



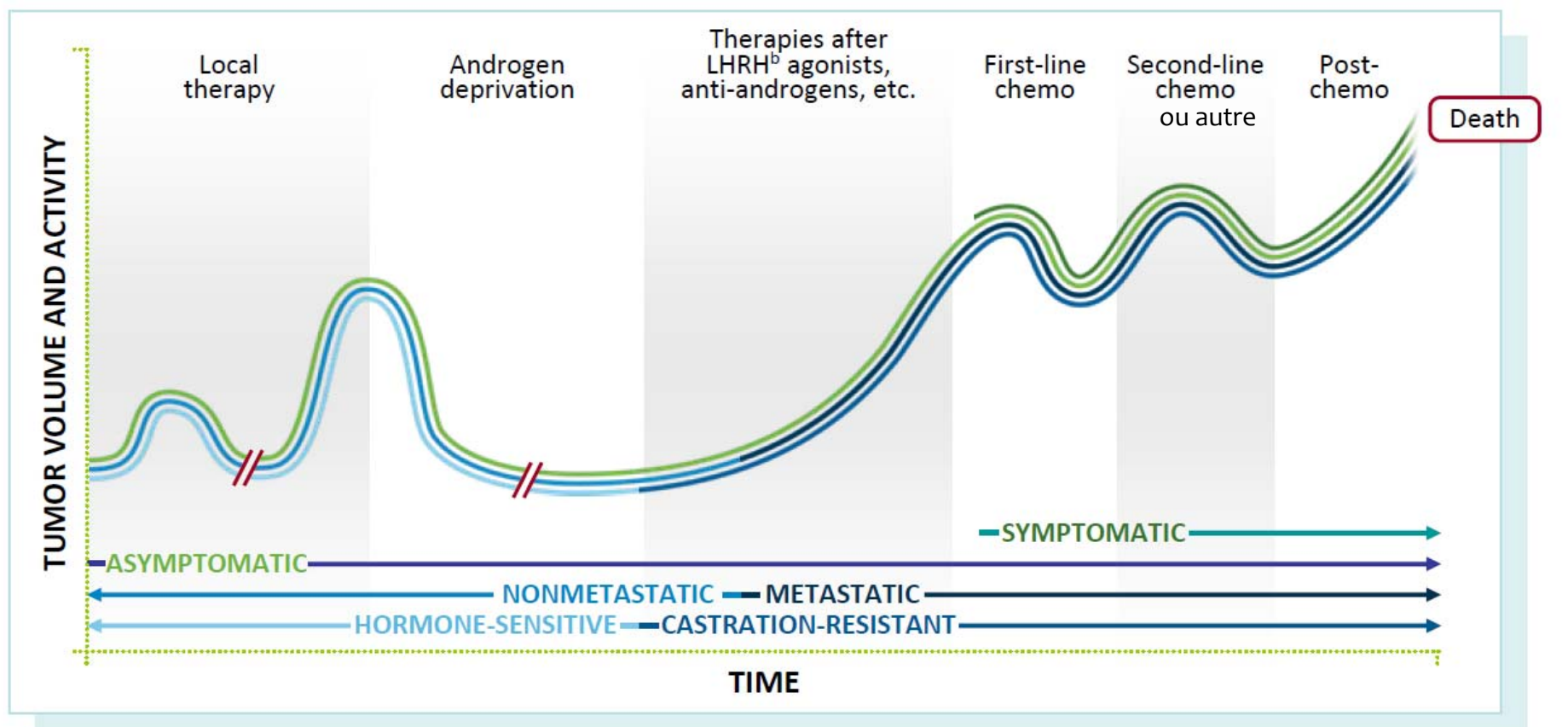
*Cancer de la prostate :
l'essentiel en 2013*

Par
Dr Michel-Hugues Lebel, urologue
Dr André Blais, hémato-oncologue

- Pour suivre....

- Acide zoledronique (zometa®) ;4 mg iv □ q 3-4 semaine
- Denosumab (xgeva®) : 120 mg sc □q mois
- **Abiraterone** acetate (zytiga®) : 1000 mg po id □ + prednisone 5 mg po bid
- MDV 3100 = enzalutamide (xtandi®) : 160 mg po id□
- Docetaxel (taxotere®) : 75 mg/ m2 iv □q 3 semaine avec dexamethasone (decadron®) pos 8 mg pos q 12 h x 3 doses à débiter la veille au souper
- Cabazitaxel (jevtana®) : 25 mg/ m2 iv□ q 3 semaine + pré-med +prednisone 10 mg par jour

Histoire naturelle cancer de la prostate



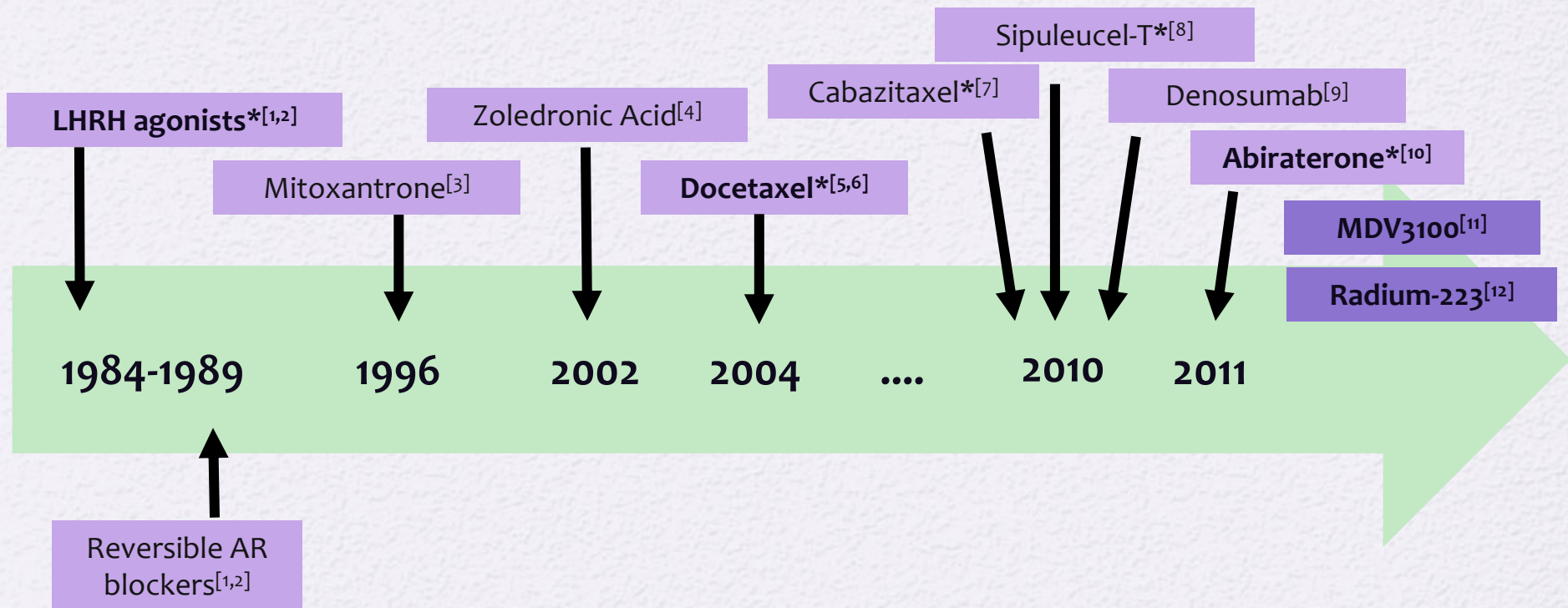
Cancer de la prostate castration résistant

(CPCR) définition :

- Progression après castration chimique ou chirurgicale
 - \square APS (p/r nadir sous thérapie de privation androgénique)
 - Avec ou sans progression des métastases (imagerie)
- Testostérone à un niveau de castration : < 50 ng/dl

Cancer prostate castration

résistant (CPCR) : progrès récents ++...



1. The Leuprolide Study Group. N Engl J Med. 1984;311:1281-1286.
2. Crawford ED, et al. N Engl J Med. 1989;321:419-424.
3. Tannock IF, et al. J Clin Oncol. 1996;14:1756-1764.
4. Saad F, et al. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1458-1468.
5. Petrylak DP, et al. N Engl J Med. 2004;351:1513-1520.
6. Tannock IF, et al. N Engl J Med. 2004;351:1502-1512.
7. de Bono JS, et al. Lancet. 2010;376:1147-1154.
8. Kantoff PW, et al. N Engl J Med. 2010;363:411-422.
9. Fizazi K, et al. Lancet. 2011;377:813-822.
10. de Bono JS, et al. N Engl J Med. 2011;364:1995-2005.
11. Scher HI, et al. ASCO GU 2012. Abstract LBA1.
12. Parker C, et al. ASCO GU 2012. Abstract 8.

