

Cancer de la Prostate

E.Kerboua, K.Bouzid

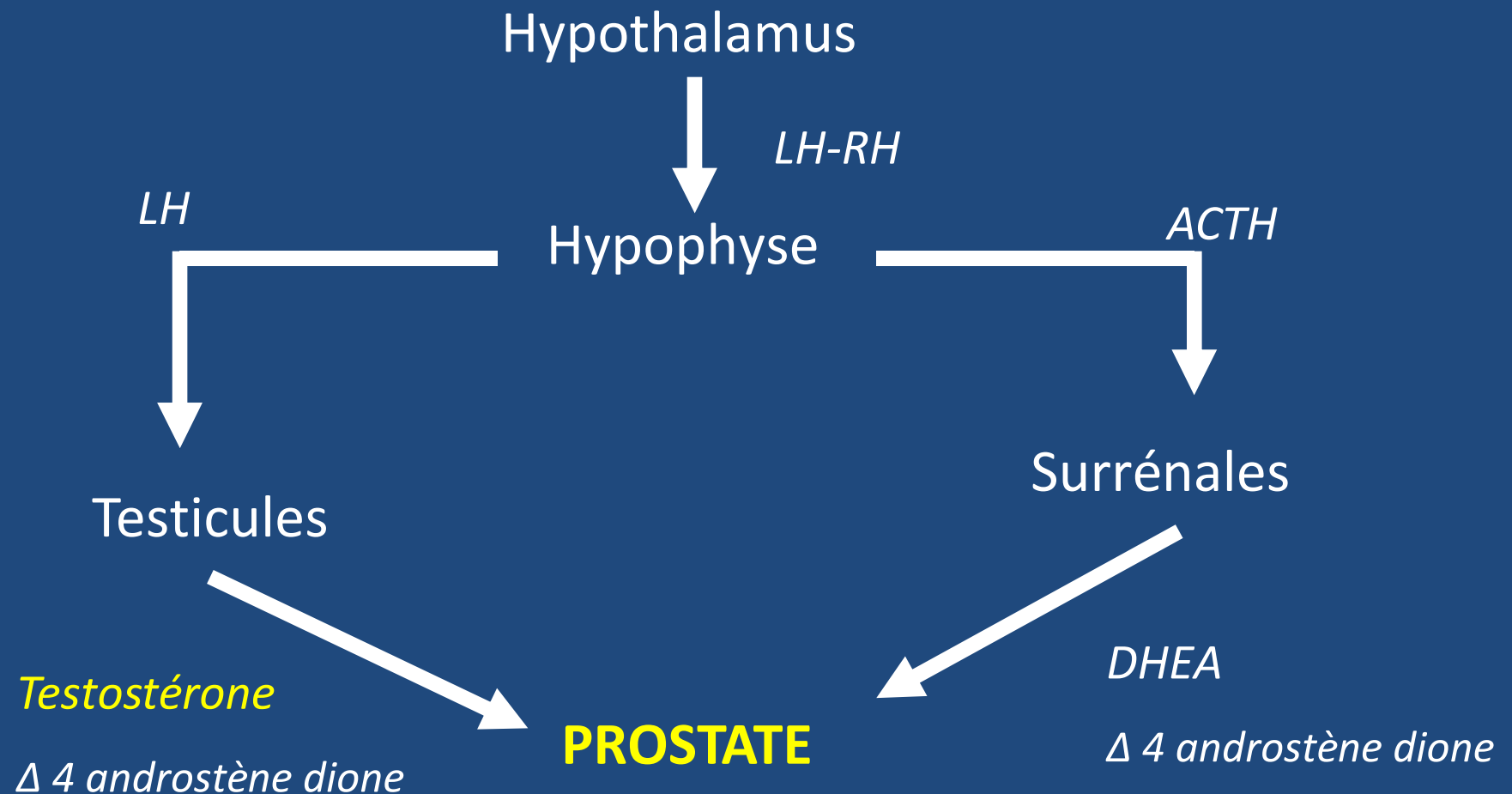
Oncologie Médicale & S.A.O.M

E.H.S Centre P & M CURIE, Alger

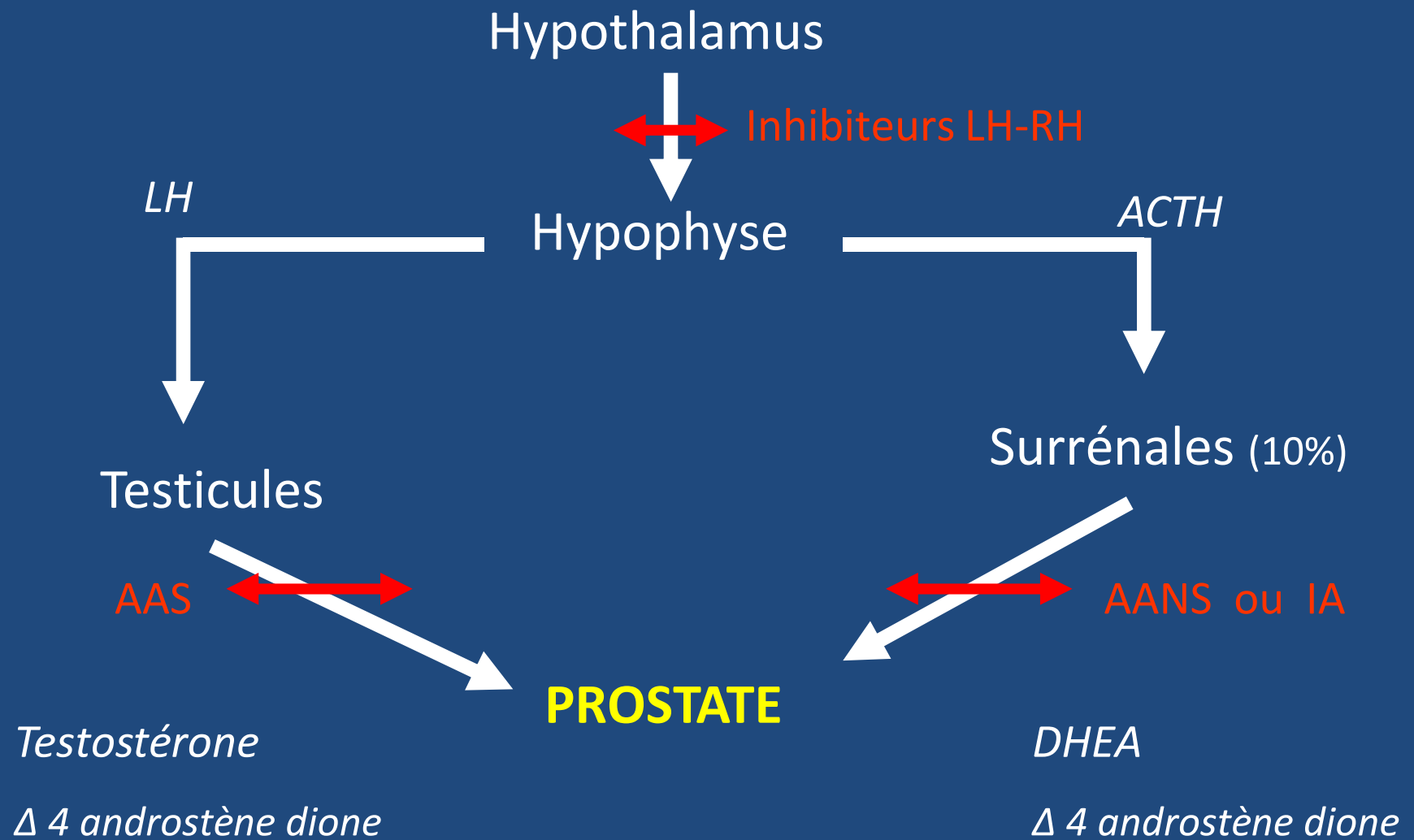
Huggins & Hodges 1941

- Le cancer de la prostate est androgéno-dépendant
- Améliorations symptomatiques significatives :
M+ os, compressions médullaires,
obstructions du tractus urinaire
- Nobel 1966

Mécanismes d'action des hormones dans le cancer de la prostate



Mécanismes d'inhibition hormonale du cancer de la prostate



Controverses thérapeutiques

- ? Initiation du traitement (PSA ↑ mais asymptomatique **vs** maladie métastatique symptomatique)
- ? Monothérapie **vs** CAB
- ? Continu **vs** intermittent
- M+: **TTP** sous hormonothérapie
reste entre 18 et 24 mois
OS 24 à 30 mois

