy combined with 3 years of androgen suppression therapy (AST), but long-term AST is associated with many adverse events.

Objective To assess the survival benefit of 3-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) alone or in combination with 6 months of AST in patients with clinically localized prostate cancer.

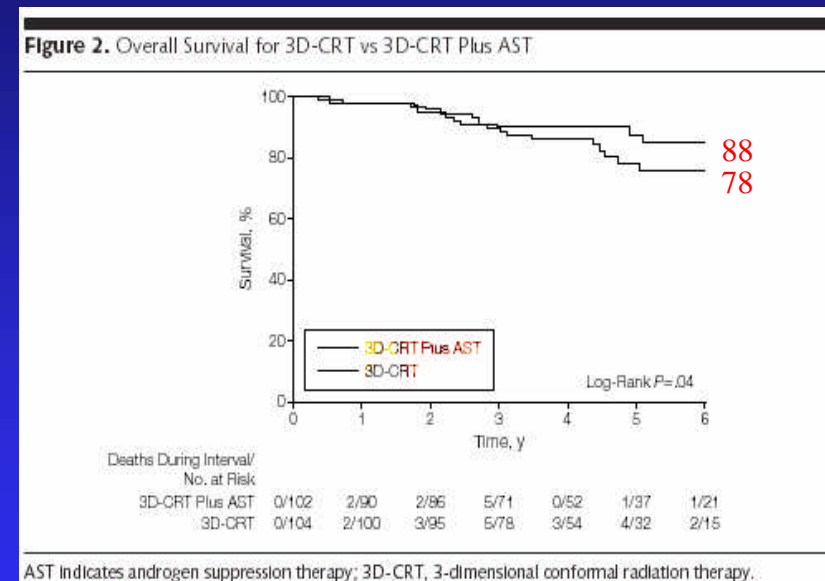
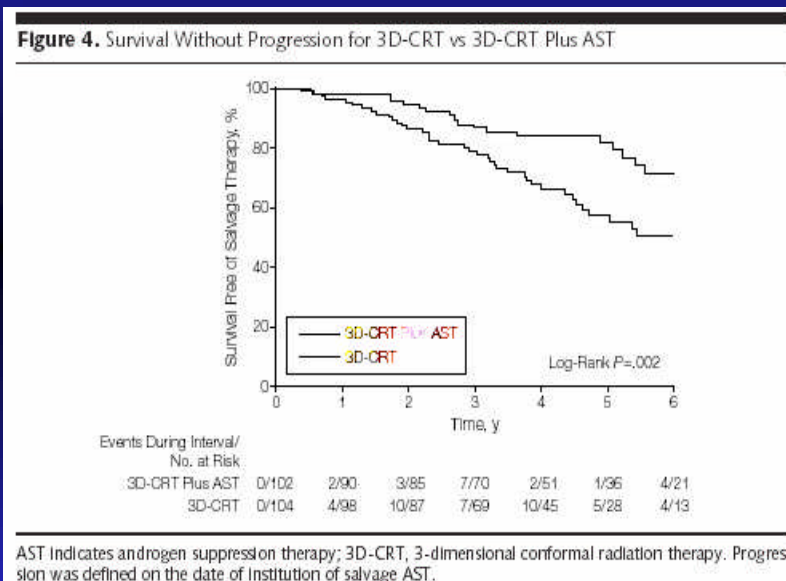
Design, Setting, and Patients A prospective randomized controlled trial of 206 patients with clinically localized prostate cancer who were randomized to receive 70 Gy 3D-CRT alone (n=104) or in combination with 6 months of AST (n=102) from December 1, 1995, to April 15, 2001. Eligible patients included those with a prostate-specific antigen (PSA) of at least 10 ng/mL, a Gleason score of at least 7, or radiographic evidence of extraprostatic disease.

D'Amico et al.

- 1995-2001, 206 patients, T1-2b, avec un PSA entre 10 et 40ng/ml et/ou un score de Gleason de 7 à 10
 - RT+HT (n=102): 70 Gy par 3D-CRT + HT de 6 mois débuté 2 mois avant RT = un LHRH + flutamide 250mg 3x/j
- vs.
- RT seule (n=104): 70 Gy par 3D-CRT

RESULTATS

Nombre patient peu élevé,
suivi trop court: 4.5 ans



Impact sur la survie globale +++

D'Amico et al, JAMA 2004

EORTC 22991

- Etude en cours
- T1b-c avec risque intermédiaire/élevé (PSA > 10, Gleason > 6) ou T2a, N0
- 70/74/78 Gy IMRT/3D-CRT +/- HT concomitante 6 mois (Analogue LH/RH)
- Participation à cette étude +++

Etude de D'Amico et al. prometteuse pour
certains groupes de patients,

EORTC 22991 en cours, ainsi que RTOG
9408, 9902, 9910...

CONCLUSIONS

L'hormonothérapie est très efficace dans les cancers de la prostate métastatiques

Certains problèmes/controverses persistent (résistance, blocage complet, ttt intermittent)

Dans les stades localement avancés, l'hormonothérapie adjuvante est devenu le standard

La durée et la séquence HT/RT sont encore à l'étude

Dans les stades précoces à haut risque, l'hormonothérapie associée à la radiothérapie est prometteuse, mais doit être encore confirmée

Merci de votre attention