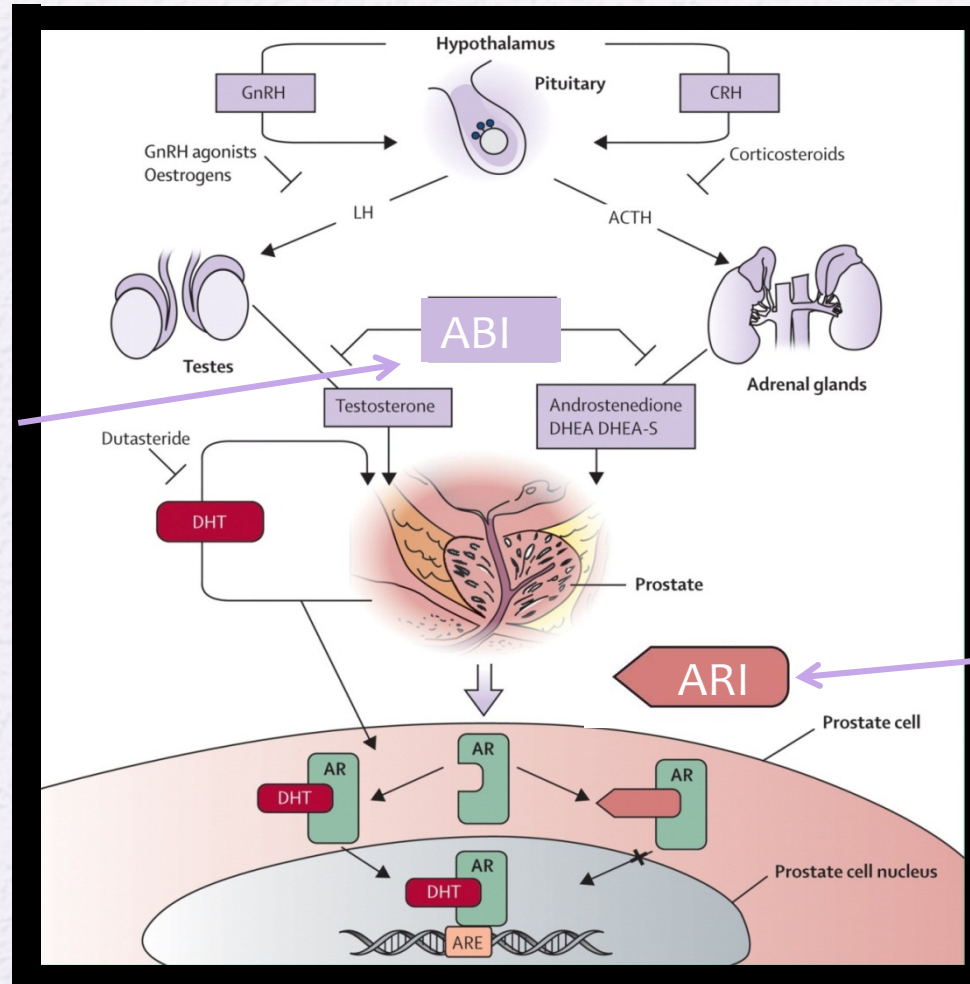
Cancer de la prostate

« hormonoréfractaire »

- Actuellement, c'est une terminologie dépassée...
- Même au stade de résistance à la castration, la maladie est encore « androgen driven »
- Nouvelle cible, nouvelle molécule...

Axe de signalisation des androgènes et inhibition

Androgen Biosynthesis Inhibitors (ABI):
Ketoconazole
Abiraterone
TAK700



Second generation
AR inhibitors (ARI):
Enzalutamide
(MDV3100)
ARN509

Cas typique...

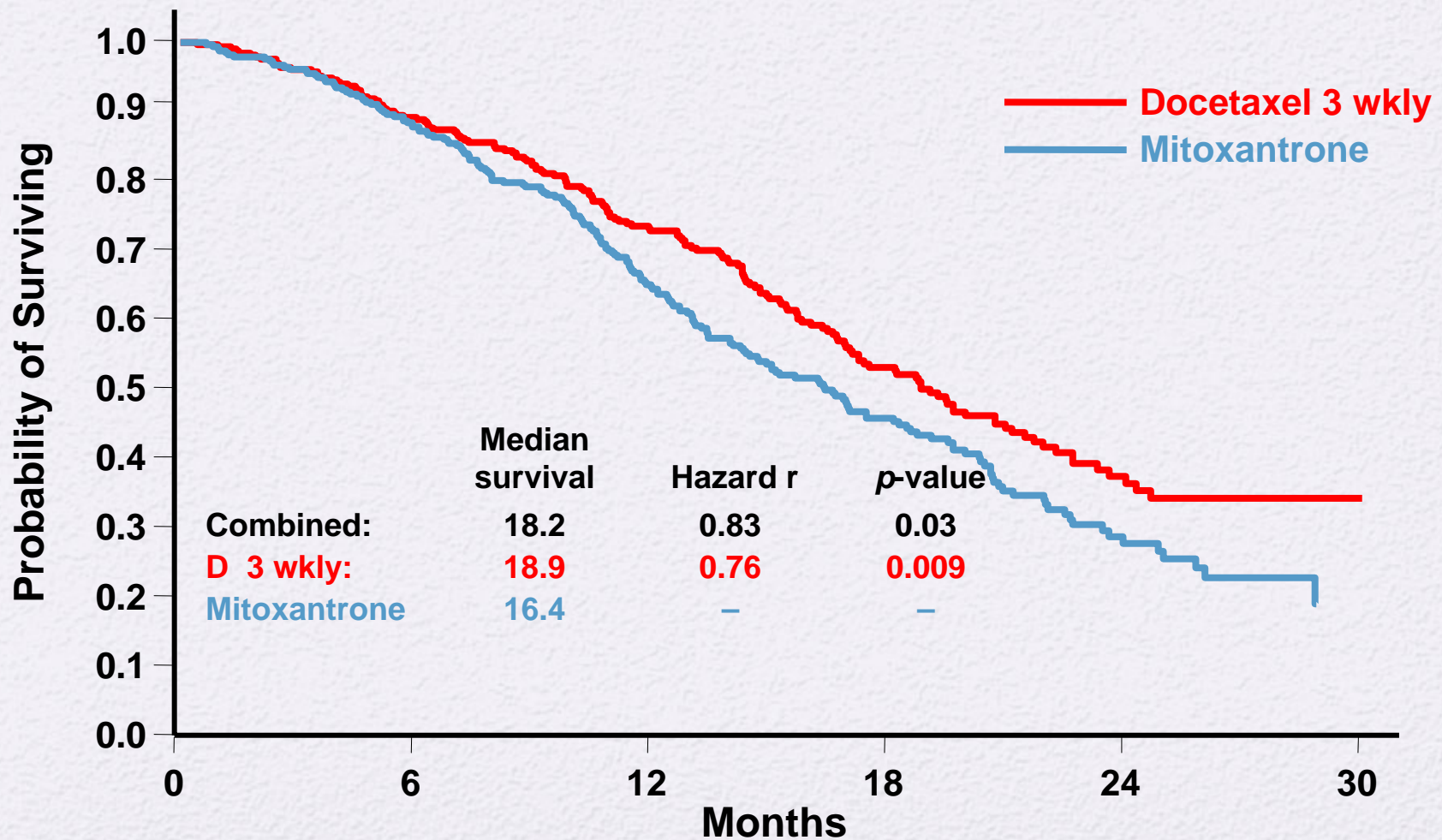
- [?] de 75 ans référé par urologue pour cancer de la prostate métastatique ayant progressé après castration
 - Peu de comorbidité (hta bien contrôlée)
 - Indice fonctionnel ECOG 1/4
 - Métastases osseuses multiples symptomatiques et métastases ganglionnaires rétropéritonéales

Cas typique : suite...

- Après discussion des potentiels bénéfiques et effets secondaires
 - (TRAITEMENT STANDARD) : Chimiothérapie palliative avec docetaxel (Taxotère®) 75mg/m² iv q semaines x 6-10 cycles avec bonne réponse clinique et paraclinique
 - + denosumab (Xgeva®) pour prévenir complications osseuses sur métastases*[?]

Docetaxel(taxotere®) étude pivot :

