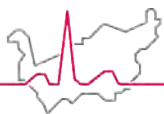


Hôpital du Valais
Spital Wallis

Cancer de la prostate

Revue
Dr Anchisi



Dépistage cancer de la prostate

Importance du problème

- 2^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme

Mais

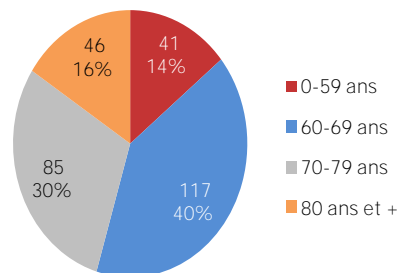
Lors dépistage

Étude **ERSPC** : 50% Gleason ≤ 6

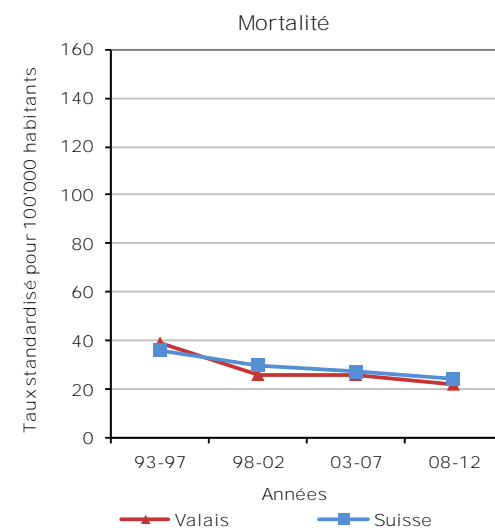
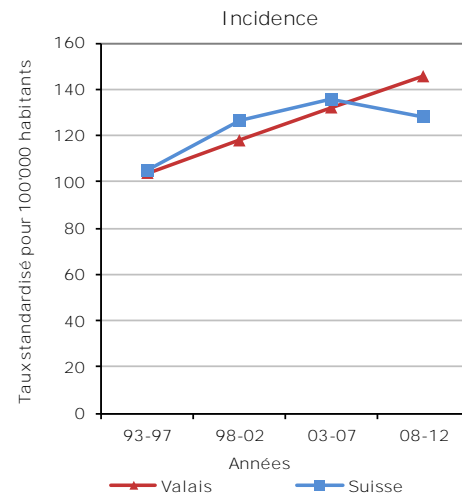
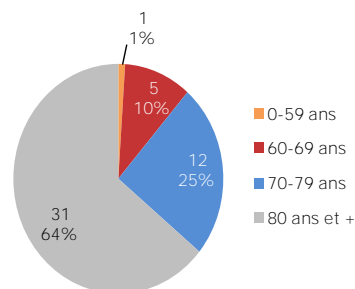
Potentiel métastatique lors de Gleason < 7 = qq pour mille
Lancet 2014;384:2027-35

SURDIAGNOSTIC

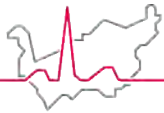
VS : nombre moyen annuel de nouveaux cas 2008-2012 = **289**



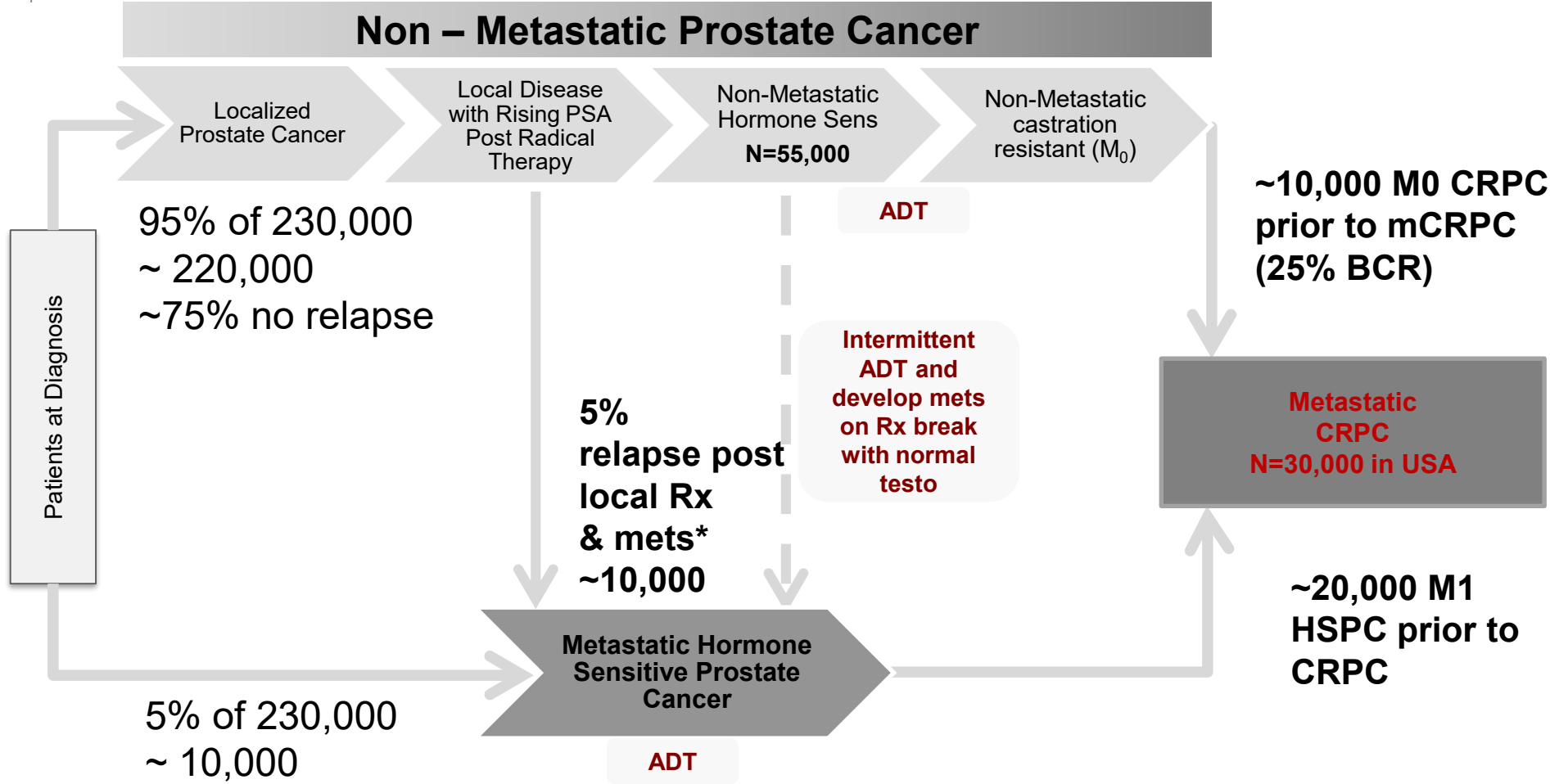
VS : nombre moyen annuel de décès 2008-2012 = **49**



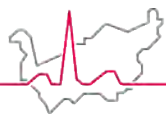
Prostate Cancer Disease Landscape: N=230,000 in USA (some speculation...)



Hôpital du Valais
Spital Wallis



*either relapse with mets or
Observe rising PSA and mets



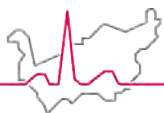
Facteurs de risque de décès après prostatectomie radicale ou radiothérapie curative lors de cancer localisé (cN0 M0)

	<i>Risque bas</i>	Intermédiaire	Elevé
PSA prétraitement	<10	10 < x > 20	> 20
Stade clinique	<i>T1-T2a</i>	T2b	T2c
Score de Gleason	1-6	7	8-10

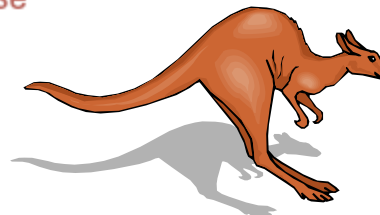
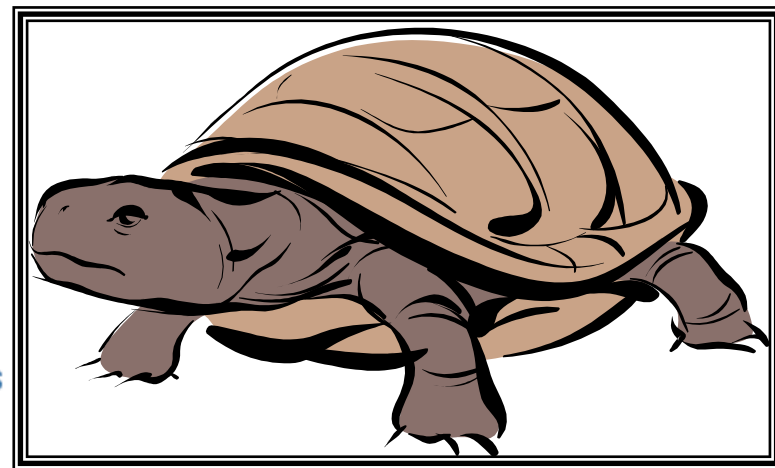
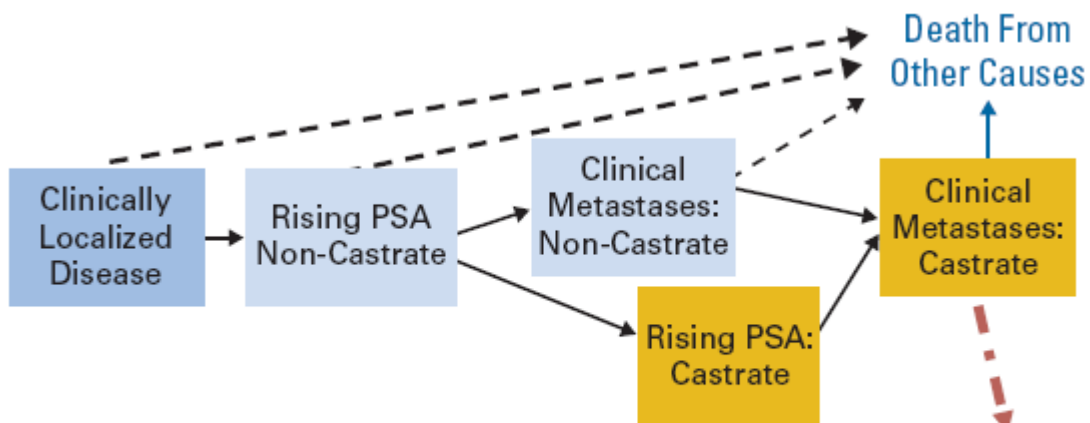
Table 3. Relative Risk (RR) and 95% Confidence Intervals (CIs) of Prostate Cancer–Specific Mortality After Initial Therapy Stratified by the Treatment Received and Pretreatment Risk Group