Méthodes "androgéno-ablatives" (1)

- **Orchidectomie** bilatérale = "**has been**" gold standard Kc de la prostate M+
- **Orchidectomie sous-capsulaire** préservant l'albuginée et l'épididyme, (*pulpectomie*)
- Castration définitive, permanente
- Testostéronémie ↓ de 95% 3h après
- Préférence ψ **vs** perte des testicules

Méthodes "androgéno-ablatives" (3)

- **ANTIANDROGÉNES**

 - Stéroïdiens**

 - de Cyprotérone 1980

Acétate

 - Non Stéroïdiens**

 - Flutamide 1986

 - Nilutamide* 1986

 - Bicalutamide 1995 (potency!)

- SAE = diarrhée, hépatotoxicité **gr 4**
- Méta-analyse (J Urol 2000;164:1579-82) monothérapie par AA **vs** analogue LHRH ou orchidectomie : NS ou légèrement en faveur d'analogue LH-RH

Méthodes androgène-ablatives (4)

- **ANALOGUES LH-RH** (peptides de synthèse)
 - Triptoréline 1986**
 - Goséréline 1987**
 - Leuproréline 1988**
 - 1993** *Buséréline*
- Interfèrent avec la sécrétion "pulsatile" de LHRH
- Méta-analyse (*Ann Int Med* 2000;132:566-7): survie équivalente analogues LHRH vs Castration XT
- Effet **FLARE-UP**: ↑ paradoxale de la testostéronémie au début du traitement avec risque de SAE – adjoindre systématiquement un AA durant le 1^o mois de trt. Risque de mort subite (*J Urol* 1990;144:1479-80)

Institution de l'Hormonothérapie

- M+ symptomatiques
- Problèmes: stades précoces
 - PSA seul↑
 - XT avec N+
 - RT conf avec remontée des PSA
- Après traitement local initial, et remontée des PSA (récidive), instituer l'hormonothérapie quand le patient devient symptomatique