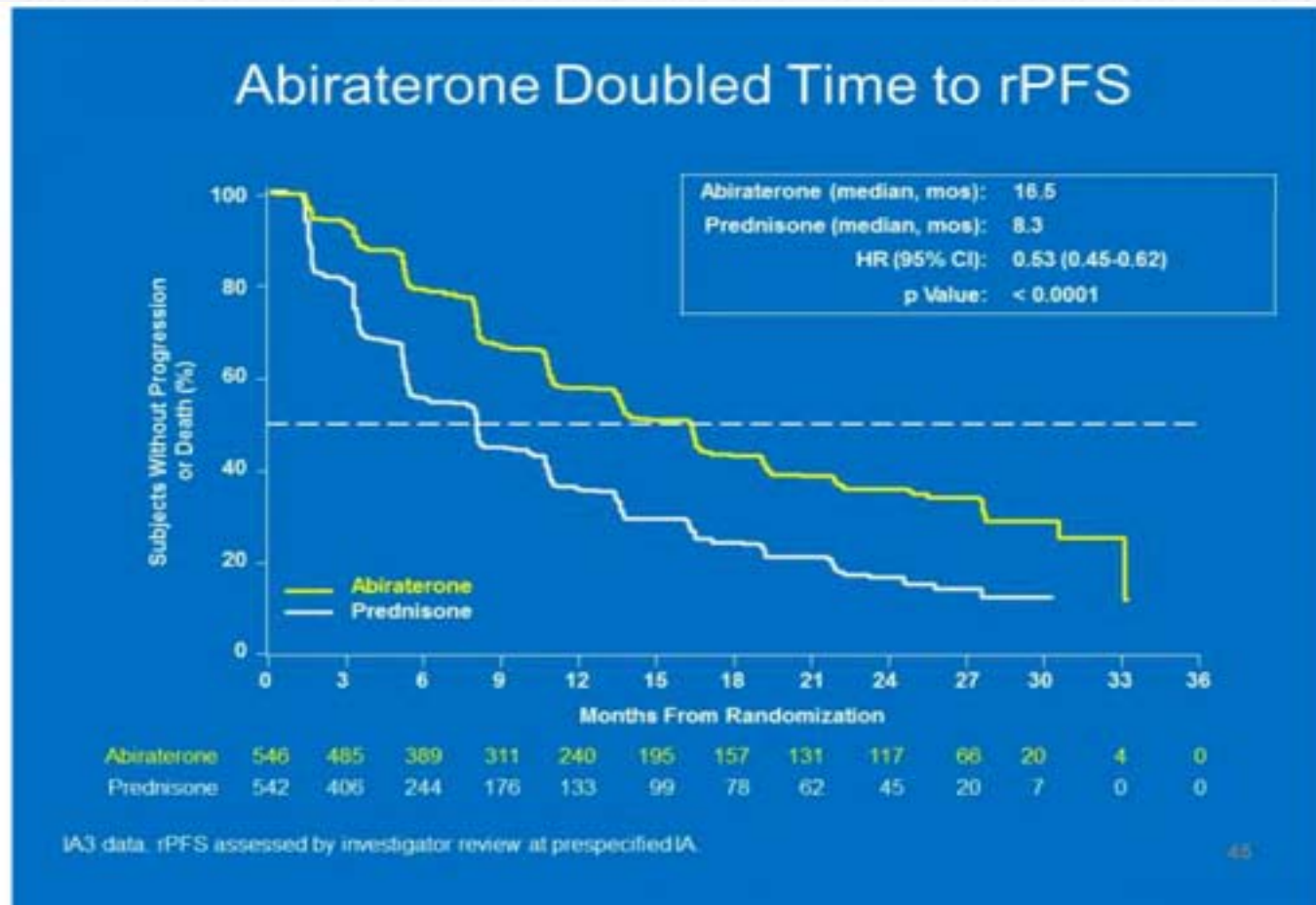
TAX-327



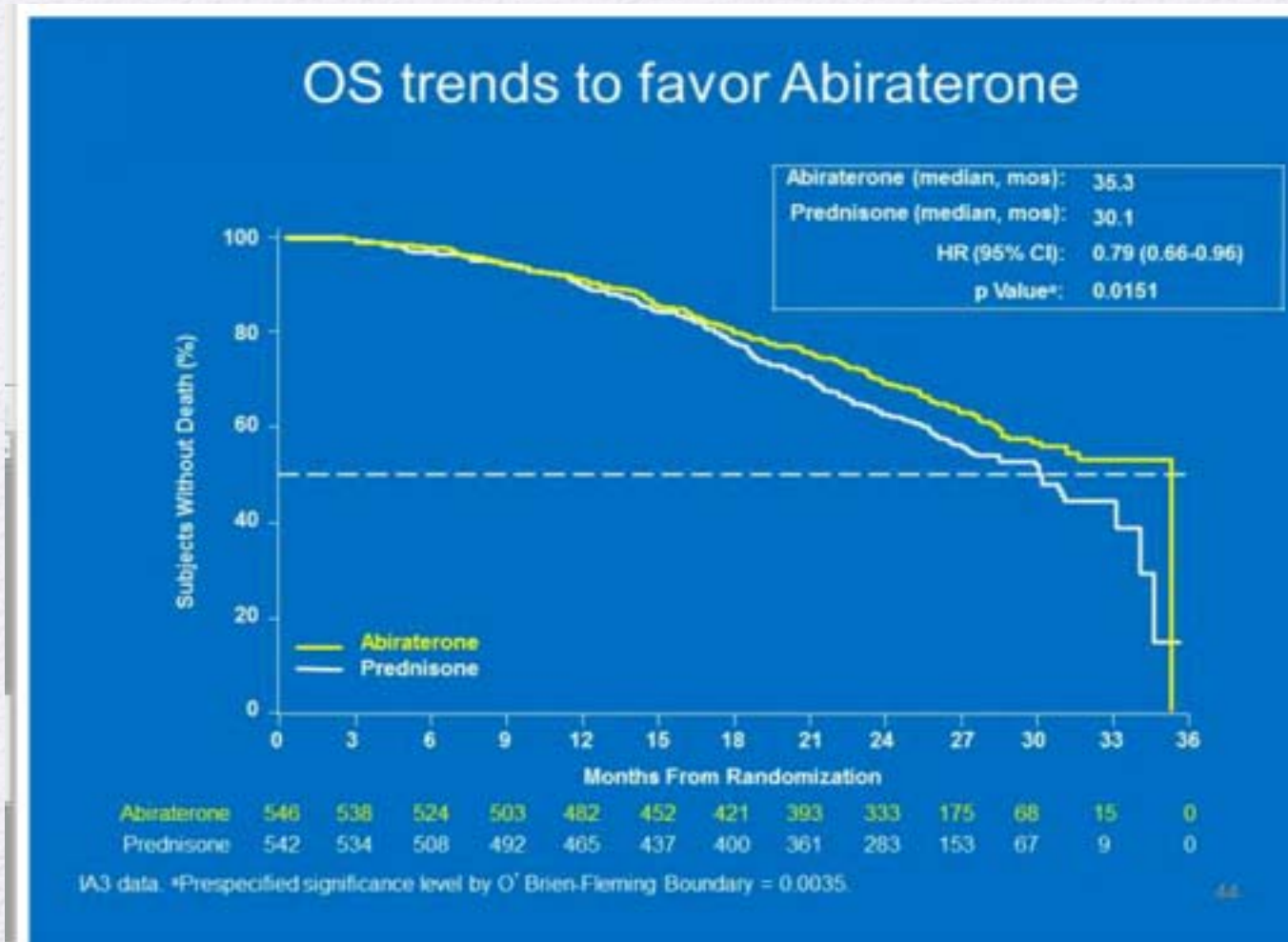
Autre option ??

- Oui en théorie (accès prochainement?) mais particulièrement pour patient avec maladie plus indolente, peu symptomatique, et/ou patient plus frêle
 - Abiratérone acétate (+prednisone) *

Étude Cou-AA-302 : Abiraterone pré Taxotère...



Étude Cou-AA-302 : Abiraterone pré Taxotère...



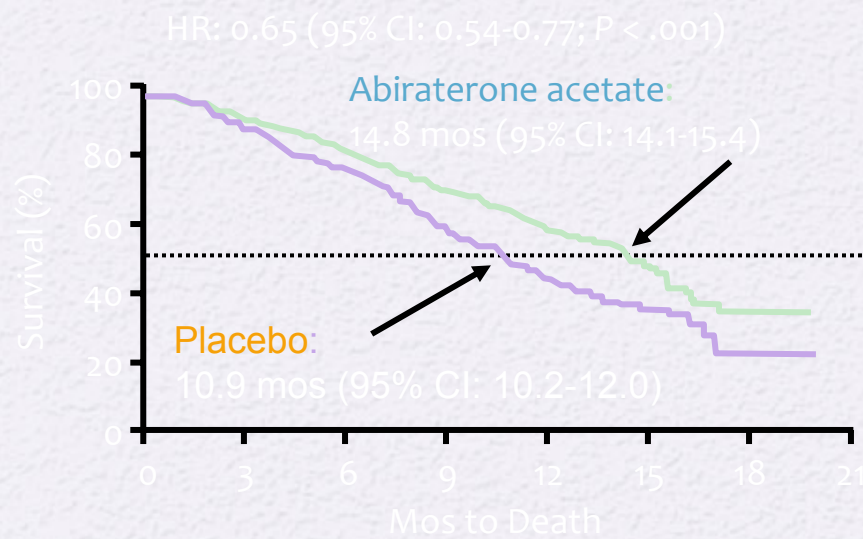
Cas typique : suite..

- 8 mois après avoir terminé taxotère (patient continuait Xgeva) : des douleurs osseuses particulièrement lombaires, sans symptômes neurologiques, asthénie, 10 lbs, PS 2/4
- Investigation
 - Scintigraphie os : confirme progression
 - TDM : nodules pulmonaires $\leq 1\text{cm}$
 - APS à la hausse

Cas typique : suite..