Risk Group	Surgery			Radiation		
	RR	95% CI	<i>P</i> _{Cox}	RR	95% CI	<i>P</i> _{Cox}
Low	1.0			1.0		
Intermediate	4.9	1.7 to 8.1	.0037	5.6	2.0 to 9.3	.0012
High	14.2	5.0 to 23.4	< .0001	14.3	5.2 to 24.0	< .0001

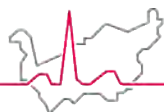
Histoire naturelle cancer prostatique



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Staging



Hôpital du Valais
Spital Wallis

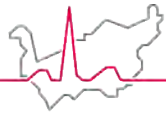
Table 2. Prostate cancer staging summary (7th edition of the AJCC/ UICC Cancer Staging Handbook) [8] (Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Handbook, Seventh Edition (2010) published by Springer Science and Business Media LLC, www.springer.com)

Primary tumor (T)

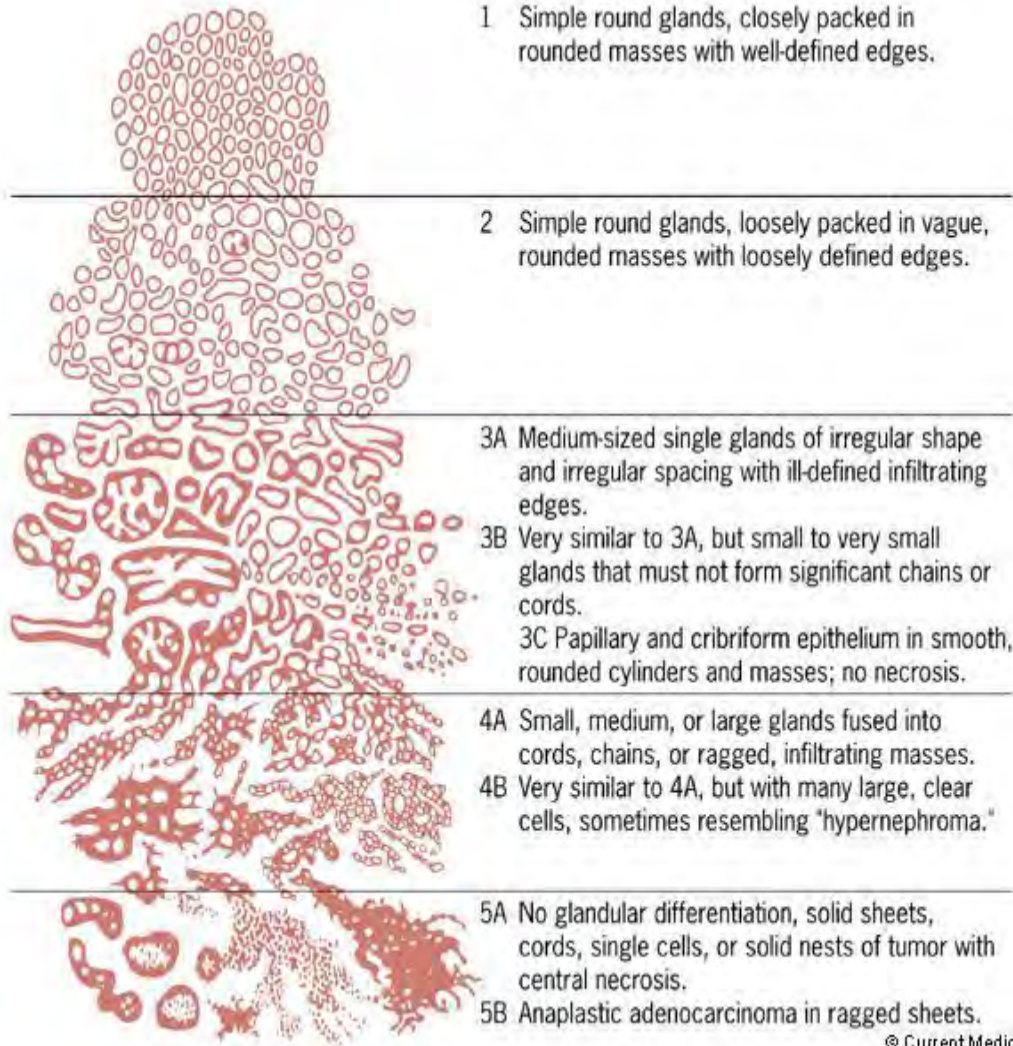
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
T1a	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)
T2	Tumor confined within prostate
T2a	Tumor involves one-half of one lobe or less
T2b	Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
T2c	Tumor involves both lobes
T3	Tumor extends through the prostate capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invade seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles, such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall

Regional lymph nodes (N)

NX	Regional lymph nodes were not assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional node(s)



Score de Gleason



Le score composé de Gleason

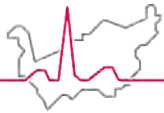
est obtenu

en additionnant le degré de différenciation des 2 composantes les plus prévalentes au sein du tissu examiné

grade primaire et secondaire

eg. $4+3 = 7$

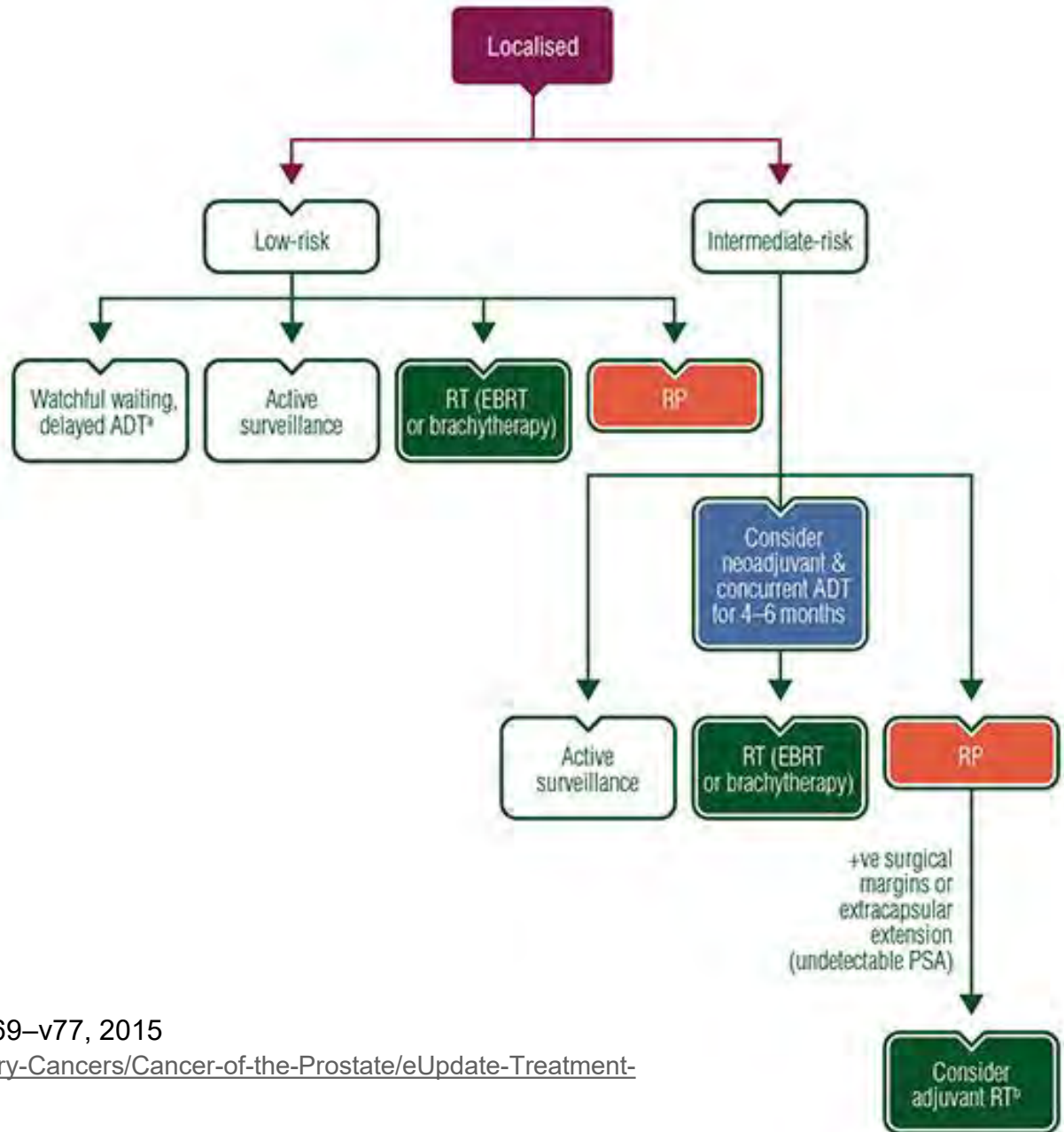
ou $5+4 = 9$



Cancer prostate localisé

Bas risque
T1-T2a + Gleason ≤ 6
+ PSA ≤ 10

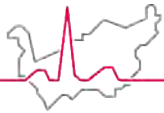
Risque intermédiaire
T2b et/ou Gleason 7
et/ou PSA 10-20



Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015

<https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Algorithms> 2016

Traitements curatifs des stades localisés ?



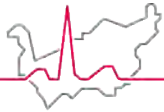
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Site	Prosta- tectomy	External- beam radiotherapy	Brachy- therapy	External-beam radiotherapy and brachytherapy
Rectal	+	+++	+	++
Sexual (impotence)	+++	++	+	++
Urinary				
Incontinence	+++	+	+	+
Retention	+	+	+++	+++

Increasing number of +s indicates increasing complication rates.

Table 2: Relative complication rates from local control treatments for prostate cancer

Éléments en faveur de la prostatectomie radicale à visée curative.