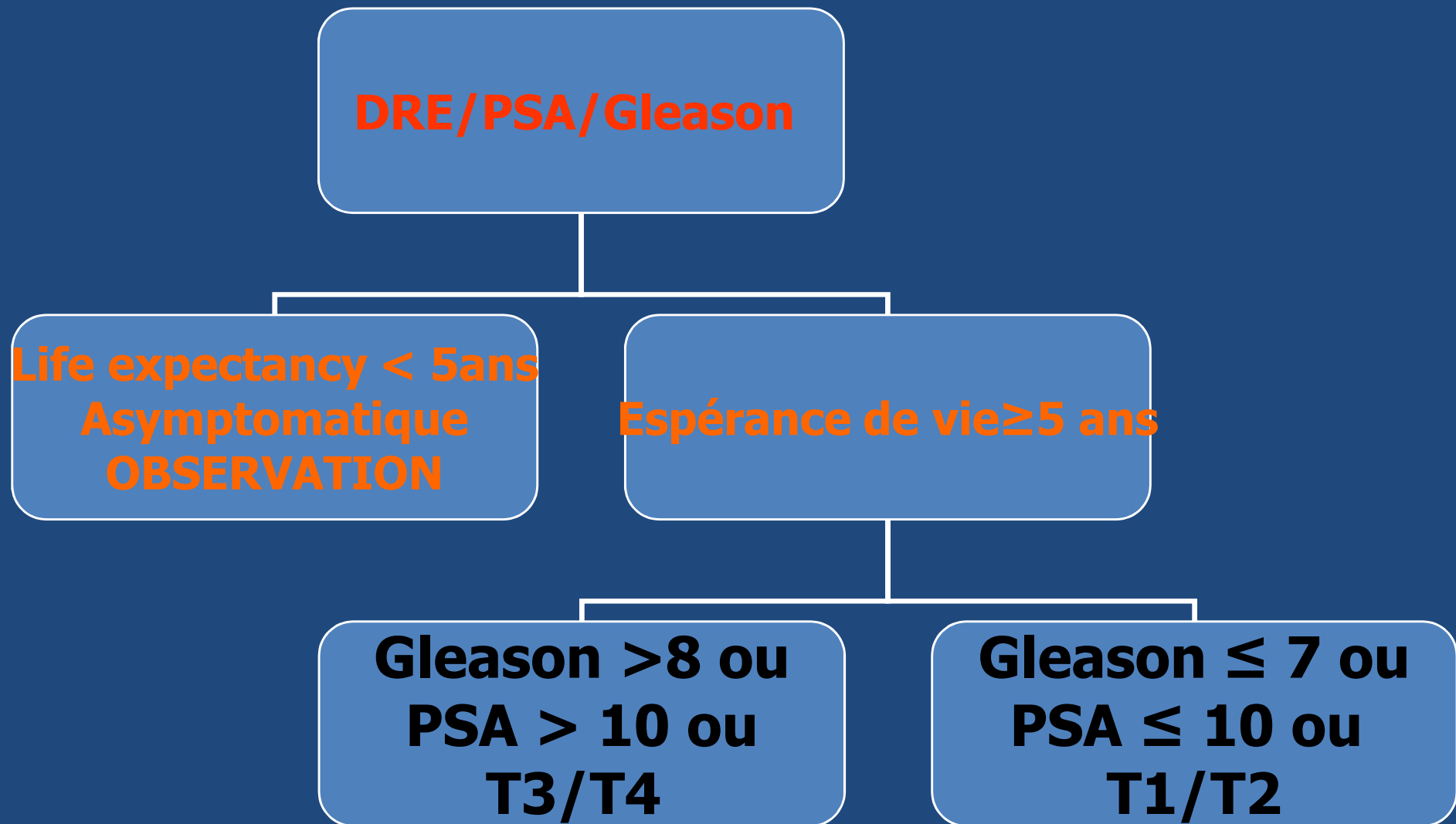
Surveillance du traitement

- Clinique
- PSA
- Testostéronémie Q0 Q3
- Effet secondaire commun de l'androgéno-privation = OSTEOPOROSE risque fracturaire x 5
à 17 DMO
initiale
biphosphonates "préventifs" en étude

HRPC?

- Élévation du PSA de 50% par rapport au nadir sous traitement, sur 2 dosages successifs à 15 jours d'intervalle = reprise évolutive biologique
- Hormono-indépendance = échec d'HT de 1^o ligne
- Hormono-résistance = échec d'HT de 2^o ligne