- Après discussion...
- Consultation en radio-oncologie pour RT palliative lombaire puis..
- Abiratérone acétate(Zytiga®) +prednisone 5 mg bid
- Bonne tolérance (☑anti hta) et bonne réponse pour environ 1 an

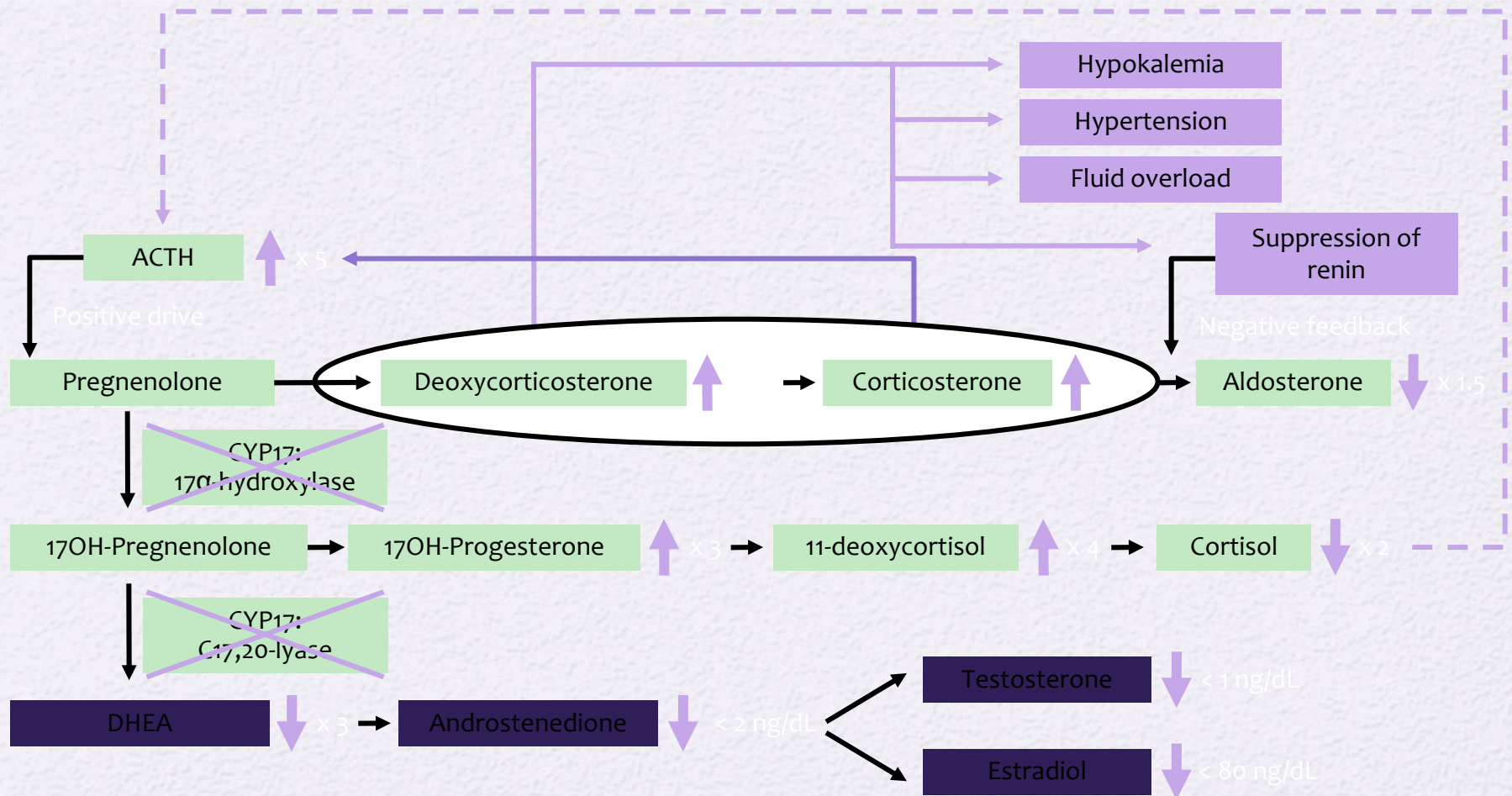
COU-AA-301 : survie... (Abiratérone post Taxotère)



AA	797	736	657	520	282	68	2	0
Placebo	398	355	306	210	105	30	3	0

Group	n	HR (95% CI)
Baseline ECOG 0-1	1068	0.64 (0.53-0.78)
BPI		
▪ < 4	659	0.64 (0.50-0.82)
▪ ≥ 4	536	0.68 (0.53-0.85)
Previous chemotherapy		
▪ 1 regimen	833	0.63 (0.51-0.78)
▪ 2 regimens	362	0.74 (0.55-0.99)
Progression type		
▪ PSA only	363	0.59 (0.42-0.82)
▪ Radiographic	832	0.69 (0.56-0.84)
Visceral disease	363	0.70 (0.52-0.94)

Abiratérone : Mécanisme d'action

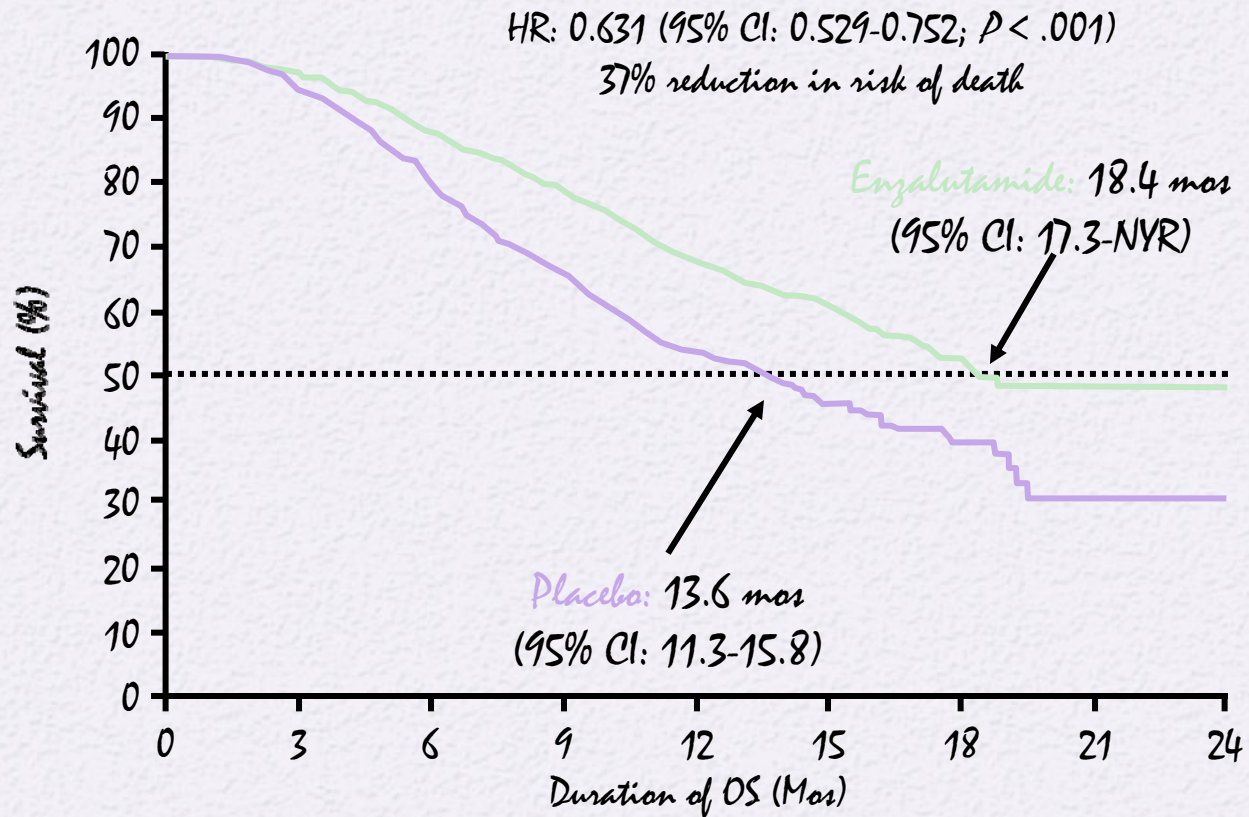


Attard G, et al. J Clin Oncol. 2008;26:4563-4571. Reprinted with permission © 2008 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Autre option ??