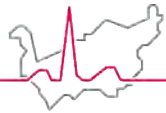


Hôpital du Valais
Spital Wallis

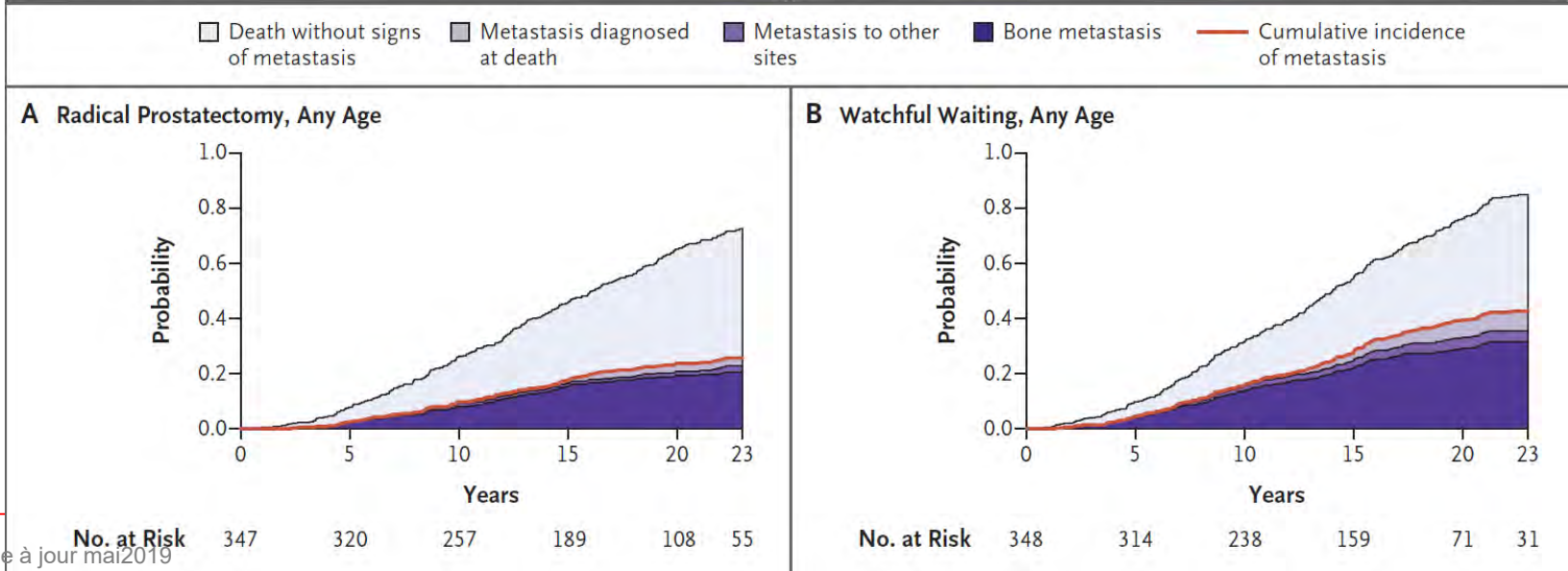
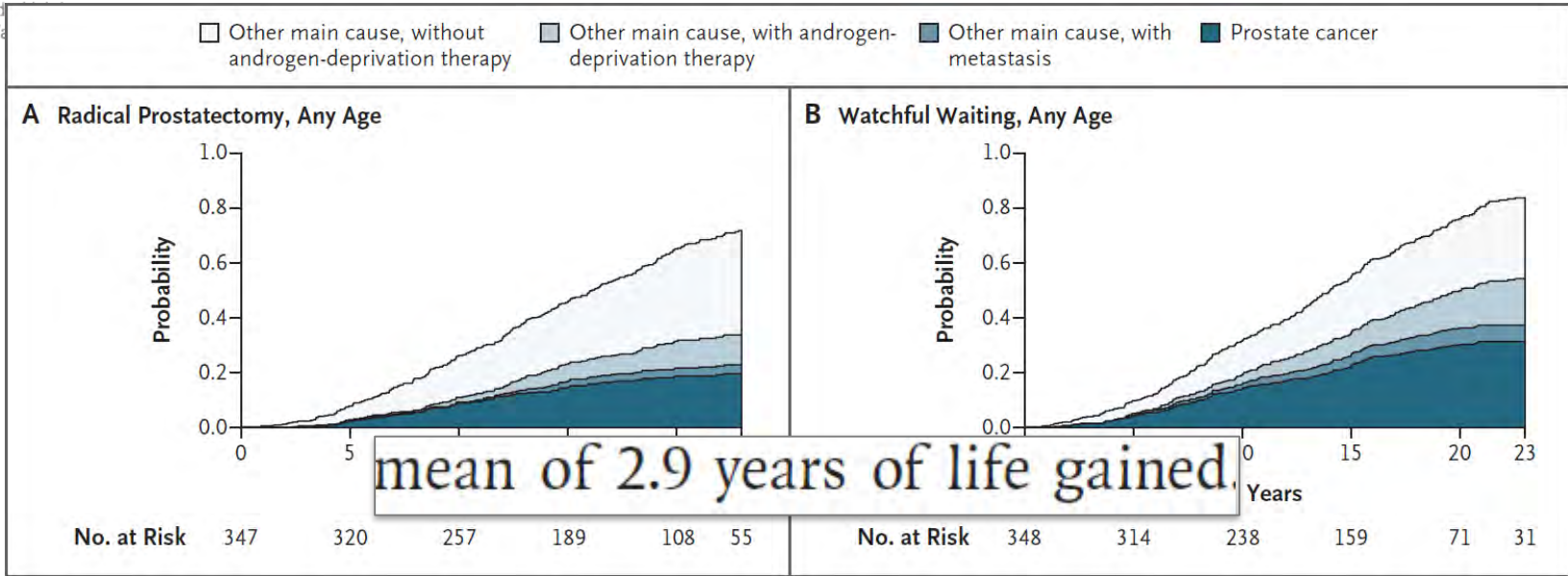
- Scandinavian prostate cancer group study NEJM 2005; 352:1977.
- **Augmentation de la survie à 10 ans**
 - Globale
 - Cancer-spécifique
 - Sans métastases
- **CAVEAT**
 - Pas de bénéfice chez les plus de 65 ans pour la survie.
 - Patients pas détectés par screening
 - (cave surdiagnostic et biais lors du screening avant d'extrapoler ces résultats).

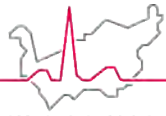
Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up

N Engl J Med 2018;379:2319-29.



Hôpital de
Spital W





Éléments en faveur d'une surveillance seule

- **Acceptabilité personnelle**
- **Espérance de vie limitée (<10 ans)**
- **Critères tumoraux favorables**
- **Désir d'éviter les effets secondaires des thérapies curatives**

Question suivi en cas d'abstention de ttt local

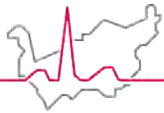
J Clin Oncol 34:2182-2190. © 2016 by American Society of Clinical Oncology

For most patients with low-risk (Gleason score < 6) localized prostate cancer, **active surveillance** (AS) is the recommended disease management strategy.

AS = but maintenir une approche curative

- PSA test tous les 3 à 6 mois
- DRE au moins 1x/an
- At least a 12-core confirmatory transrectal ultrasound guided biopsy (including anterior directed cores) within 6 to 12 months, and then serial biopsy every 2 to 5 years thereafter or more frequently if clinically warranted.

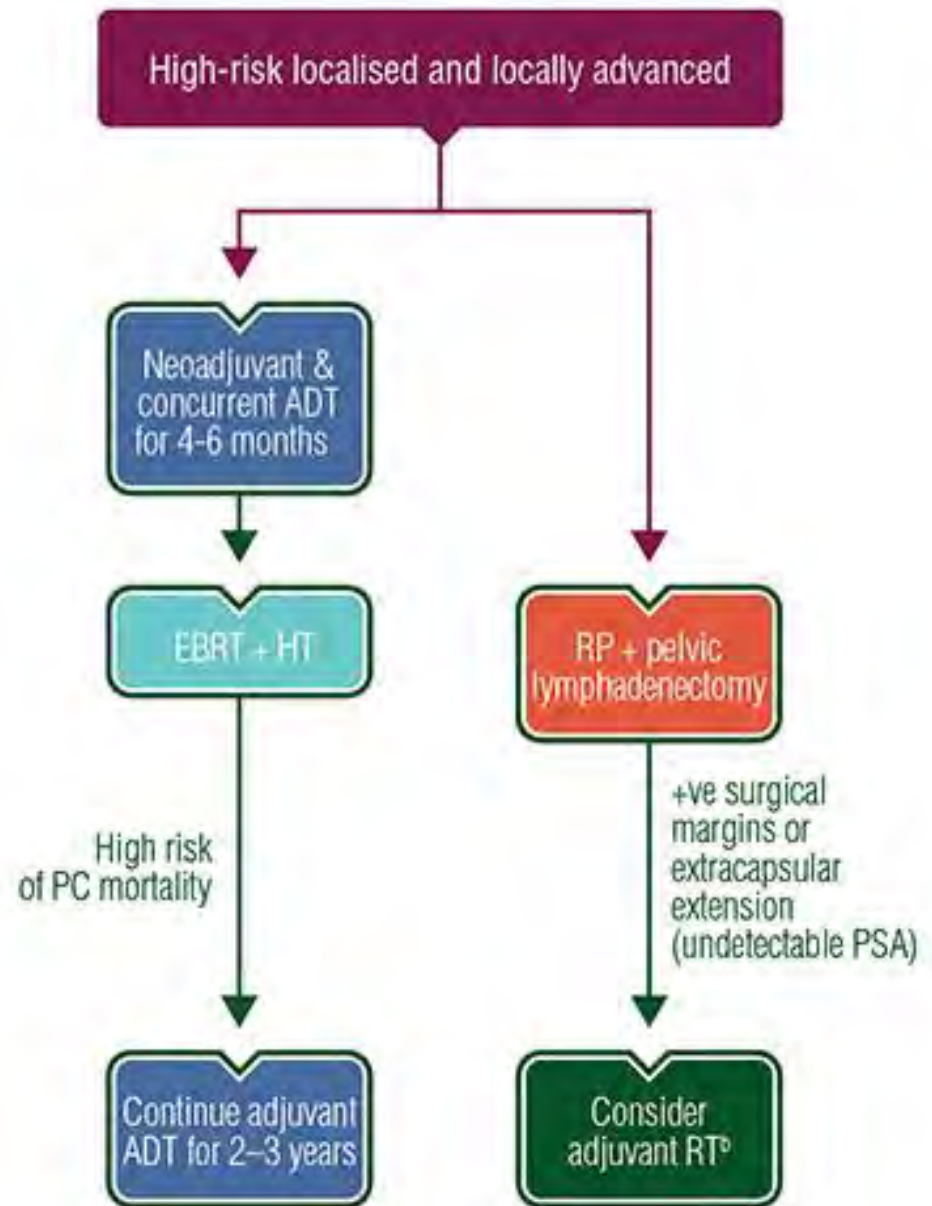
Men with limited life expectancy (< 5 ans) may transition to **watchful waiting** and avoid further biopsies (but palliatif, traiter si symptômes).