Newly diagnosed Prost Ca



Gleason > 8, PSA >10, T3,T4

Scinti Os
TDM thoracique
IRM abdomino-pelvienne

M 0

N+ ou
M viscérales
FNA

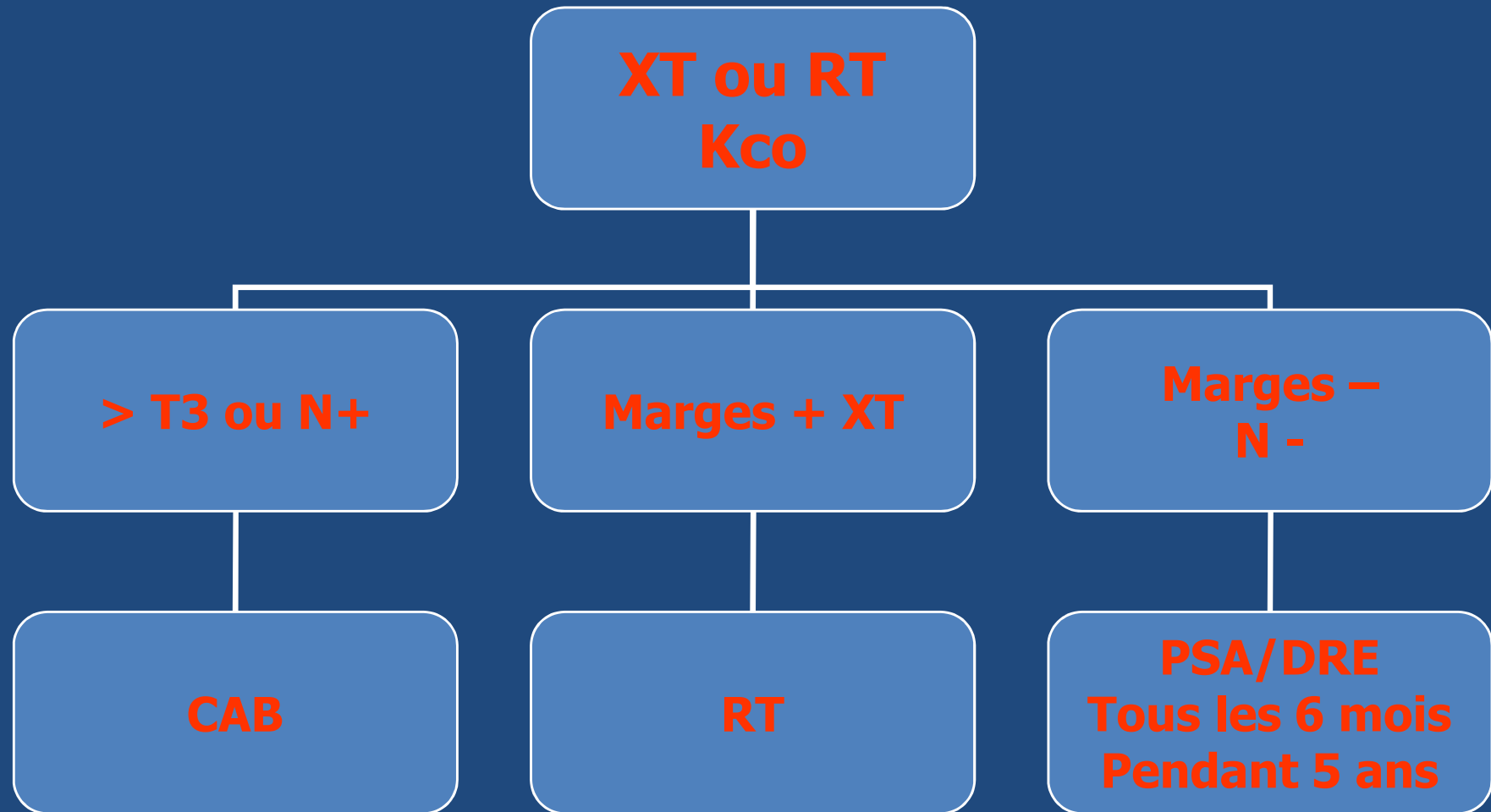
M+ os

RT conf
CAB

CAB

CAB

Gleason ≤ 7 , PSA ≤ 10 T1/T2



Cibles trt potentielles étude

EGF(exprimé dans 100%des métastases os du Kc prostate)/**EGFR**:

angiogénèse, progression tumorale, chimio-sensibilité des cellules tumorales

Her2/neu (human epidermal receptor 2) =>progression tumorale

PDGF et son récepteur **PDGFR** (exprimés par les c.tumorales et les metastases): **division cellulaire, angiogénèse, migration & survie cellulaire**

Activation PDGFR=> ↑expression de bcl2 et P13K/Akt=>**résistance à l'apoptose** et résistance des c.tumorales **à la CT** (paclitaxel) **cible thérapeutique**

DZ

- **LOCALISE**: HT Néoadjuvante (CAB) puis traitement local curatif – Prostatectomie radicale ou RT conformationnelle en fonction des abaques de décision (TNM/PSA/Gleason)
- **M+** : CAB avec prévention du FLARE-UP
- HRPC: chimiothérapie anticancéreuse ... & thérapies ciblées.
- Evaluation (s)

État des lieux

- Cancer le plus fréquent du DZien > 50 ans, incidence **9,6 p.10⁵** soit **≈ 1600/an**
- > 80% de M+ (OS) inaugurales
- **Corollaire**: Importance des formes hormono-réfractaires (échappement hormonal)
- Dep masse org par dosage des PSA ne peut être envisagé à l'échelle collective
- Dépistage "opportuniste" (10 % de clusters familiaux)