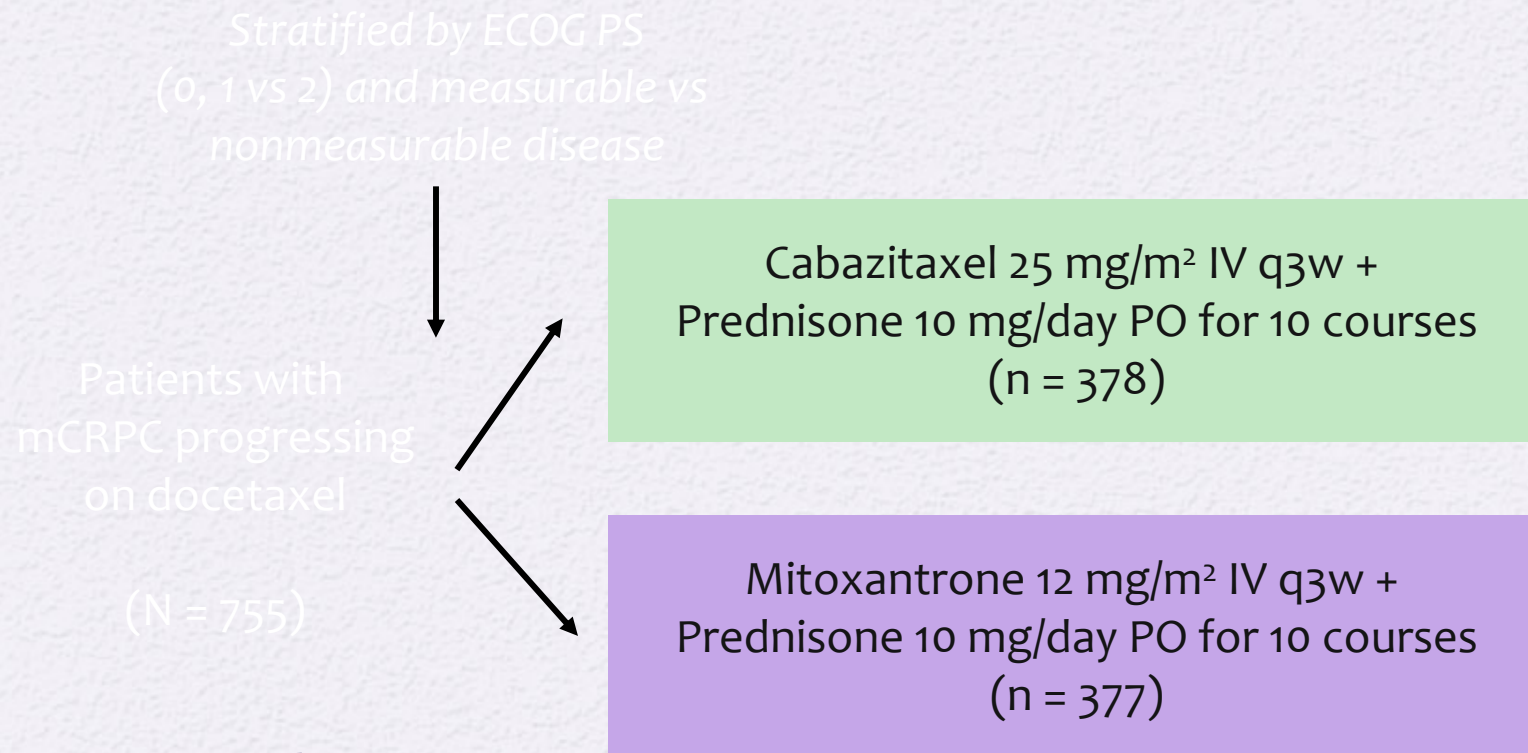
- Oui en théorie
 - Enzalutamide(Xtandi®) accès?
 - Cabazitaxel(jevtana®) accès ??

Etude AFFIRM : Enzalutamide post Taxotère



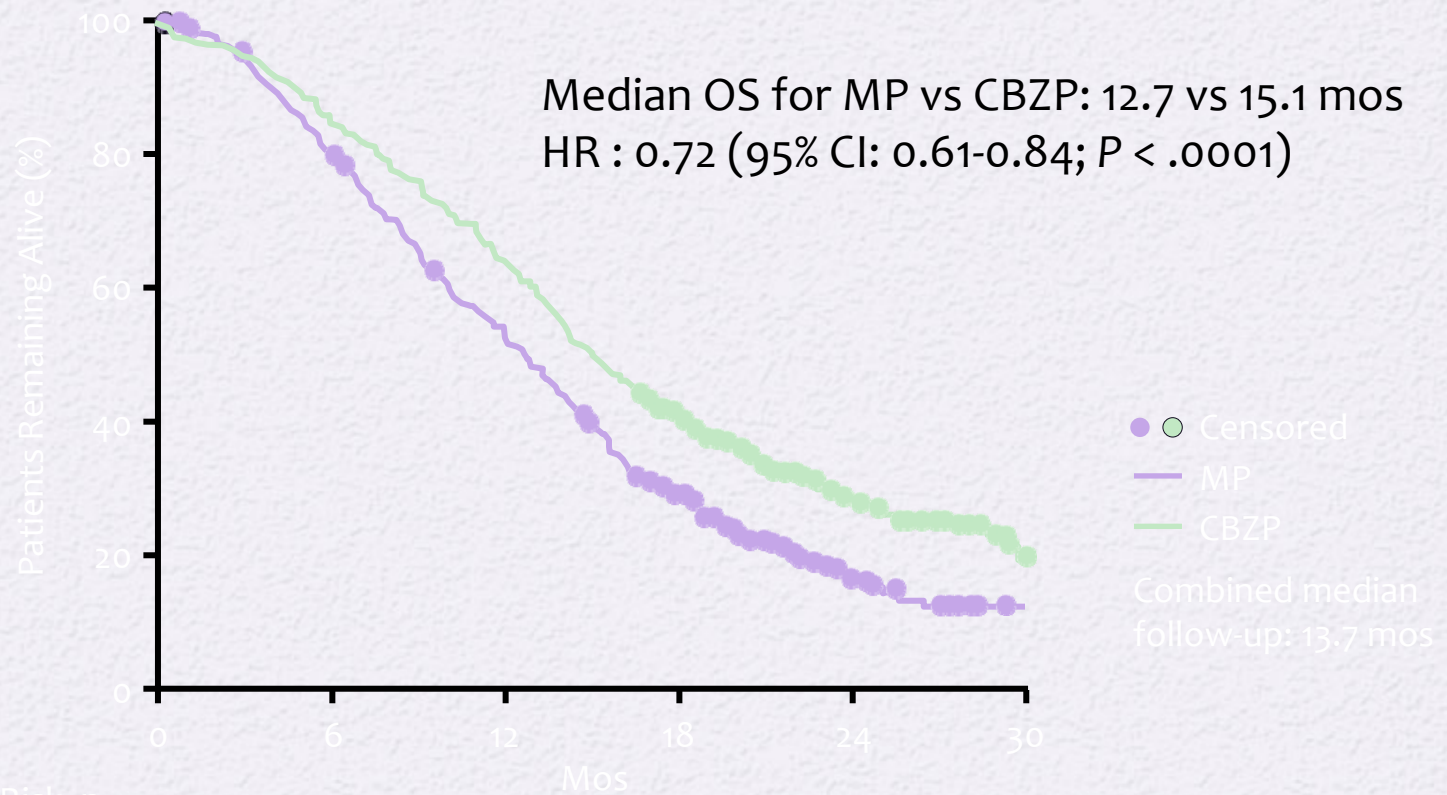
Enzalutamide	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Etude TROPIC : Cabazitaxel post Taxotère



- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: PFS, response rate, safety

Etude Tropic...



Patients at Risk, n

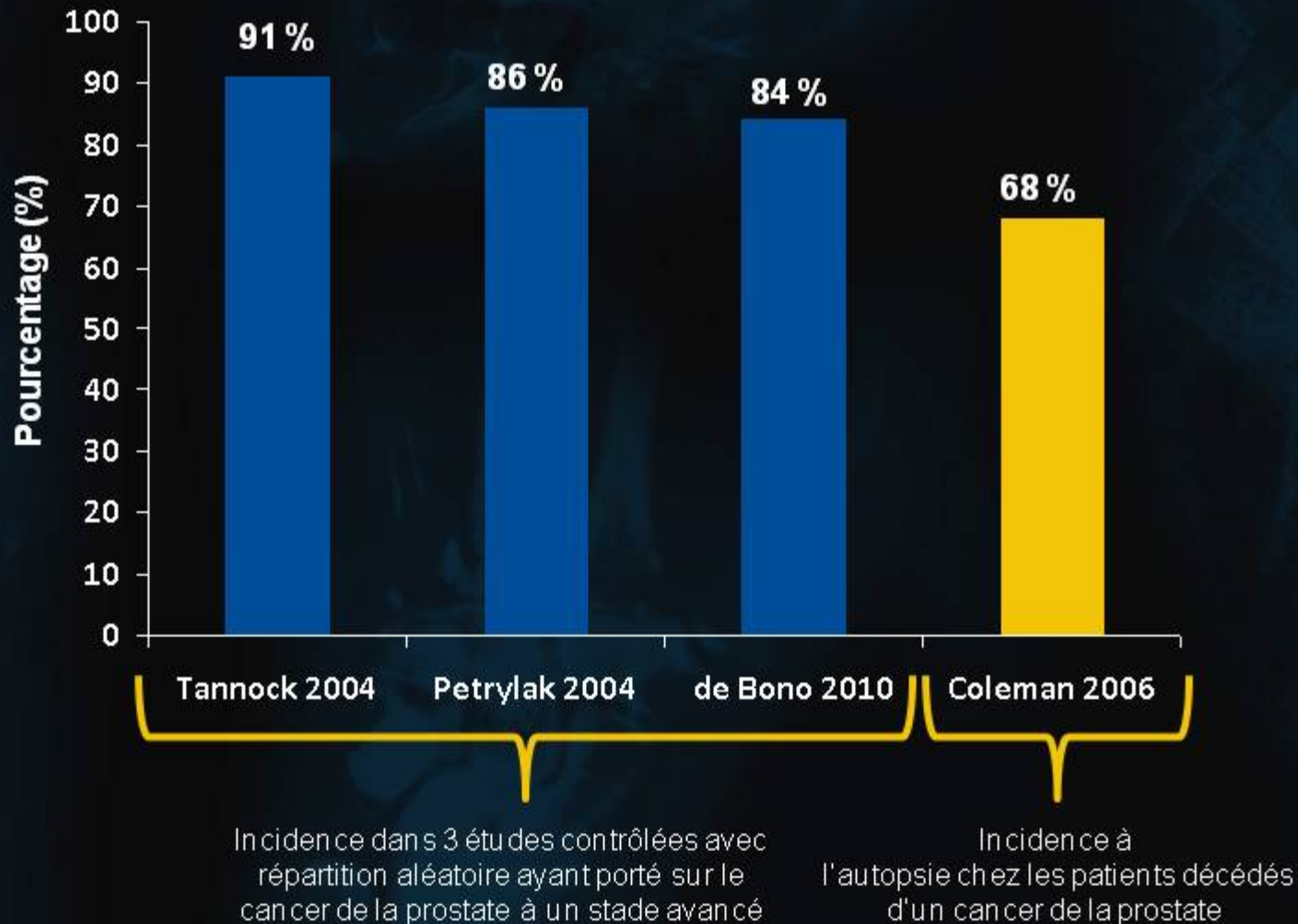
	0	6	12	18	24	30
MP	377	299	195	94	31	9
CBZP	378	321	241	137	60	19