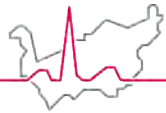
Cancer prostate localisé

Haut risque
≥T2c ou Gleason ≥8 ou PSA >20

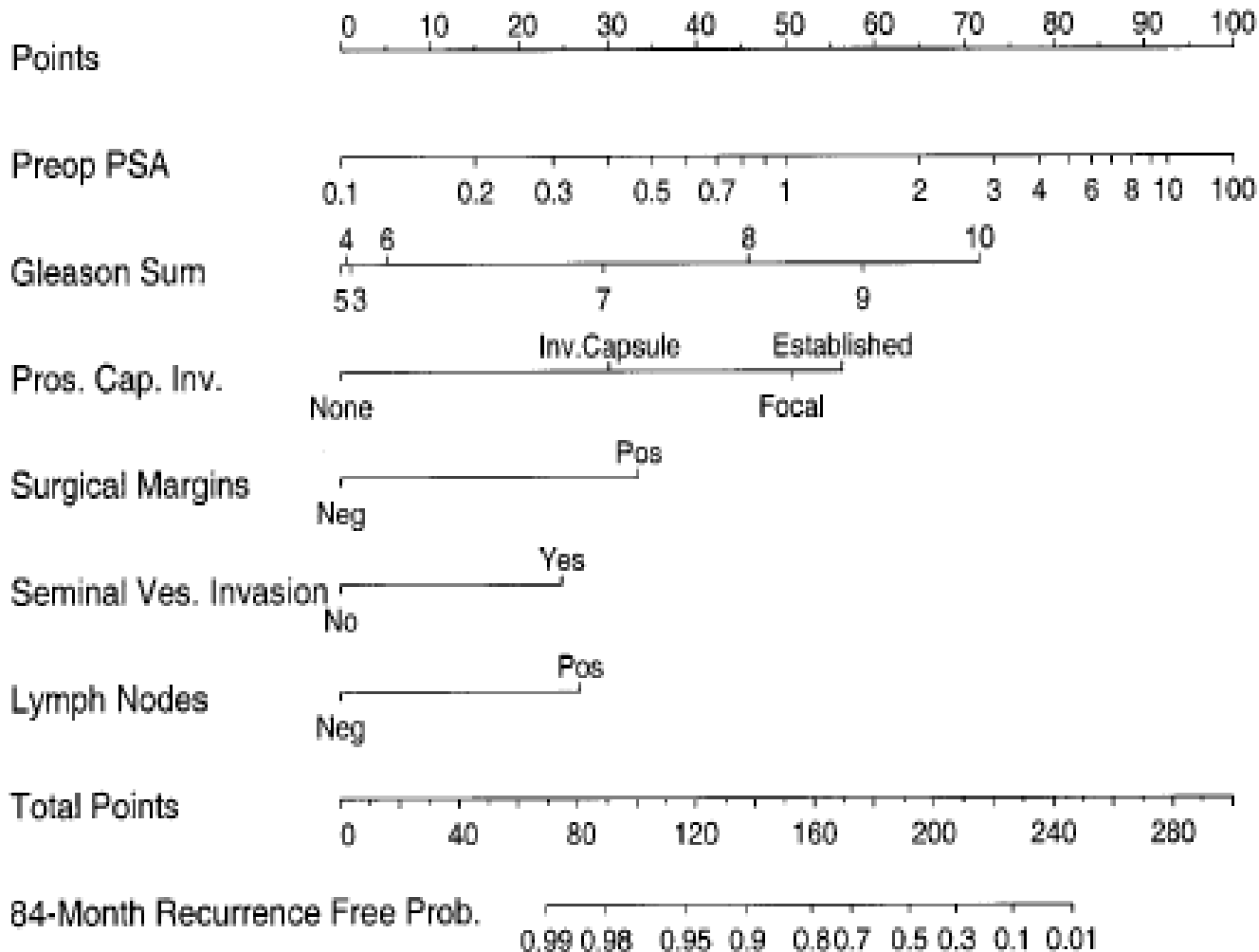
environ 10-15% des cas
environ la moitié va récidiver

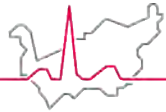


Facteurs de risque de rechute après prostatectomie radicale lors de cancer localisé



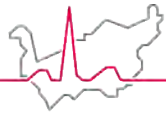
Hôpital du Valais
Spital Wallis





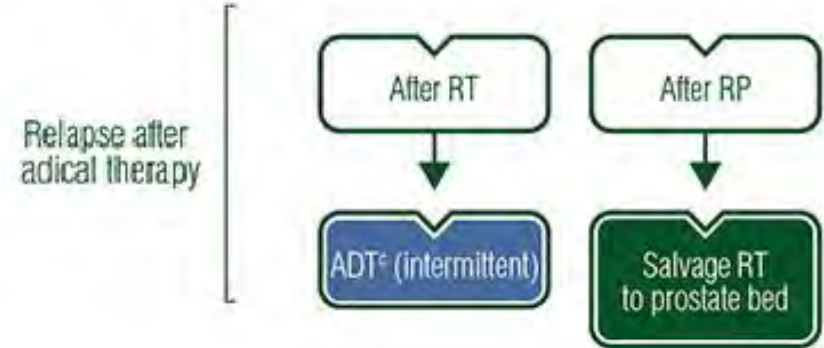
Etudes en cours pour les stades localisés

- **Traitements étudiés afin d'améliorer les résultats**
 - Hormonothérapie immédiate
 - Chimiothérapie adjuvante
 - Radiothérapie adjuvante



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Récidive biochimique après traitement local



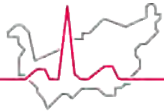
Hormonothérapie

Progression locale symptomatique

Temps de doublement PSA < 3 mois

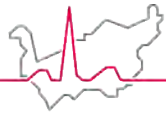
Stade métastatique prouvé

Progression biochimique : hormonothérapie ?



Hôpital du Valais
Spital Wallis

- **Prolongation de la survie sans maladie clinique et de la survie globale**
 - **Mais :**
 - Jusqu'à 8 ans de latence médiane jusqu'à progression clinique.
 - 63% sans rechute clinique à 5 ans!
- ↕
- Effets secondaires de l'hormonothérapie

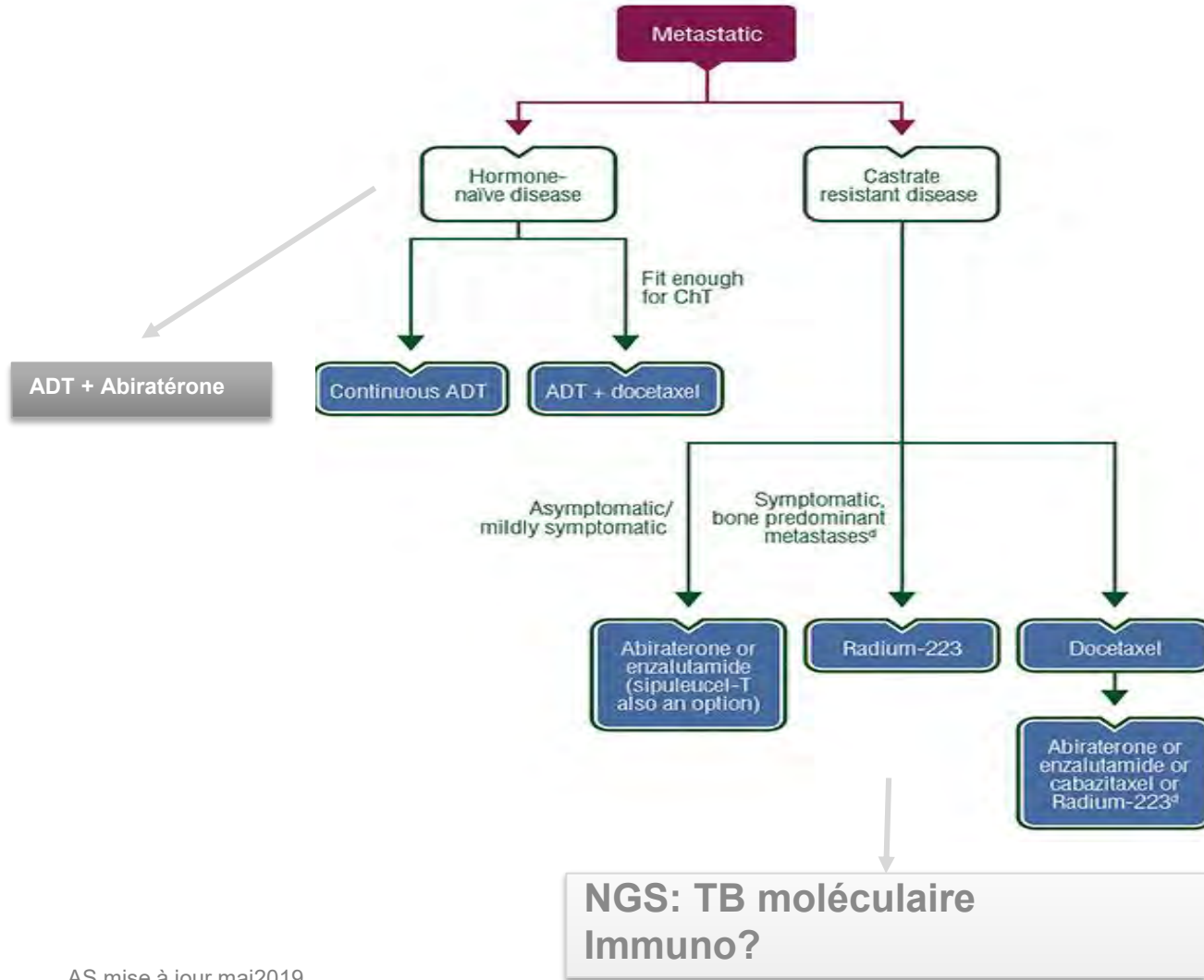


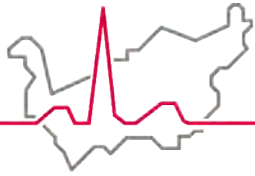
Progression biochimique = hormonothérapie

