

Actualité de l'ASCO 2005 par localisations

Cancer de la prostate

Stéphane Oudard

Service de Cancérologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, GHU Ouest, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

Introduction

Cette 41^{ème} édition du congrès de l'ASCO n'est pas aussi riche que l'année dernière qui avait démontré l'efficacité du taxotere[®] en terme de survie chez les patients hormono-résistants. Les travaux présentés cette année ont concernés, des essais de prévention, l'utilisation d'une radiothérapie précoce chez les patients à haut risque local, la confirmation du rôle en première ligne du taxotere[®] en phase d'hormono-résistance, des schémas d'association utilisant le taxotere[®] en première ligne, l'évaluation de traitement d'immunothérapie et la recherche d'un traitement de deuxième ligne en phase de chimio-résistance.

Prévention

Deux essais de prévention ont été présentés en session orale. La communication orale de *D. Price (abst. 1003)* a étudié l'impact du torémifène (analogue du tamoxifène) chez des patients présentant une néoplasie intra-épithéliale (PIN) de haut grade à la biopsie prostatique. Ainsi, 514 patients ont été randomisés entre torémifène par voie orale à trois dosages différents (20 mg, 40 mg ou 60 mg) versus placebo. Le traitement a été poursuivi pendant 1 année au cours de laquelle, les patients étaient biopsiés à deux reprises (6 et 12 mois). A un an, l'incidence cumulée de cancer de la prostate dans le groupe placebo était de 31,2% contre 24,4% dans le groupe traité par torémifène à 20 mg, ce qui représente une réduction du risque de cancer de

la prostate de 48% ($p < 0,05$). Cette différence n'était pas retrouvée significative pour les deux autres groupe torémifène 40 et 60 mg par rapport au placebo. Le torémifène a été en général bien toléré avec peu d'effets secondaires. Seul l'asthénie était un peu plus fréquente dans le bras traité (5%) versus placebo (3%). Le mécanisme d'action du torémifène pourrait passer par une inhibition des récepteurs œstrogéniques et empêcher la progression tumorale des PIN. Cette étude ouvre une voie de chimioprévention dans le cancer de la prostate. La deuxième étude a été présentée en communication orale par *R. Singal* (**abst . 1004**) qui a repris en rétrospectif à partir de la base de données des Vétérans, l'impact des statines sur l'apparition du cancer de la prostate. A partir de 443 805 patients étudiés, 26 139 patients ont développés un cancer de la prostate. Les patients qui avaient reçu un traitement par statines (159 874 pts) avaient une réduction du risque relatif d'incidence de cancer de la prostate de 0,46 (IC 95% 0,45 – 0,48). Cependant, il n'est pas fait état dans cette communication orale, de la durée nécessaire, de la dose et du type de traitement par hypolipémiant pour avoir un effet chimioprotecteur.

Stades locorégionaux

Place de l'irradiation locorégionale

A la suite des travaux présentés par l'équipe de Bolla à l'ASCO en 2004 sur l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante chez les patients à haut risque de rechute locale, *T. Wiegel* (**abst. 4513**) a présenté en communication orale une étude similaire menée en Allemagne. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III ayant randomisé, une semaine après la prostatectomie radicale, 385 patients ayant un cancer de la prostate pT3 entre une radiothérapie adjuvante (60 Gys) versus observation. Soixante dix-huit patients ont été exclus de l'étude car leur PSA n'est jamais devenu indétectable et ils ont tous été traité par radiothérapie, les autres ont été traités soit par radiothérapie (n=108) ou surveillance (n=153). Avec un suivi médian de 159

semaines dans les deux bras, le taux de contrôle biologique à 4 ans est de 81% pour le bras radiothérapie et de 60% pour le bras surveillance ($p=0,0001$). Il est ainsi démontré que la radiothérapie adjuvante réduit significativement le risque de rechute biologique après prostatectomie radicale. Ces résultats sont superposables à ceux de l'étude de l'EORTC.