Data cutoff:
 March 10, 2010

Cancer de la prostate résistant à la castration et métastases osseuses

- La «santé osseuse» est d'importance primordiale pour ces patients particulièrement en regard de leur qualité de vie

Incidence estimée de la maladie osseuse chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration



1. Tannock IF et al. *N Engl J Med* 2004;351:1502. 2. Petrylak DP et al. *N Engl J Med* 2004;351:1513.
3. de Bono JS et al. *Lancet* 2010;376:1147. 4. Coleman RE. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6243s

Les métastases osseuses sont souvent un mélange de lésions ostéoblastiques et ostéoclastiques

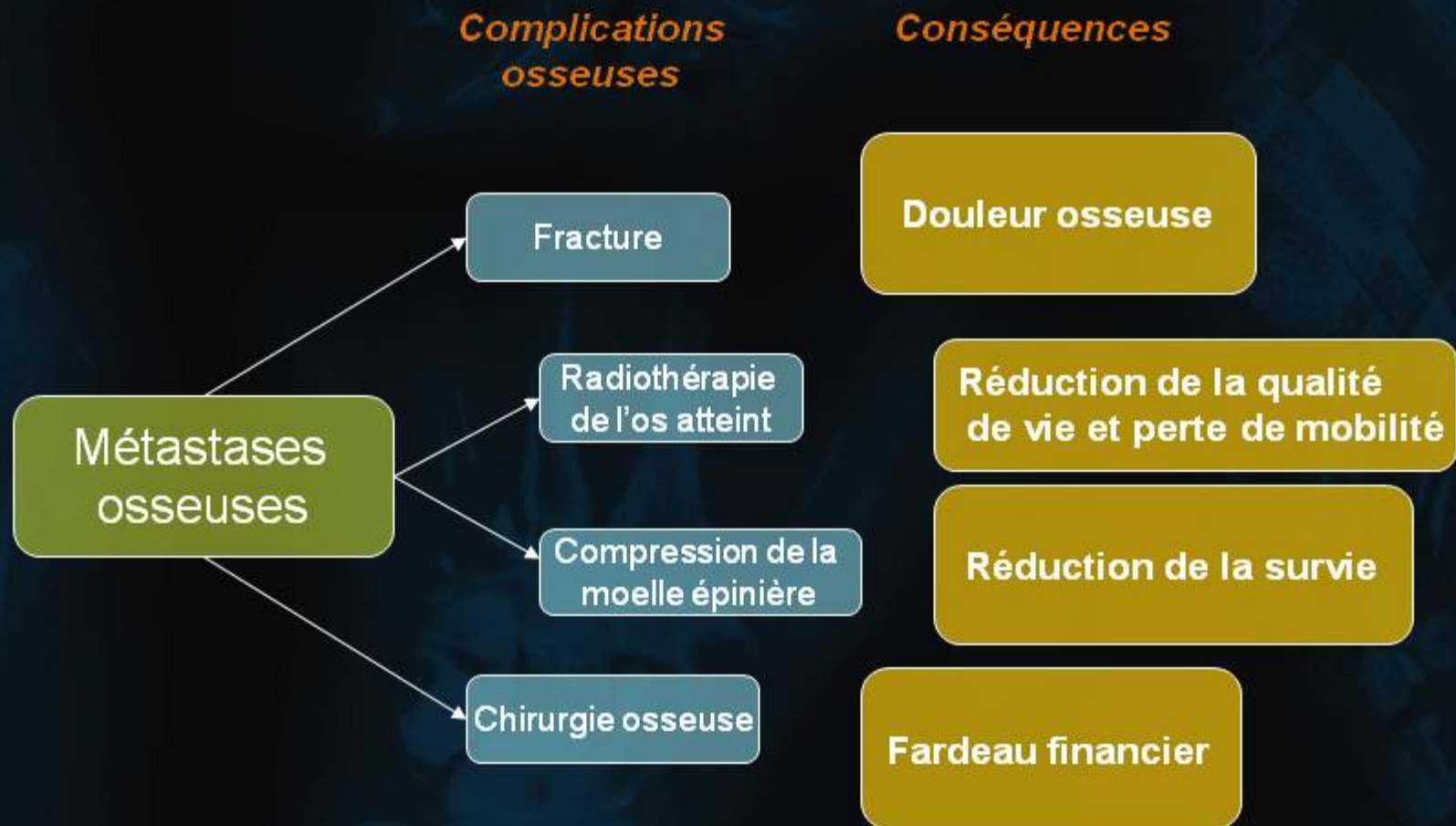


Myélome

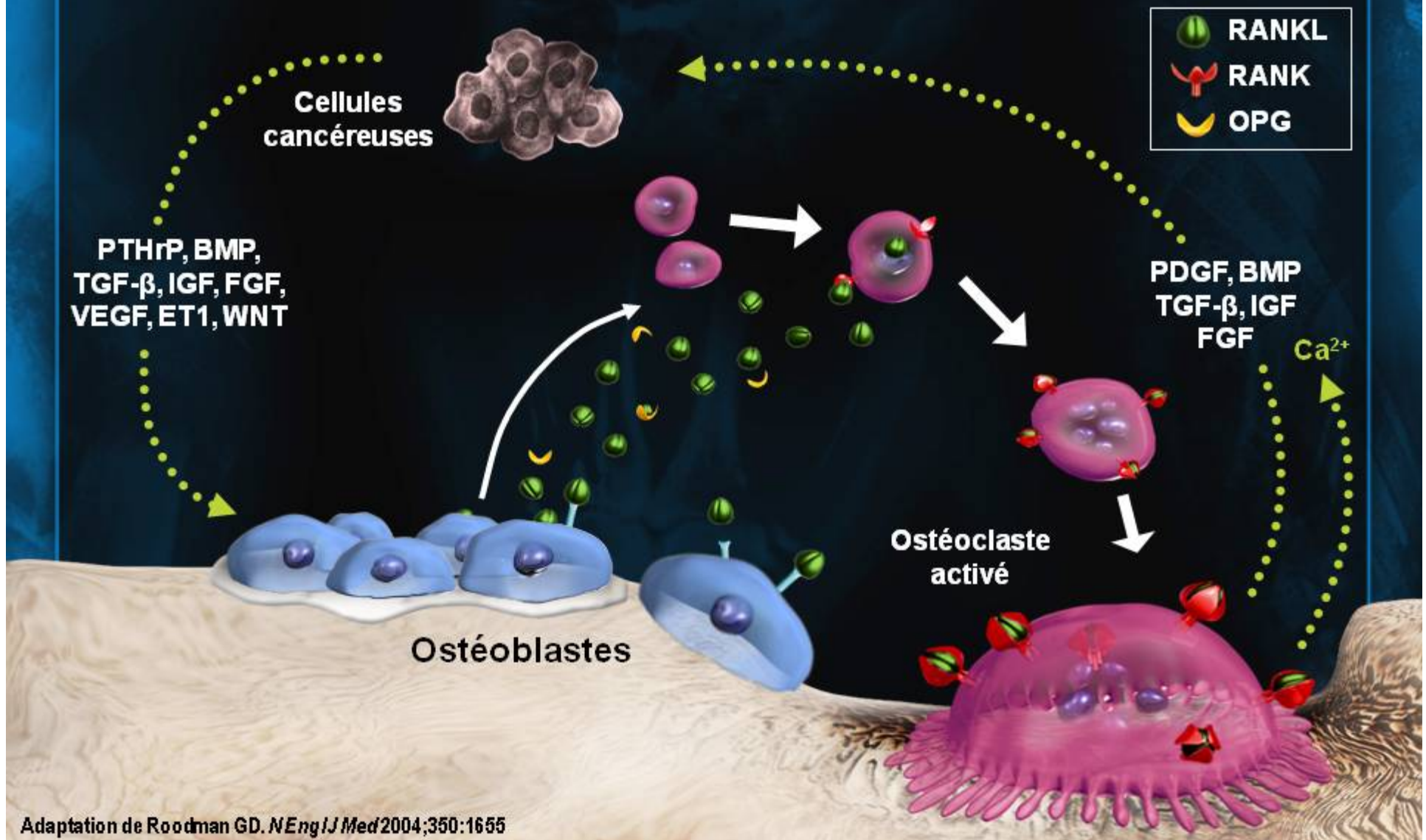
Sein

Prostate

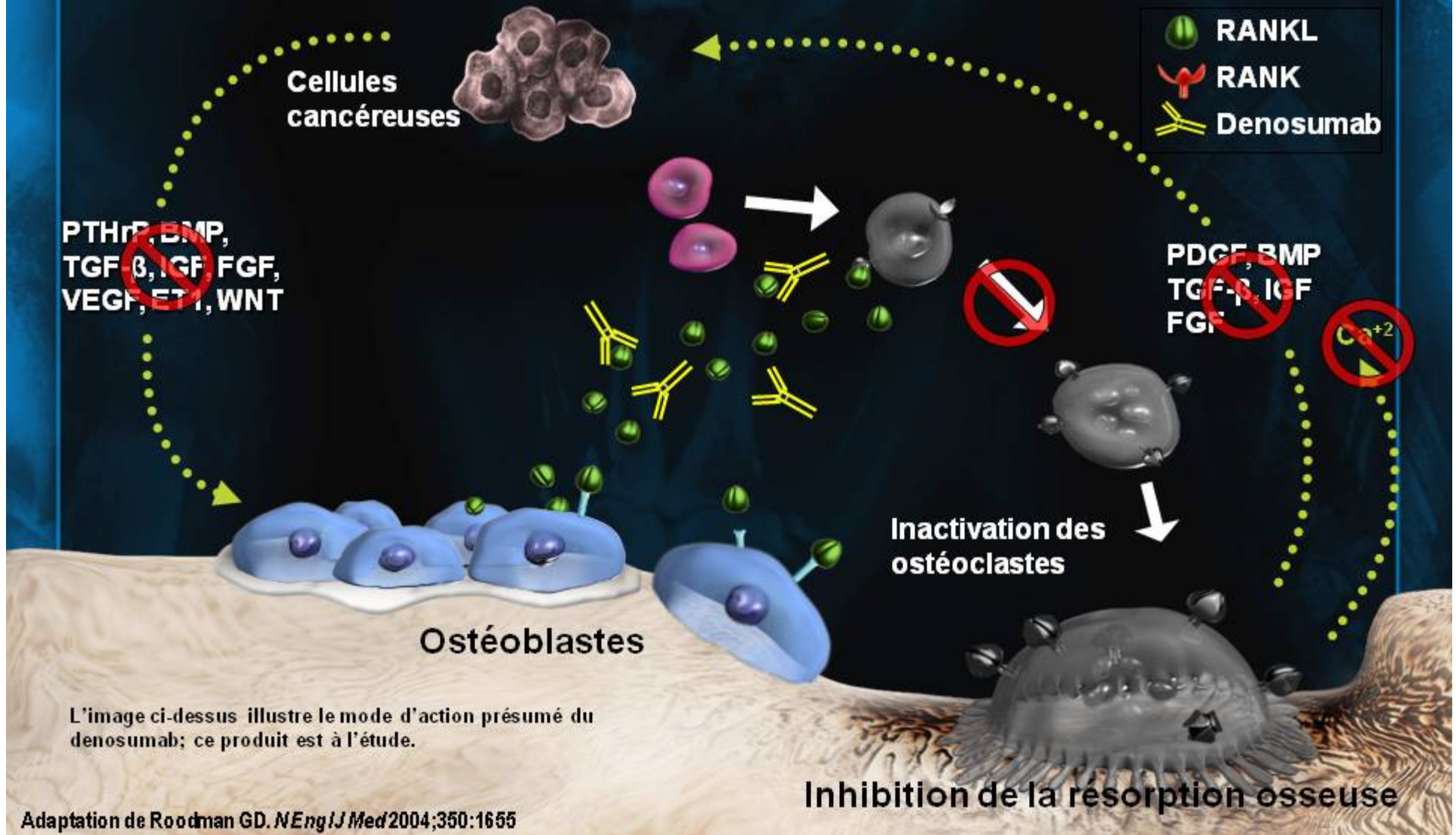
Conséquences des métastases osseuses sur le bien-être des patients



Hypothèse du « cycle vicieux » de la destruction osseuse en présence de cancer métastatique