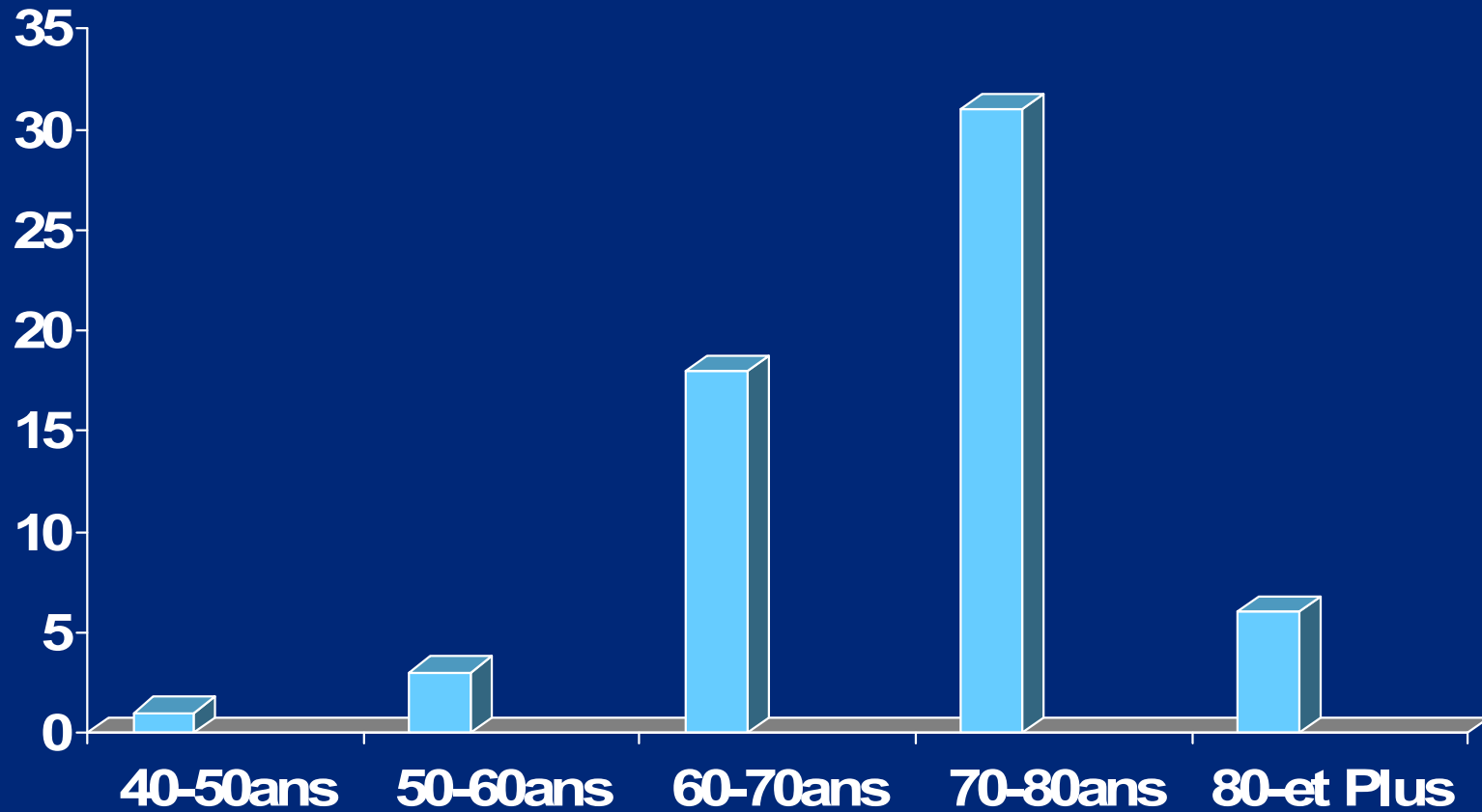
Objectifs de la CT

- Amélioration de la survie
- Meilleure qualité de vie
- Obtenir des réponses objectives avec la chimiothérapie (formes hormono-refractaires = HRPC)

Matériel & Méthodes

- 09/95 à 01/07 : n = 501 pts **HT** (CAB et/ou antiandrogènes)
- 07/02 à 01/07 : n = 77 pts **CT**
- Parmi les pts HT, 148 ont été étudiés

