

Cancer de la prostate métastatique ou localement avancé

Le docetaxel (Taxotere[®], Sanofi) change le paradigme

Dominique-Jean Bouilliez

Divisée en 3 chapitres, la session de l'ASCO sur le cancer de la prostate a attiré la grande foule, notamment parce que Howard Scher venait présenter les premières réflexions du *Prostate Cancer Working Group 3* sur la manière idéale de conduire les études cliniques dans le cancer de la prostate (1). Dans ce sens, STAMPEDE (2) et RTOG 0521 (3) ont apporté des informations de première main sur le mode de prise en charge des cancers métastatiques ou localement avancés, évoquant la possibilité d'un changement de paradigme.

Cancer de la prostate métastatique: STAMPEDE bouscule les traditions! (2)

L'hormonothérapie est l'un des traitements de base du cancer de la prostate depuis plus de 70 ans, un cancer dont le pronostic est amélioré dans certains cas par l'ajout de la radiothérapie au stade N0M0. La question se pose cependant de l'intérêt de traitements actifs administrés précocement pour améliorer la survie globale. Parmi ces traitements, on trouve le docetaxel, généralement bien toléré par le patient âgé et qui prolonge la survie en cas de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, et l'acide zolédronique, qui réduit la survenue d'événements squelettiques et qui a montré *in vitro* une synergie avec le docetaxel (4).

«Les résultats sont impressionnants. Mais il faut savoir aussi qu'ils ne représentent pas la population des patients qui développent leur cancer plus lentement et métastasent plusieurs années après le diagnostic, qu'ils aient ou non bénéficié d'un traitement local. Cela dit, si on combine les résultats en survie globale de CHARTED, GETUG-15 et STAMPEDE, on ne peut que conclure en un bénéfice net et significatif en survie avec l'ajout de docetaxel ($p = 0,003$). Dans ce cas, les hommes avec cancer de la prostate métastatique à haut risque dont l'état de santé permet une chimiothérapie doivent avoir la possibilité de recevoir 6 cycles de docetaxel en plus de l'hormonothérapie.»
Ian Tannock (Toronto)

Cette association a dès lors été proposée à des patients avec cancer de la prostate métastatique N+ nouvellement diagnostiqué et présentant au moins 2 des facteurs suivants: PSA > 40ng/ml, stade 3/4 ou score de Gleason 8-10; ou en rechute après chirurgie ou radiothérapie avec au moins un des facteurs suivants: taux de PSA > 4ng/ml et doublé en moins de 6 mois, ou encore ≥ 20 ng/ml, N+ et /ou M+ (5).

Cet essai clinique randomisé de phase III, nommé STAMPEDE, visait à déterminer la tolérance et l'efficacité de différents schémas thérapeutiques: suppression hormonale avec ou sans acide zolédronique, docetaxel, prednisolone, célecoxib, abiratérone, radiothérapie. Les résultats présentés à l'ASCO 2015 se sont concentrés sur l'étude des 4 bras suivants: suppression hormonale (par analogue de la LH-RH ou orchidectomie) versus suppression hormonale + acide zolédronique 4mg toutes les 3 semaines jusqu'à 18 semaines, puis toutes les 4 semaines pendant 2 ans versus suppression hormonale

+ docetaxel 75mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles, associés à la prednisolone (10mg/jour) versus combinaison des 3. Les patients étaient randomisés dans chacun des bras, selon un schéma 2:1:1:1, avec pour critère de jugement principal la survie globale et pour critères de jugement secondaires la survie sans progression, la toxicité, la qualité de vie, la survenue d'événements osseux et le coût-efficacité.

Au total, 2.962 patients ont été inclus entre octobre 2005 et mars 2013: 1.184 avec le traitement standard, 593 avec l'acide zolédronique, 592 avec le docetaxel et 593 avec leur combinaison. Âgés en moyenne de 65 ans, avec un taux de PSA moyen mesuré à 65ng/ml, ces patients étaient pour 61% au stade métastatique, 15% N+M0 et 24% N0M0 (médiane de survie: 42 mois). Les résultats n'ont pas montré de différence en faveur du bras acide zolédronique + suppression hormonale vs suppression seule en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Ce qui n'a pas été le cas pour le docetaxel, qui a montré un très net avantage en survie sans récurrence (44,4 mois, contre 35,3 mois; HR = 0,62 et $p < 10^{-11}$) ainsi qu'en survie globale (77 mois contre 67 mois; HR = 0,76; $p = 0,003$) (Figure).

L'association des deux traitements a également amélioré la survie sans progression (37 mois contre 21 mois; HR = 0,62; $p < 10^{-11}$) et la survie globale (72 mois contre 67 mois; HR = 0,82; $p = 0,02$).