Place de la chimiothérapie adjuvante

Une étude de faisabilité de chimiothérapie adjuvante post-prostatectomie a été présentée par *E. Rosenbaum (abst. 4565)*. A partir du nomogram post-opératoire de Kattan ($R_w' > 2.84$), 77 patients avec une tumeur à haut risque de rechute systémique ont reçu du taxotere[®] à la dose de 35 mg/m² J1, J8 et J15 tous les mois pendant 6 mois. Sur le plan de la tolérance, 1 patient est décédé à la suite d'une perforation intestinale, 8 patients ont eu une hyperglycémie de grade III-IV. La toxicité la plus fréquente notée était l'asthénie cumulative. Cette étude soutient l'étude internationale TXT – 3501 qui va comparer à partir de 2 172 patients en post-prostatectomie, à haut risque de rechute systémique, trois bras : observation vs analogues de la LH-RH pendant 18 mois vs la même hormonothérapie + taxotere[®] 75 mg/m² pendant 6 cycles. Dans le bras observation, lors de la récurrence biologique, les patients auront une deuxième randomisation comparant analogues de la LH-RH pendant 18 mois vs la même hormonothérapie + taxotere[®] 75 mg/m² pendant 6 cycles. Cette étude devrait être activée en septembre 2005.

Stades métastatiques

Facteurs prédictifs de survie chez les patients hormono-résistant traité par chimiothérapie

A partir d'une analyse rétrospective sur 202 patients traités par chimiothérapie (mitoxantrone ou taxotere[®]), *F. Scotté (abst. 4518)* a montré qu'un temps de doublement (TD) court du PSA

avant l'instauration de la chimiothérapie était associé à une diminution de la survie. La médiane de survie était de 15,4 mois pour un TD < 44 jours vs 28,1 mois pour un TD \geq 44 jours. De même, la survie à 3 ans était très significativement différente (19% vs 36%). Ce paramètre devrait être utilisé pour stratification des patients rentrant dans les futurs essais prospectifs en phase d'hormono-résistance. Par ailleurs, à partir de l'étude Tax 327 ayant démontré l'avantage du docetaxel versus mitoxantrone en phase d'hormono-résistance, *M. Roessner (abst. 4554)* montre que le PSA n'est un bon facteur pronostique que dans le bras docetaxel toutes les 3 semaines. En effet, les taux de réponse biologique ne sont pas différents entre les bras toutes les 3 semaines et pseudo-hebdomadaire (42-45%) cependant le schéma pseudo-hebdomadaire n'était pas corrélé à un avantage en terme de survie.

Méta-analyse docetaxel vs mitoxantrone en phase d'hormono-résistance

Les résultats de la méta-analyse présentée à l'ASCO 2005 présenté par *S. Oudard (abst. 4634)* démontre le bénéfice en faveur du taxotere[®] en 1^{ère} ligne pour les patients ayant un cancer de la prostate hormono-refractaire, métastatique, avec une réduction significative du risque relative de décès estimée à 12% à 1 an et 8% à 2 ans. L'analyse a été effectuée sur les données publiées des 3 études randomisées (2 études américaines de phase III et une étude française de phase II). Seulement le schéma docetaxel toutes les 3 semaines a amélioré la survie des patients par rapport au schéma hebdomadaire. Un taux élevé de crossover a été constaté parmi les 3 études, raison qui pourra expliquer la sous-estimation de l'impact du docetaxel sur la survie globale par rapport à la mitoxantrone.

Essais randomisés

La vitamine D et ses métabolites présentent des capacités d'inhibition de la croissance cellulaire dans un certain nombre de cancers et notamment les cancers prostatiques. Le

calcitriol, la forme la plus active de la vitamine D a une activité anti-tumorale synergique avec des agents anticancéreux dont les taxanes. Dans une étude de phase II associant docetaxel + calcitriol, *Beer et coll* avaient montré sur 37 patients ayant un cancer de la prostate hormono-résistant un taux de réponse biologique de 81%. Les résultats préliminaires de l'étude de phase III « ASCENT » comparant docetaxel +/- DN-101 (calcitriol 45 µg) ont été présentés en communication orale par *TM. Beer* (**abst. 4516**). Deux cent cinquante patients en échappement hormonal ont été randomisés entre docetaxel hebdomadaire (36 mg/m², 3 semaines sur 4) + calcitriol versus docetaxel + placebo. Les patients gardaient une déprivation androgénique et ne devaient pas avoir d'antécédents de calculs rénaux (dont la formation est favorisée par le DN-101). Les taux de réponses biologiques sont identiques entre les deux bras (58% vs 49%, p = 0.16), le taux de réponse objective était de 28% vs 20% pour le bras placebo. Cependant avec un suivi de 18,3 mois, un avantage en terme de survie globale a été retrouvé (médiane non atteinte et estimée à 23,5 mois dans le bras calcitriol vs 16,4 mois dans le bras placebo, p = 0,035). La toxicité a été identique entre les deux bras (on note cependant des élévations transitoires de calcémie ou de créatininémie, sans conséquence clinique).