Âge



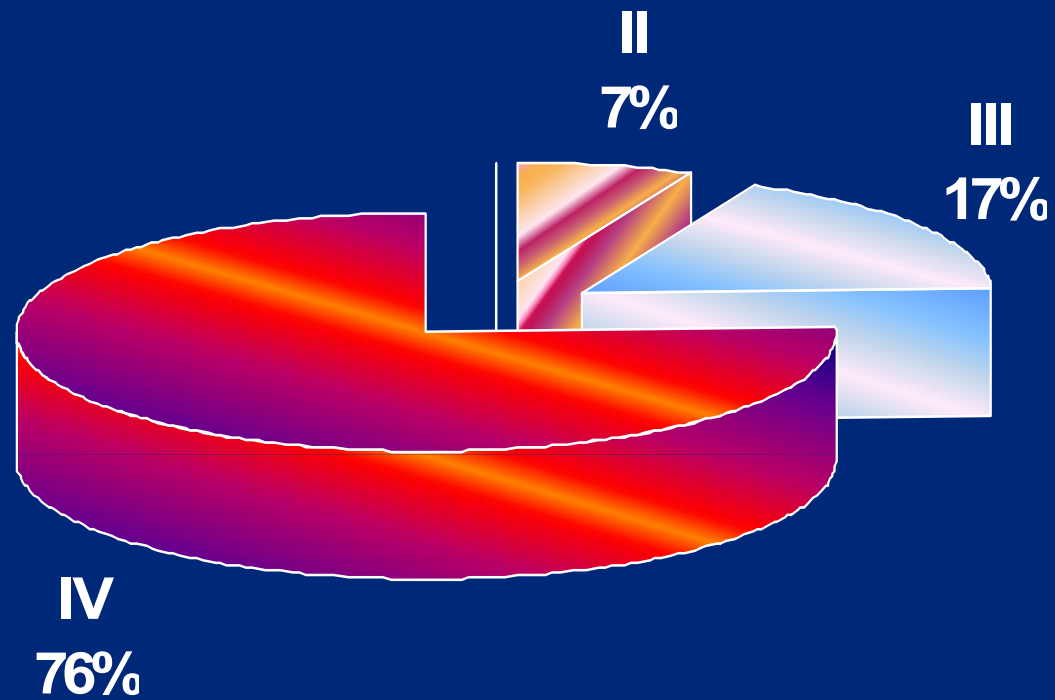
Âge moyen 71,4 ans (48- 85)

Âge moyen 63ans (47-79) formes sous chimiothérapie

Modalités diagnostiques

- Preuve histologique (biopsie prostate et/ou os avec **IHC**)
faite chez 77 pts **CT**
- Chez les patients **HT**
Biopsie (48 pts),
adénomectomie (4pts),
chirurgie (2pts)
diagnostic présomptif:
PSA – imagerie - scintigraphie osseuse (92 pts)