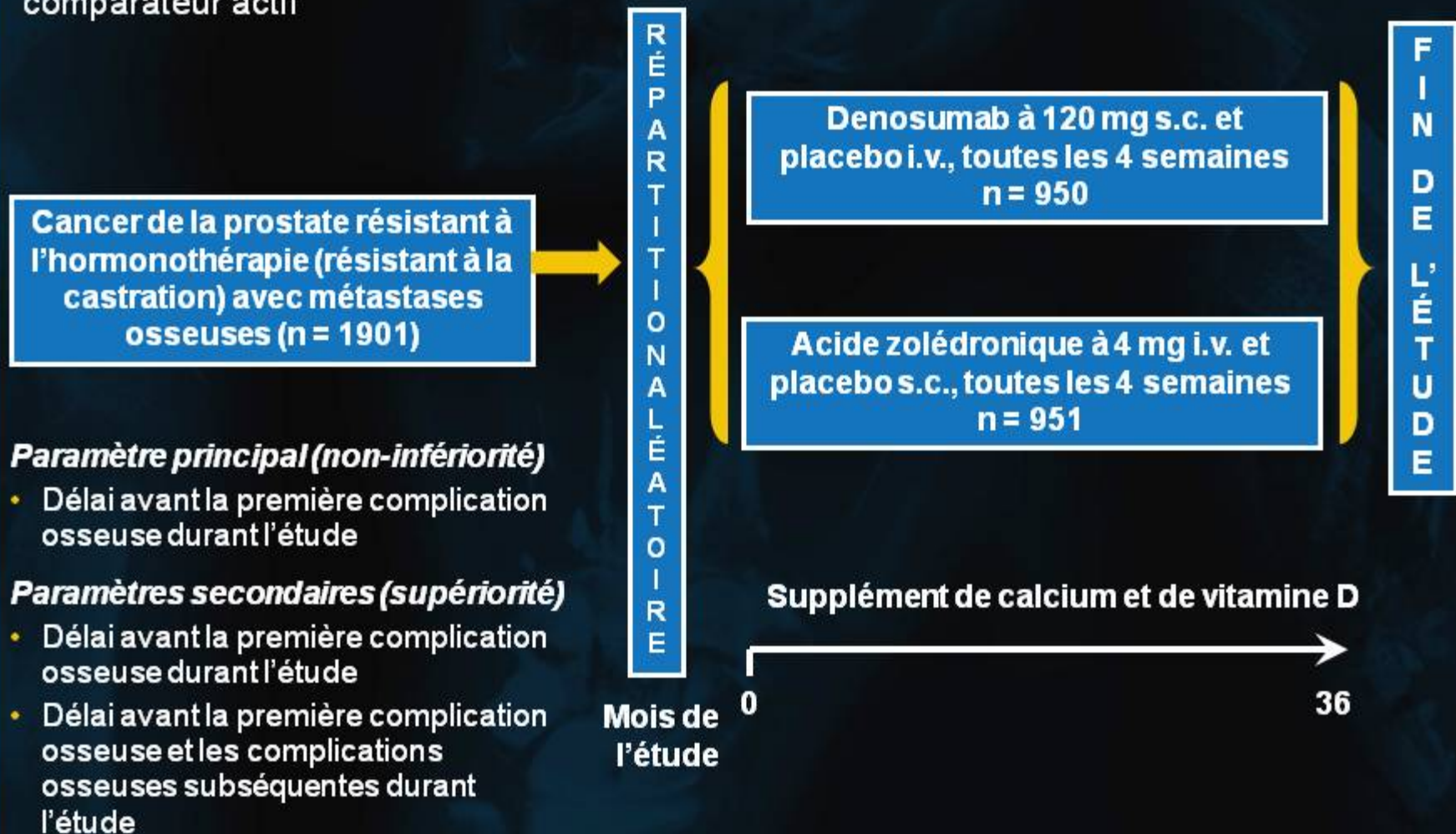


Inhibition du ligand du RANK : mode d'action

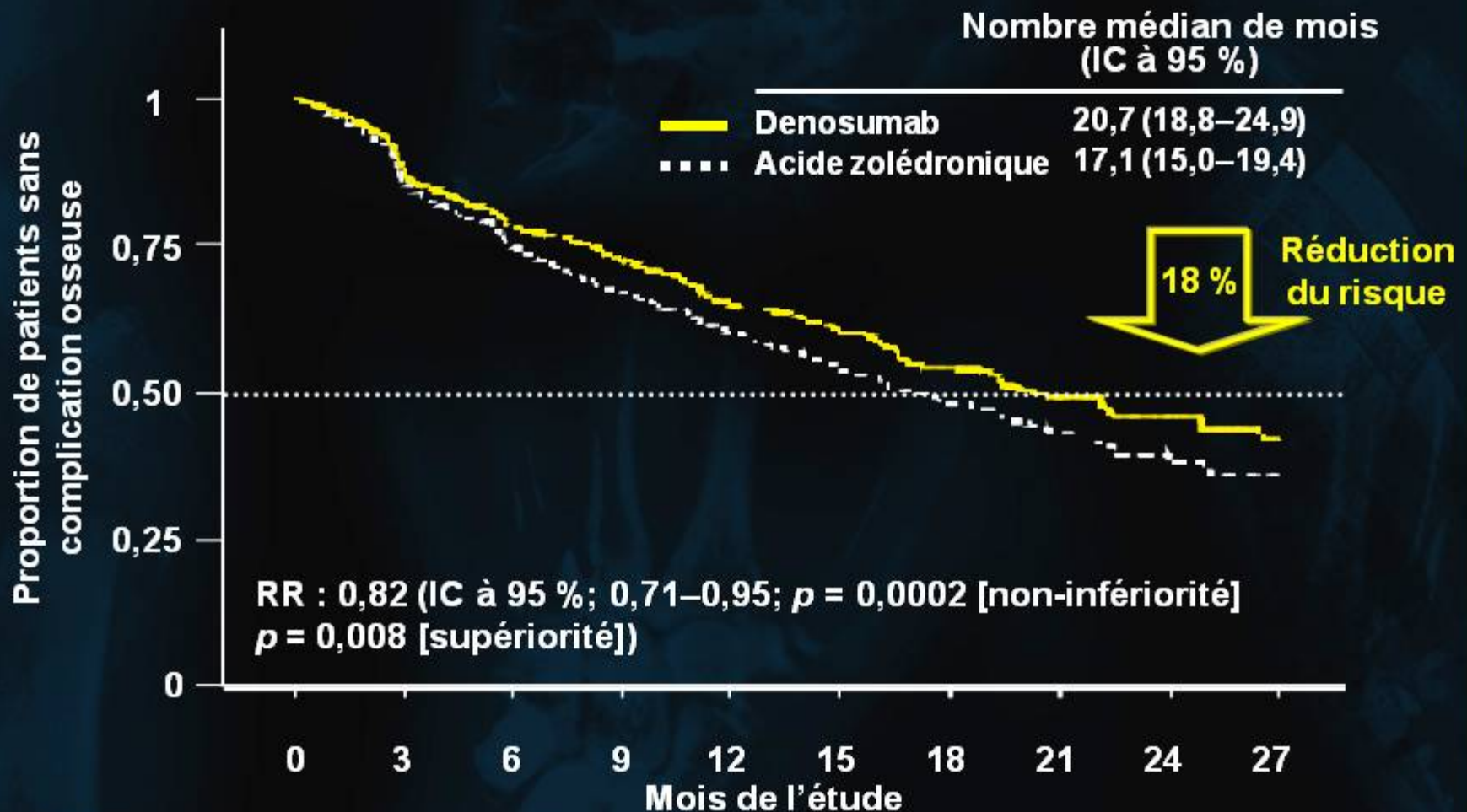


Plan de l'étude

Étude multicentrique internationale menée à double insu, à répartition aléatoire et avec comparateur actif

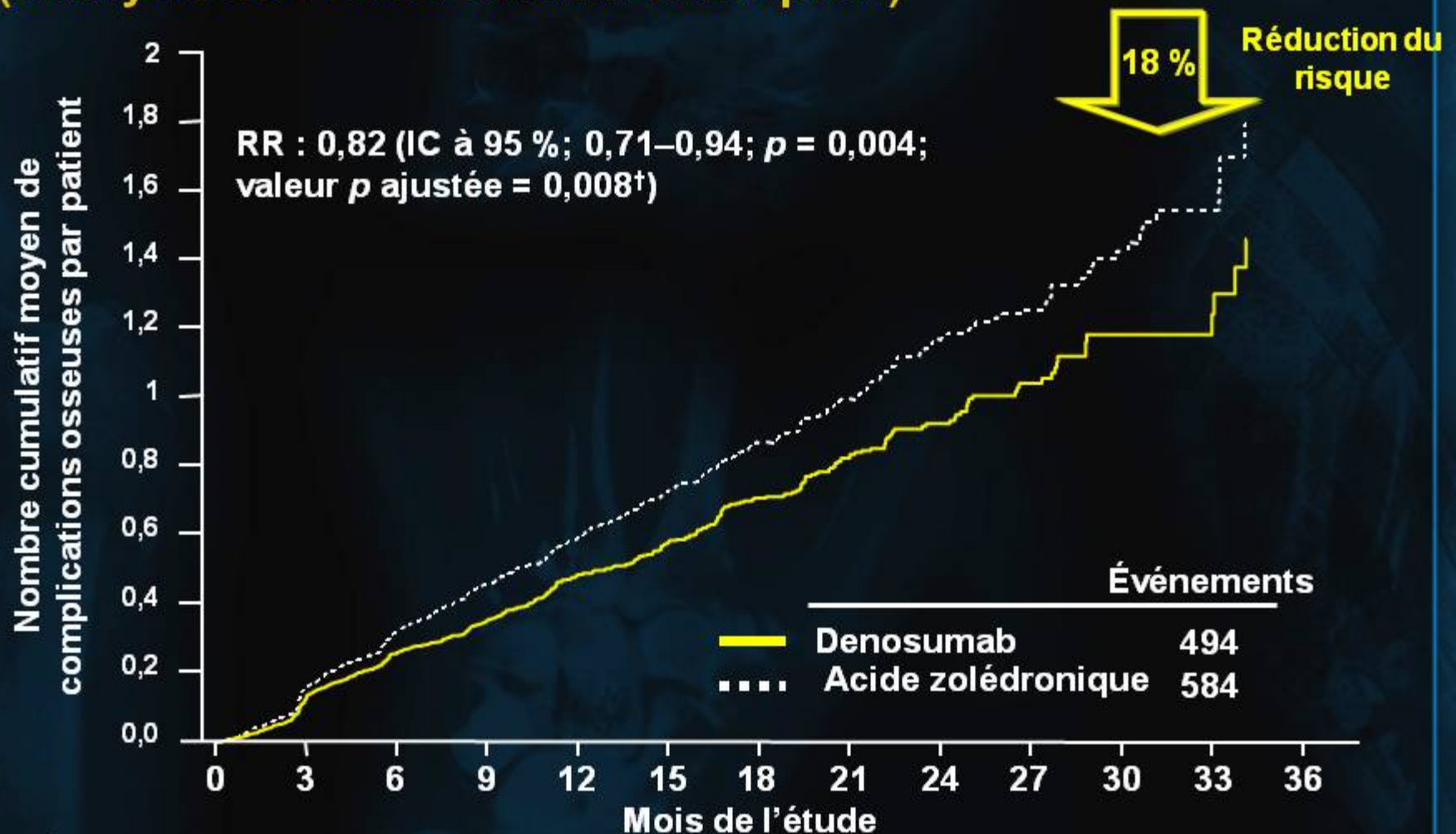


Délai avant la première complication osseuse durant l'étude



Patients à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Denosumab	950	758	582	472	361	259	168	115	70	39
Acide zolédronique	951	733	544	407	299	207	140	93	64	47

Délai avant la première complication osseuse et les complications osseuses subséquentes durant l'étude* (analyse des événements multiples)



* Événements survenus à au moins 21 jours d'intervalle

† Valeur ajustée pour la multiplicité

Effets indésirables à noter

Élément évalué n (%)	Acide zolédronique (n = 945)	Denosumab (n = 943)	Valeur p*
Effets indésirables de nature infectieuse	375 (39,7)	402 (42,6)	0,21
Taux cumulatif d'ostéonécrose de la mâchoire†			
Année 1	5 (0,5)	10 (1,1)	-
Année 2	8 (0,8)	22 (2,3)	-
Hypocalcémie	55 (5,8)	121 (12,8)	< 0,0001
Nouvelle affection maligne primaire	10 (1,1)	18 (1,9)	0,13

* Calculée selon le test exact de Fisher.

† L'ostéonécrose de la mâchoire a été confirmée par un comité indépendant.

Mais moi ? comme infirmière ou comme md famille que