- **Facteurs de risque de décès** Zhou et al JCO 2005;23:6992
 - **Doublement du PSA < 3mois**
 - Gleason >8 (si S/radiothérapie)
- **Facteurs de risque progression vers métastases cliniques** Pound et al. JAMA 1999;281:1591
 - Gleason 8-10
 - Progression biochimique < 2ans
 - PSA temps doublement (PSADT) < 10 mois

Prise en charge du cancer prostatique métastatique

Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v69-v77 e-update 2016





Hôpital du Valais
Spital Wallis

Maladie métastatique

Charge tumorale faible

Pas de métastase viscérale

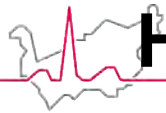
Bilan scintigraphie osseuse et scanner thoraco-abdo-pelvien

Deprivation androgenique ou anti-androgene seul

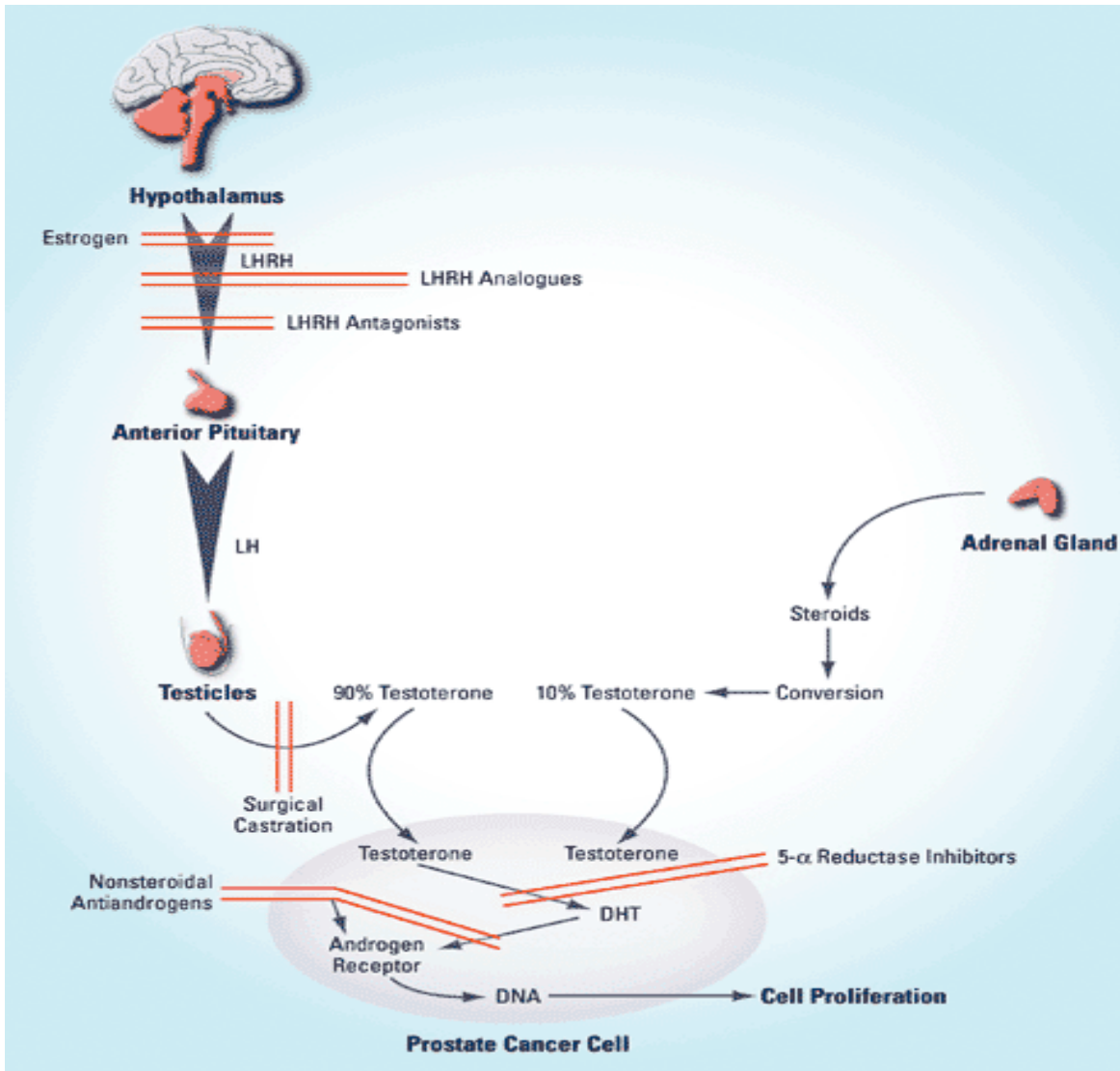
Toujours en principe car

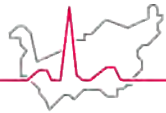
Risque de décès

cancer prostatique > autres causes



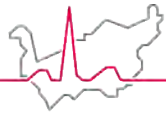
Hormonothérapie du cancer prostatique





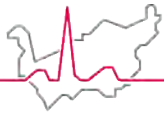
Effacité de la castration

- **Les taux de réponses varient selon ce qui est observé**
 - 60-70% normalisation du PSA (<4ng/ml)
 - 30-50% réponse objective mesurable (diminution > 50%)
 - 60% palliation des symptômes
 - 30-40% réponse à la scintigraphie osseuse (le plus souvent stabilisation)
- **Globalement 80-90% des patients vont en bénéficier durant 18-24 mois en médiane avant un échappement à la déprivation androgénique.**



Effets secondaires de la castration

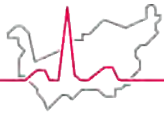
- Bouffées de chaleur (hot flashes)
- Diminution de la libido
- Dysfonction érectile
- Gynécomastie
- Fatigue
- Ostéoporose (si survie >5ans 19,4% de fracture // 12,6% p<0,001. NEJM05;353:154)
- Prise de poids
- Diminution de la masse musculaire
- Anémie
- Déclin des fonctions cognitives
- Dépression
- Syndrome métabolique : résistance à l'insuline voir Diabète rr 1,42, obésité, hypercholestérolémie, pfs HTA)
- Risque Cvasc (infarctus rr 1,16-1,11et mort subite ?) mais encore incertain si augment le risque de décès cardio-vasculaire



Castration par analogues de la LH-RH

- **Equivalente en principe à la castration chirurgicale**
- **Parfois cependant taux de testostérone >50ng/ml.**
- **Stimulation initiale hypophysaire (J2-4 augmentation des taux testostérone de 40-100%) puis épuisement dès 7-8^{ème} jour environ (taux normaux)**
 - Taux minimaux de testostérone atteints après 2- 4 sem.
 - Cave **flare** initial (aggravation des problèmes liés aux métastases : compression)
 - Utilité d'associé un anti-androgène durant 1 mois
 - Début LHRH analogue après 7-10j
 - Réalité questionnée actuellement

Blocage androgénique intermittent ?



Hôpital du Valais
Spital Wallis

CA métastatique randomisé

après 6-7 mois de ttt

si PSA stable ou à la baisse et ≤ 4.0 ng/ml

a 20% increase in the risk of death could not be ruled out with 90% confidence

PSA level at beginning of induction period (ng/ml)

Median	41	43
Interquartile range	15–132	15–142

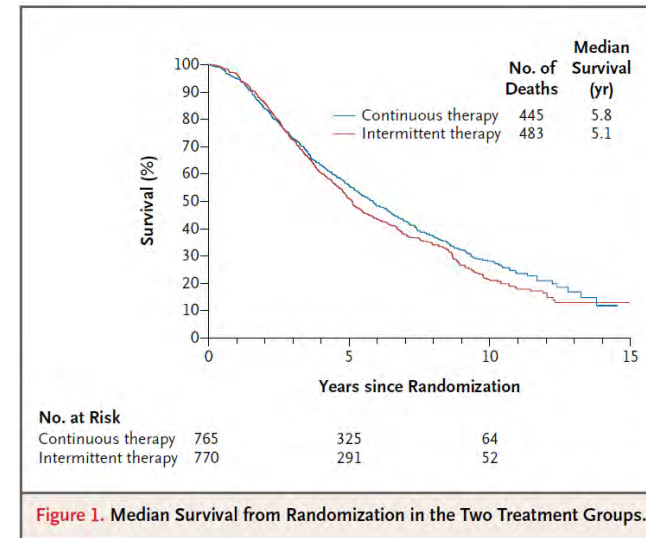
PSA level at randomization (%)

≤ 0.2 ng/ml	35.4	34.9
> 0.2 –4.0 ng/ml	64.6	65.1

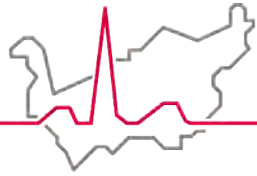
Performance status of 0 or 1 (%)‡

	96	96
Extent of disease (%)§		
Extensive	49	47
Minimal	51	53

Intermittent therapy was associated with improved erectile function and mental health at 3 months but not thereafter.