Stade TNM/UICC 1992



Sites Métastatiques

Métastases n = 126 pts

OS
111 pts

Os +foie
7 pt

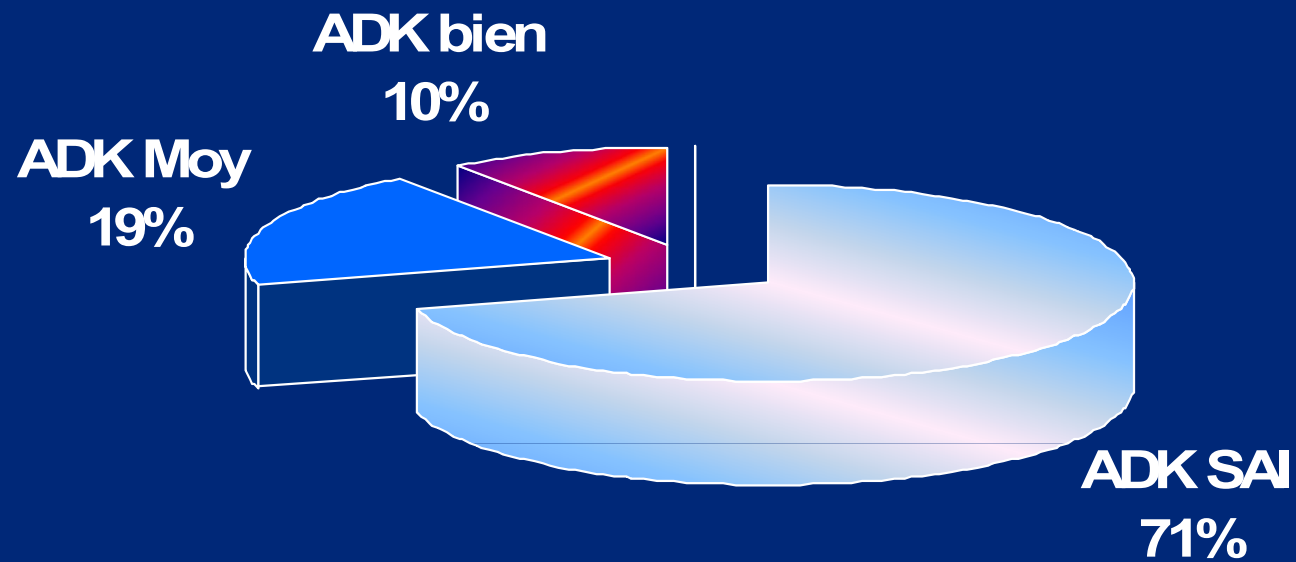
Poumon
5 pt

Cérébrales
3 pt

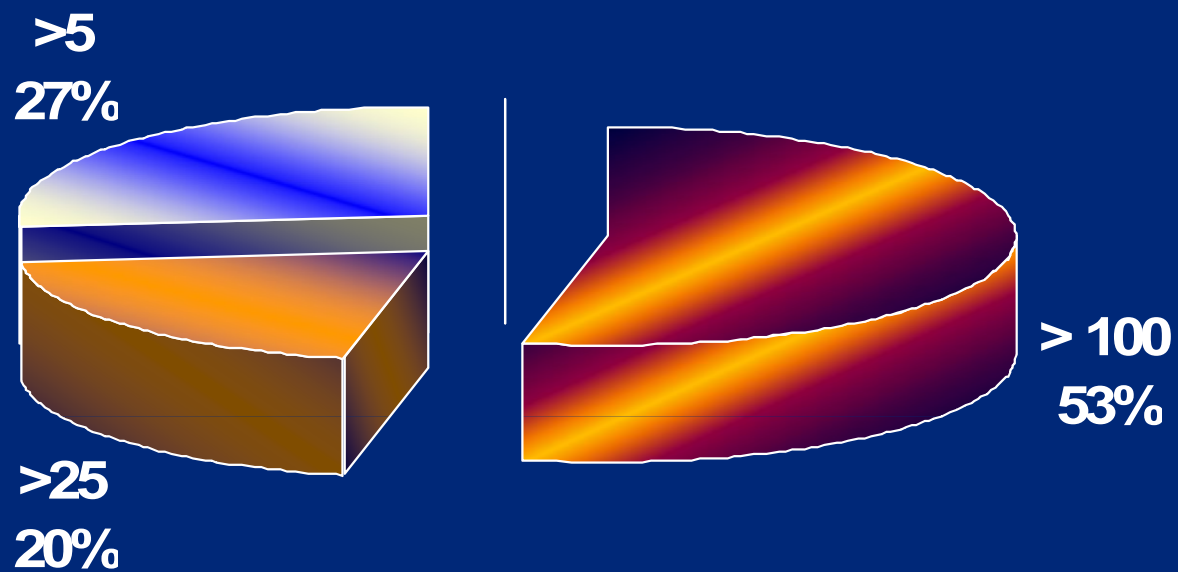
Thérapeutiques

- Pts sous CT tous stade IV
- Pts sous HT:
 - stades localisés 2 chirurgie radicale
 - 5 RT Conf
 - 8 RTE
 - stades M+: HT + adjuvants
 - (antalgiques, biphosphonates, RT métabolique, RTE antalgique)

Type histologique



Taux de PSA



Protocoles CT utilisés

- Première ligne: CPM-CDDP
DXL-PRED
NVB *po*
- Deuxième ligne: CPM mono
PXL mono
Estramustine
- Troisième ligne: GEM
Thalidomide

Réponses (Grading OMS)

TRT	n	RC	RP	MS	MP	NE
HT	148	9	41	36	13	49
CT	77	2	42	28	5	-

Survie sous CT

- Survie globale à/c d'HRPC: 50% à 12 mois
- De 1 à 58 mois +
- QOL non évaluée (échelles Eur & USA)

Conclusion

- Dépistage opportuniste
 - + de 40 ans (formes familiales)
 - & + de 50 ans (TR, PSA, écho endorectale)
- Formes précoces: traitement curatif... Chirurgie K, RTE, curiethérapie, ablatherm[®] ?.
- Formes M+ ... Hormonothérapie
- HRPC: essai randomisé à 3 bras: DXL vs NVB inj vs NVB *per os* multicentrique
 - objectifs: OS, QOL
- Thérapies ciblées en attente de validation