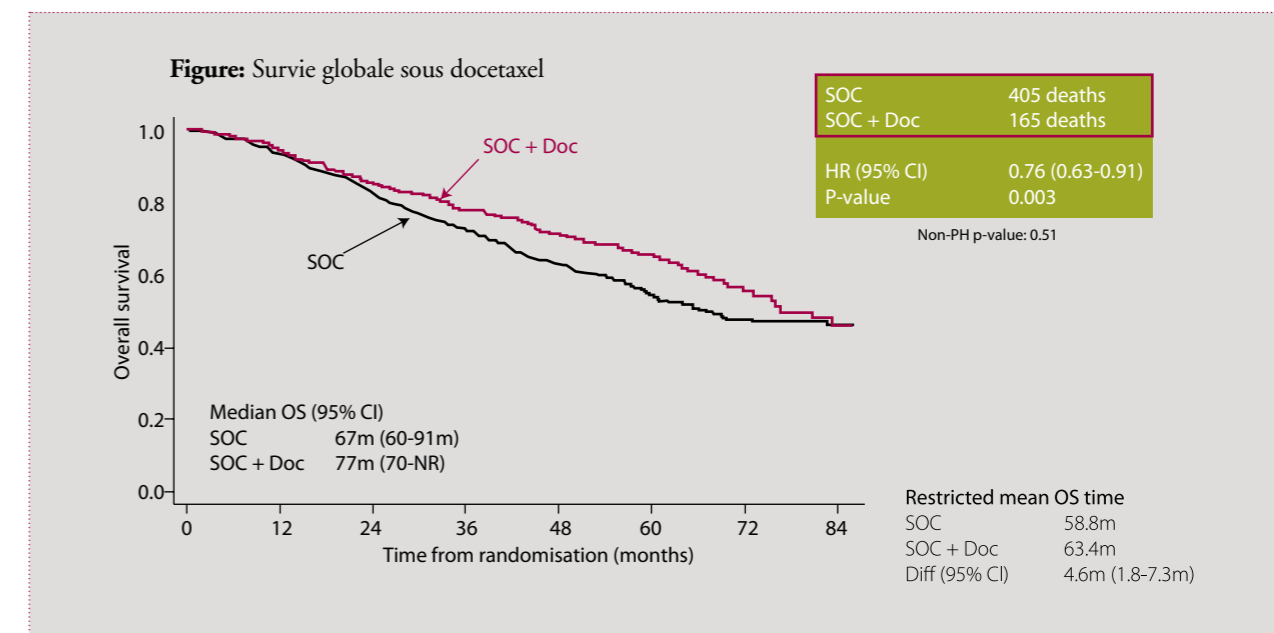
Ce bénéfice a été consistant quel que soit le sous-groupe considéré: statut métastatique (M0 ou M1, pour lequel l'ajout du docetaxel a également montré une amélioration significative de la survie globale: 65 mois contre 43 mois; HR = 0,73; $p = 0,002$), présence de ganglions +, score de Gleason, taux de PSA avant traitement, âge, état général, traitement concomitant ou non par AINS ou aspirine. L'incidence de survenue d'une toxicité était plus élevée lorsque le docetaxel était ajouté à la thérapie tout en restant acceptable (10,1% de grade 3 à 1 an contre 9,7%).

Ce qui permettait aux auteurs de conclure ainsi: «Le docetaxel devrait être considéré en routine en cas de cancer de la prostate métastatique nouvellement diagnostiqué ou en cas de maladie non métastatique mais à haut risque, de manière à obtenir une survie sans rechute substantiellement plus élevée.»

Cancer de la prostate à haut risque hormonosensible: ajouter la chimiothérapie au traitement classique (3)

Le cancer de la prostate de stade avancé est de mauvais pronostic. Le cancer localisé à haut risque également. «Si le traitement standard actuel passe par la radiothérapie et une hormonothérapie de longue durée (2-3 ans), l'ajout d'une chimiothérapie pourrait améliorer le contrôle de la maladie», signale Howard Sandler (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles). Dans la mesure où le docetaxel a démontré son efficacité dans les cancers métastatiques hormonorésistants, il paraissait logique de le tester en

«L'incidence cumulée des métastases à distance a également été réduite de manière significative, a précisé Sandler, ce qui est une première en cas de cancer de la prostate localisé hormonosensible à haut risque, comme c'est également une première pour l'amélioration de la survie globale avec une chimiothérapie adjuvante dans les formes localisées à haut risque. Cependant, le suivi des patients doit être prolongé pour conforter ce gain et savoir si la pratique doit évoluer», a-t-il ajouté.



cas de cancer hormonosensible. L'étude RTOG 0521, financée par les *National Health Institutes (NIH)*, a concerné uniquement le stade localisé à haut risque (score de Gleason de 8 et plus). Elle a inclus 563 patients avec pour critère d'évaluation principal la survie globale. Les patients recevaient une hormonothérapie classique durant 24 mois avec radiothérapie externe durant 8 semaines (traitement standard) ($n = 281$) ou le même traitement + le docetaxel à dose classique à partir de 4 semaines après l'irradiation et pour 6 cycles ($n = 282$).

Avec un suivi médian de 5,5 ans, une amélioration statistiquement significative de la survie globale à 4 ans a été obtenue avec la chimiothérapie complémentaire (93% contre 89%; $p = 0,04$; HR = 0,70). La chimiothérapie a également réduit le risque de rechute: la survie sans maladie à 5 ans était de 73% avec le docetaxel et de 66% avec le traitement standard. Le risque de récurrence était réduit de 32%.

«RTOG 0521 a montré une réduction significative des décès précoces, mais 4 ans, c'est assez court dans l'histoire d'un cancer de la prostate et un suivi plus long est nécessaire avant de recommander la chimiothérapie pour les formes non métastatiques.»
Ian Tannock

Références

- Scher H, et al. The Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) Consensus for Trials in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC).
- James N, Sydes M, Mason M, et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). Abstract#5001.
- Standler H, Hu C, Rosenthal S, et al. A Phase III protocol of androgen suppression and radiotherapy vs. AS and RT followed by chemotherapy with docetaxel and prednisone for localized, high risk prostate cancer. Abstract#5002.
- Ullén A, Lennartsson L, Harmenberg U, et al. Additive/synergistic antitumoral effects on prostate cancer cells *in vitro* following treatment with a combination of docetaxel and zoledronic acid. *Acta Oncol* 2005;44(6):644-50.
- www.stampedtrial.com