N Engl J Med 2013;368:1314-25.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Maladie métastatique

Charge tumorale faible

Pas de métastase viscérale

Deprivation androgenique ou anti-androgene seul
+

Radiothérapie si oligometa



STAMPEDE : CaP métastatique récemment diagnostiqué

Intérêt d'une radiothérapie de la tumeur primitive (1)

ESMO 2018. Parker CC et al., abstr. LBA5, actualisé

Cancer de la prostate métastatique
nouvellement diagnostiqué

SA ± docétaxel (SOC)

1:1

SA ± docétaxel (SOC) +
radiothérapie de la prostate

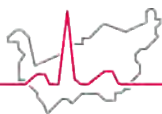
Critère principal survie globale
Population : 2 061 patients inclus

36 Gy/6 fr/6 sem. ou
55 Gy/20 fr/4 sem.
Schéma déterminé avant la
randomisation

Facteurs de stratification

Âge (< 70 versus > 70 ans), envahissement ganglionnaire (N0 versus N1 versus Nx), site de randomisation, WHO performance status (0 versus 1 ou 2), type de SA, utilisation d'aspirine ou d'AINS, traitement par docétaxel

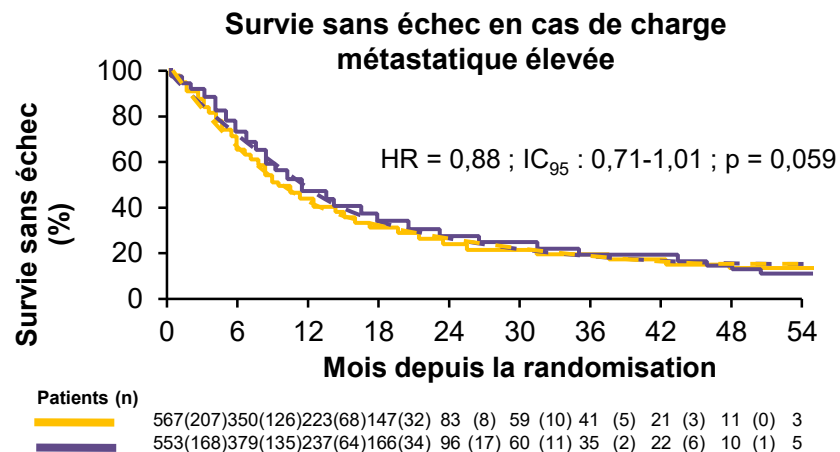
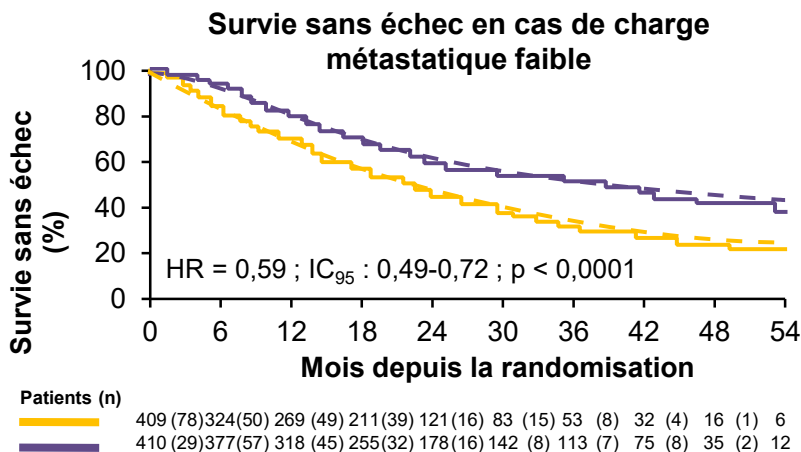
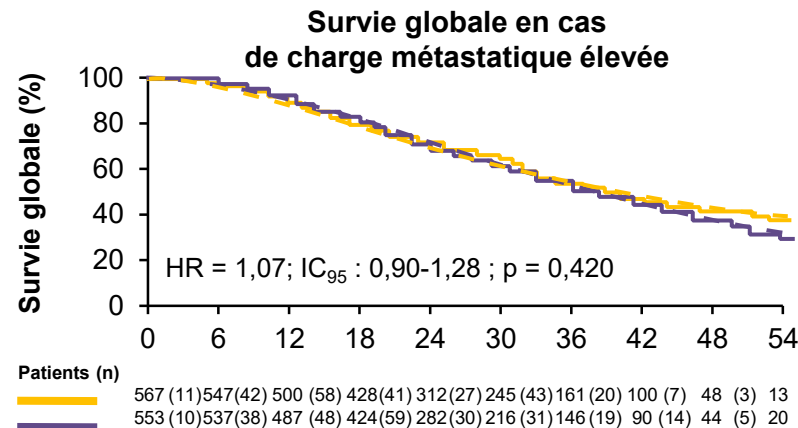
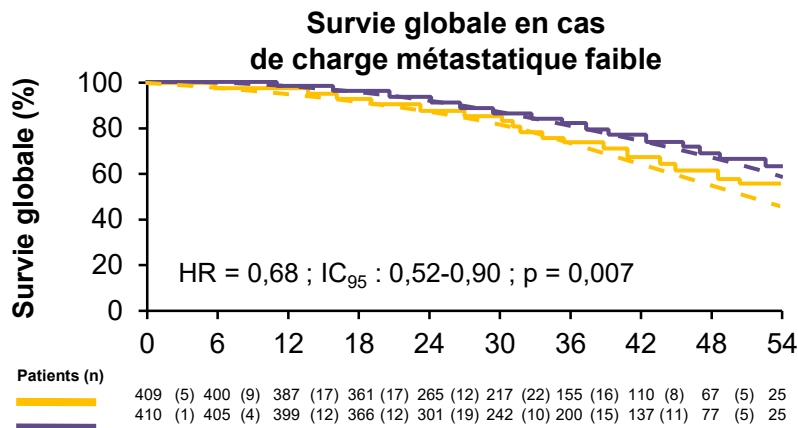
RT prostate, une nouvelle option thérapeutique dans le CaP métastatique récemment diagnostiqué avec une faible charge tumorale



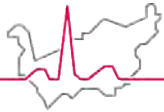
Hôpital du Valais
Spital Wallis

AS mise à jour mai 2019

— Contrôle — Radiothérapie



Maladie métastatique initiale (dx nouveau \leq 3 mois)



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Haut risque (abiraterone / LATITUDE)

- **Gleason \geq 8**
- **Méta viscérale mesurable**
- **\geq 3 méta osseuses**

Haut volume tumoral (docetaxel / CHARTED)

- **Métastase viscérale**
- **\geq 4 méta osseuses dont**
- **au moins 1 méta extra-axiale**

LATITUDE : phase 3 abiraterone vs placebo

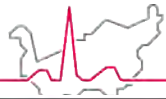


Table 1. Prespecified Secondary and Exploratory Efficacy End Points.*

End Point	Abiraterone Group (N=597)	Placebo Group (N=602)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
Secondary end points				
Median time to pain progression (mo)	NR	16.6	0.70 (0.58–0.83)	<0.001
Median time to PSA progression (mo)	33.2	7.4	0.30 (0.26–0.35)	<0.001
Median time to next symptomatic skeletal event (mo)	NR	NR	0.70 (0.54–0.92)	0.009
Median time to chemotherapy (mo)	NR	38.9	0.44 (0.35–0.56)	<0.001
Median time to subsequent prostate cancer therapy (mo)	NR	21.6	0.42 (0.35–0.50)	<0.001
Exploratory end point				
Patients with a PSA response (%)‡	91	67	1.36 (1.28–1.45)	<0.001

* CI denotes confidence interval, PSA prostate-specific antigen, and NR not reached.

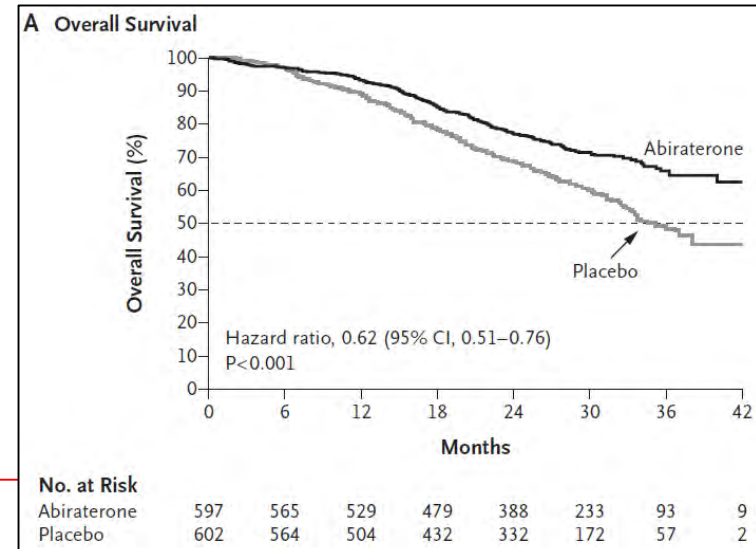
† P values for secondary end points were calculated by means of a stratified log-rank test and those for the exploratory end point by means of a chi-square test.

‡ A PSA response was defined as a decrease of at least 50% from the baseline value. The comparison for this exploratory end point was calculated as an odds ratio.

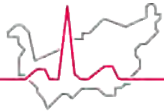
- **Suivi médian 30,4 mois, n = 1200**
 - **Diminution du risque de décès de 38%**
 - Survie médiane 34,7 placebo vs pas atteint abiraterone
 - **Diminution du risque de progression radiologique de 53%**
 - Gain de survie sans progression de 18,2 mois (14,8 vs 33 mois)
 - Effets secondaires sévères : HTA 20% vs 10%, hypokaliémie 10,4% vs 1,3% et enzymes hépatiques 5,5% vs 1,3%
- LBA A3 ASCO 2017**

DOI: 10.1056/NEJMoa1704174

AS mise à jour mai2019



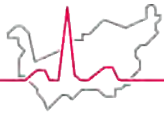
STAMPEDE : phase 3 standard ttt avec ou sans abiraterone



Hôpital du Valais
Spital Wallis

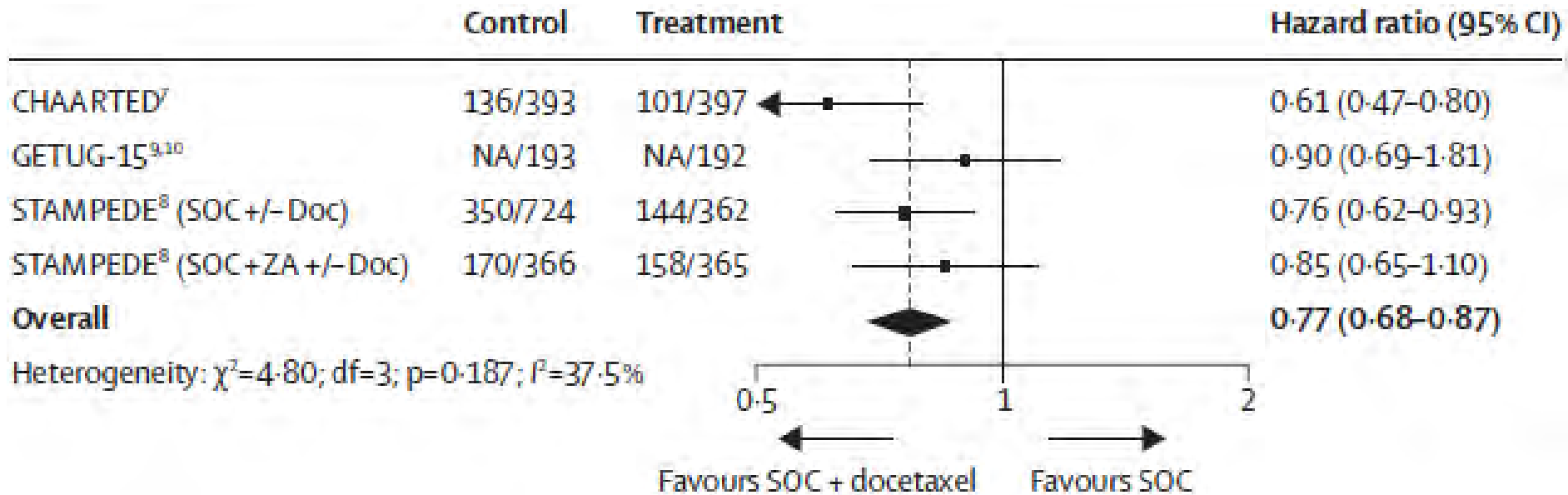
- **Suivi médian 40 mois, n = 1917**
- **Diminution du risque de décès de 37%**
 - 52% META (HR, 0.61; 95% CI, 0.49 - 0.75) VS 48% localement avancé (HR, 0.75; 95% CI, 0.48 - 1.18).
 - Survie à 3 ans 76% vs 83% avec abiraterone
- **Diminution du risque de rechute/progression de 71%**
- **Diminution du risque de complications osseuses de 50%**
- **Effets secondaires sévères 41% vs 29%: HTA, hypokaliémie et enzymes hépatiques**