dois-je surveiller avec tous ses nouveaux médicaments !

- **Liste pas exhaustive** / les trucs les + importants
 - Acide zoledronique (zometa®)
 - Examens dentaires pré (ostéonécrose de la mâchoire)
 - Créatinine pré dose, calcium/albumine périodiquement
 - Denosumab (xgeva®)
 - Examens dentaire pré..
 - Calcémie 2 semaine post première dose puis pré dose subséquente

Quoi surveiller....

- Docetaxel (taxotere®)
 - Réaction hypersensibilité
 - Risque de neutropénie fébrile
 - Polyneuropathie
 - Bilan hépatique pré dose
- Cabazitaxel (jevtana®)
 - Risque de neutropénie fébrile
 - Réaction hypersensibilité

Quoi surveiller...

- Abiratérone acétate (zytiga®)
 - Hta
 - Hypokaliémie; ions q 2 semaines x 3 mois puis q mois
 - Fonction hépatique; bilan hépatique q 2 semaines x 3 mois puis q mois
- Enzalutamide (xtendi®)
 - Hta
 - Ecg initial(qt), ions périodiquement
 - Convulsions..

Conclusion

- Le cancer de la prostate...
- Au stade de progression après castration, la maladie devient beaucoup plus compromettante pour la survie et la qualité de vie du patient
- Heureusement en 2013 on dispose actuellement d'une gamme de traitements dont plusieurs patients vont en tirer des bénéfices cliniques notables au prix d'effets secondaires souvent bien acceptables.