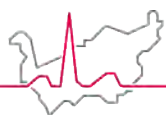
Méta-analyse docetaxel en 1^{ère} ligne avec ADT lors progression métastatique



Hôpital du Valais
Spital Wallis

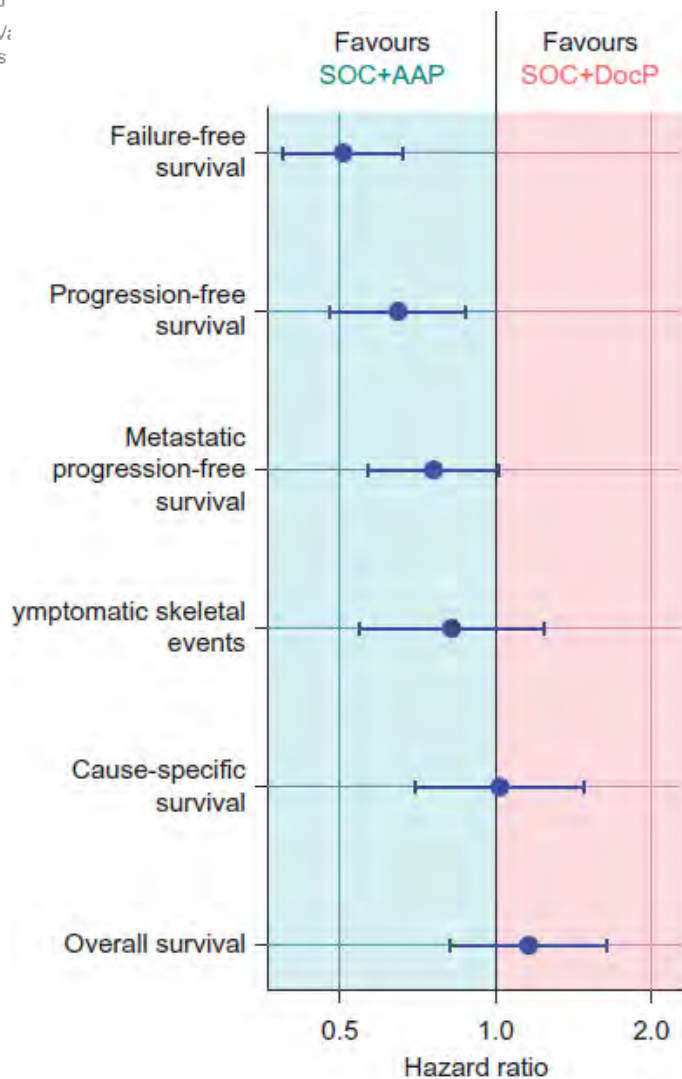
- **Hazard ratio survie globale 0.77 ($P < .0001$)**
- **Gain de 10% de survie absolue à 4ans :
passe de 40% à 50%**





Hôpital du Val de Saix
Spital Wallis

Comparaison abiraterone vs docetaxel



AS mise à jour mai2019

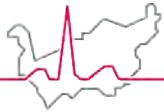
Annals of Oncology 29: 1235–1248, 2018

Table 3. Worst adverse event (grade) reported over entire time on trial

	SOC + Doc (n = 189)	SOC + AAP (n = 377)
Safety population		
Number of patients included in analysis ^a	172	373
Patients with an adverse event—no. (%)		
Grade 1–5 adverse event	172 (100)	370 (99)
Grade 3–5 adverse event	86 (50)	180 (48)
Grade 3–5 adverse events—no. (%)		
Endocrine disorder	15 (9)	49 (13)
Febrile neutropenia	29 (17)	3 (1)
Neutropenia (neutrophils)	22 (13)	4 (1)
General disorder	18 (10)	21 (6)
Fatigue	7 (4)	8 (2)
Oedema	1 (1)	2 (1)
Musculoskeletal disorder	9 (5)	33 (9)
Cardiovascular disorder	6 (3)	32 (9)
Hypertension	0 (0)	12 (3)
Myocardial infarction	2 (1)	4 (1)
Cardiac dysrhythmia	1 (1)	5 (1)
Gastrointestinal disorder	9 (5)	28 (8)
Hepatic disorder	1 (1)	32 (9)
Increased AST	0 (0)	6 (2)
Increased ALT	1 (1)	23 (6)
Respiratory disorder	12 (7)	11 (3)
Dyspnoea	4 (2)	1 (1)
Renal disorder	5 (3)	20 (5)
Lab abnormalities	9 (5)	11 (3)
Hypokalaemia	0 (0)	3 (1)

^aThe safety population includes patients who started their allocated treatment.

Définition d'une résistance à la castration

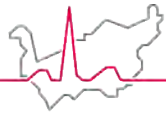


Hôpital du Valais
Spital Wallis

Recommandations CCAFU-AFU

AS mise à jour mai2019

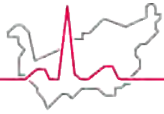
- **Taux de testostéronémie < 0,50 ng/ml ou 1,7 nmol/l sous suppression androgénique**
- **Et**
- **Critères de progression tumorale**
 - Progression biochimique :
 - Élévation du taux de PSA > 50 %
 - (confirmée à 3 reprises et à au moins 1 semaine d'intervalle)
 - Avec PSA > 2 ng/ml
 - **Ou** progression radiographique
 - ≥ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse
 - et/ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST
- **Une progression symptomatique seule n'est pas suffisante**



CP résistant à la castration

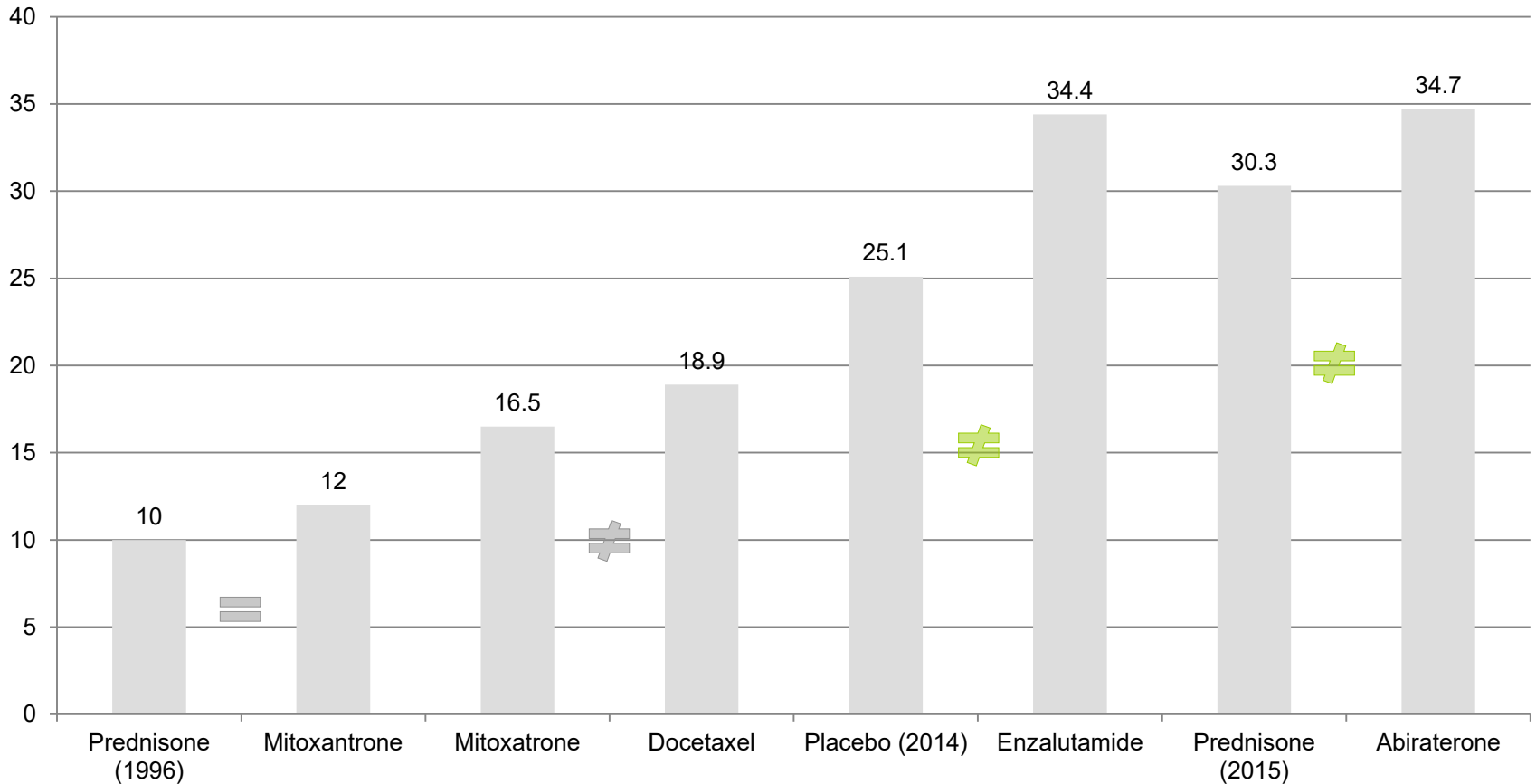
- 1. Poursuite de la suppression androgénique, quelle que soit l'option thérapeutique envisagée**
- 2. Pas d'impact démontré des hormonothérapies d'ancienne génération**
 - Supériorité de l'enzalutamide versus bicalutamide (STRIVE et TERRAIN)
- 3. Cabazitaxel**
 - Pas d'indication en 1^{re} ligne
 - Indiqué dans les formes de CPRCm réfractaires à l'hormonothérapie et déjà traitées par docétaxel (limitation suisse : progression dans les 6 mois après docetaxel)
- 4. Protection osseuse (denosumab ou zoledronate)**

Evolution historique de la survie des patients métastatiques en échappement à la castration

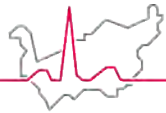


Hôpital du Valais
Spital Wallis

Survie en mois



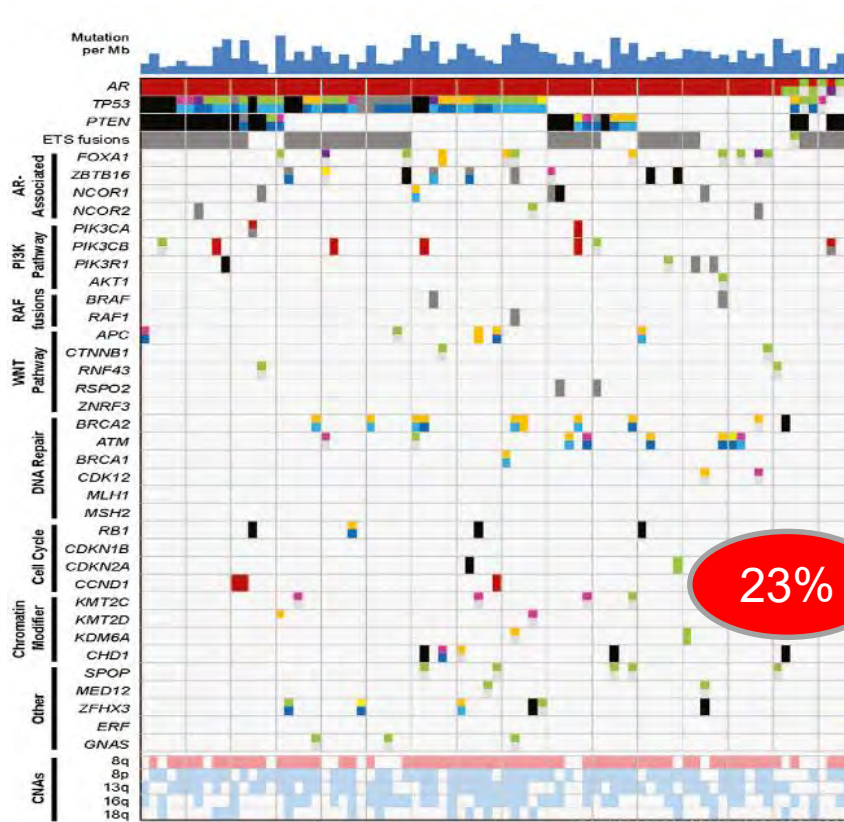
Et demain ... Séquençage génétique et cibles thérapeutiques



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Séquençage génétique mCRPC

90% ont des altérations moléculaires potentiellement «actionnable»

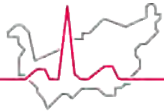


- Mutation dans les AR pathway
- Mutation PI3K pathway (PTEN loss, PIK3CA amplification, mut AKT1)
- Mutation Wnt pathway (réponse au porcupine inh)
- Cycle Cell pathway (Rb loss, amplif CCND1, CDKN2A mut...) réponse à CDK4 inhibiteurs
- DNA repair pathway (alteration BRCA2, perte ATM, mutation BRCA1, FANCA, CDK12, RAD51C, MLH1, MSH2)
- → homologous recombinaison deficiency (HRD)

Copy neutral LOH Splice Missense In-frame indel Not detected

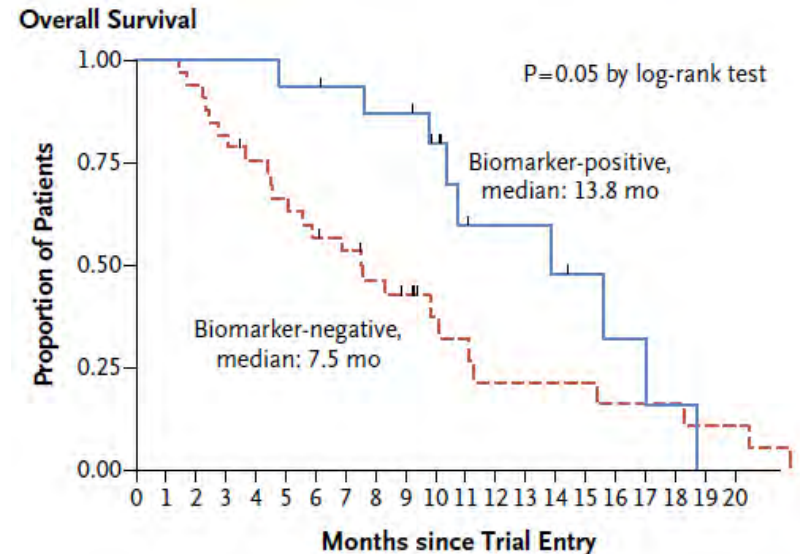
Robinson, Cell 2015; 161:1215-1228

DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer



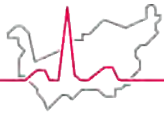
Hôpital du Valais
Spital Wallis

- **Phase 2 de 49 patients**
- **m CRPC**
- **PARP-inhibiteur: olaparib**
- **RR 33% (16/49)**
- **Biomarqueur positif: del ou mutation dans les gène impliqué dans la réparation de l'ADN**
- **14/16 biomarqueurs positifs ont une réponse (88%)**
- **2/33 biomarqueurs négatifs ont une réponse (6%)**

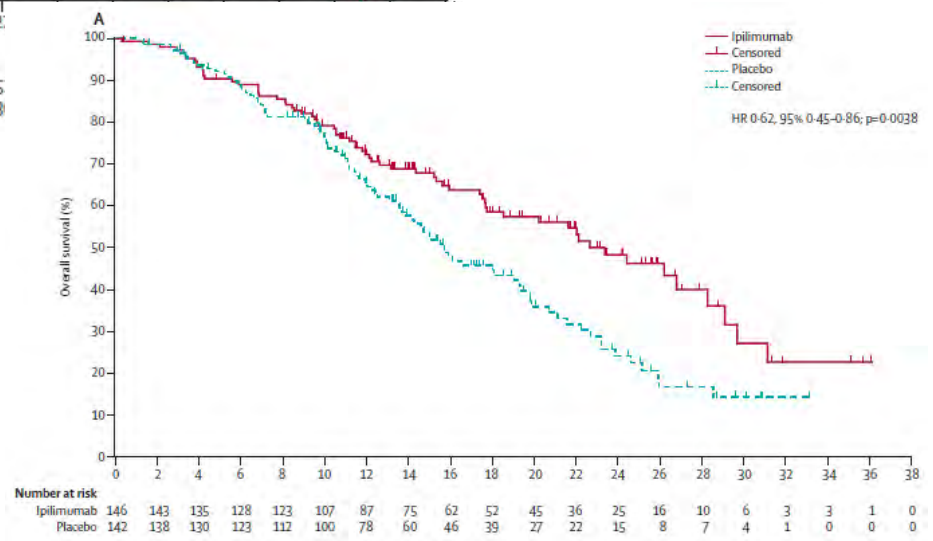
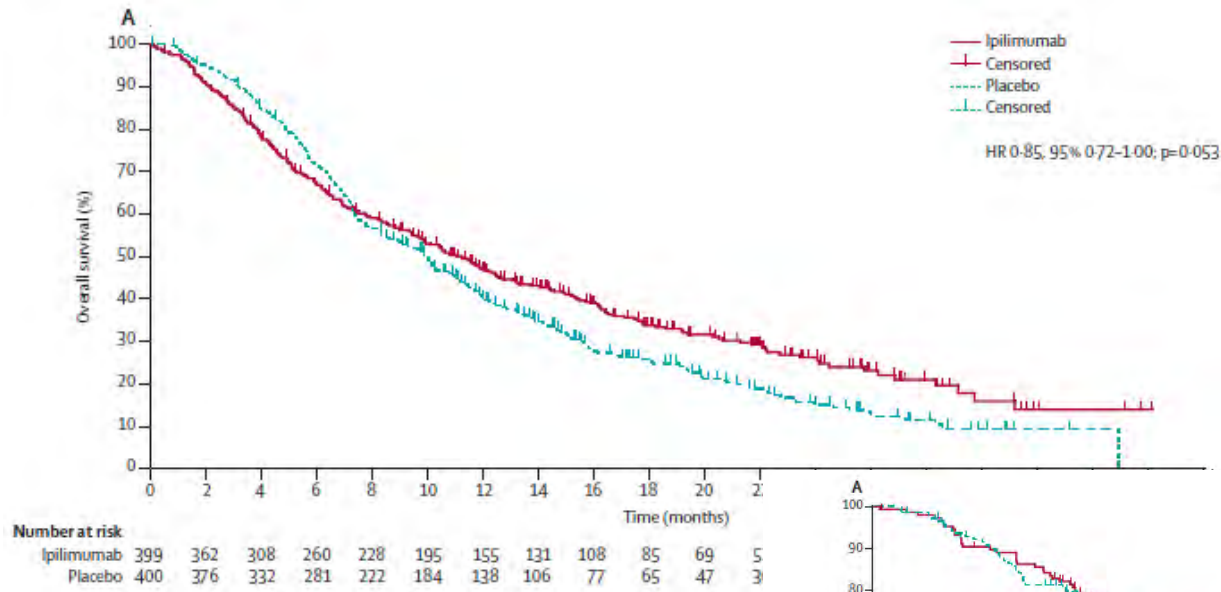


J.Mateo, NEJM 2015;373:1697-708

Question : checkpoint inhibiteur: Ipilimumab post docetaxel



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Bon risque:
 -pas de M+ viscérale
 -Hb > 110 g/l
 -PA <2xULN

Lancet Oncol 2014; 15: 700-12