Autres associations avec le docetaxel

NM. Hahn et al (**abst. 4568**), ont présenté une étude randomisée comparant docetaxel + estracyt (DE) vs docetaxel + vinorelbine (DN). Cette étude a inclus 64 patients traités soit par docetaxel 60 mg/m² J2 + estracyt 280 mg x 3/J de J1-J5 ou docetaxel 25 mg/m² + vinorelbine J1 & J8 tous les 21 jours. Le taux de réponse biologique (43% vs 20%), la survie sans progression (5,7 vs 6,2 mois) et la survie globale (19,7 vs 16,2 mois) étaient en faveur du bras DE cependant la toxicité était moins importante dans le bras DN. L'association DN ne semble pas prometteuse dans le cancer prostatique en phase d'hormono-résistance.

Intérêt de la séquence de la chimiothérapie en phase d'hormono-résistance

JE. Michels (abst. 4611) a rapporté les résultats d'une étude rétrospective posant la question sur la séquence thérapeutique (docetaxel/mitoxantrone) entre la première ligne et la deuxième ligne de chimiothérapie dans les cancers de la prostate en phase d'hormono-résistance. Le taux de réponse biologique est le double avec le docetaxel en première ligne (65% vs 31%, $p = 0,008$) et la survie est meilleure lorsque le docetaxel est donnée de première intention (22 vs 15 mois). Cependant en raison des mauvais taux de réponses en deuxième ligne, les patients devraient rentrer dans des essais prospectifs d'évaluation de nouveaux agents anti-cancéreux.

Intérêt de la séquence de la chimiothérapie en phase d'hormono-résistance

SR. Chittoor (abst. 4646) démontre dans une phase II chez des patients âgés (> 75 ans) et/ou avec une altération de l'état général (PS 2-3) en phase d'hormono-résistance que le docetaxel à la dose de 25 mg/m², 3 semaine sur quatre associé à l'estracyt s'accompagne d'un taux de réponse biologique de 63% et d'une survie sans progression biologique de 7,5 mois. Ces patients n'ont pas présenté de toxicité majeure et ne devraient pas être écartés des traitements intégrant la chimiothérapie.

Nouvelles drogues

Le trabectedin (ET 743), un nouveau cytotoxique dérivé d'algues marines ayant une activité nucléaire, démontré efficace dans les sarcomes et ayant une activité anti-tumorale sur des modèles murins prostatique, a été présenté en communication orale par *MD. Michaelson (abstr. 4517)*. Les patients en échappement hormonal ont reçu l'ET 743 à la dose de 0,580 mg/m² 3 semaines sur quatre en IV de 3 heures. Le schéma statistique était un plan de Simon

en deux étapes (si plus de 2 réponses/17 patients, poursuite des inclusions jusqu'à 33 patients). Les résultats préliminaires ont montré 3 réponses (2 patients répondeurs résistant au docetaxel et 1 patient chimio-naïf). Les durées de réponses ont été supérieures à 5 mois. Le profil de tolérance est bon avec ce schéma hebdomadaire dans cette population de patient déjà lourdement pré-traitée et pourrait permettre des essais d'associations.

Vaccins et immunothérapie

Trois communications orales ont rapportées l'utilisation de l'immunothérapie dans les cancers de la prostate à différents stade de maladie. *R. Dreicer (abst. 4518)* a rapporté les résultats de l'utilisation d'un vaccin utilisant un vecteur viral de la vaccine TG 4010 recombinant ayant intégré le gène de l'interleukine-2 et de la mucine-1 (MUC1) chez des patients en progression biologique (avec temps de doublement < 10 mois) sans maladie métastatique décelable. La vaccination par ce vecteur viral exprimant MUC1 était réalisée toutes les semaines pendant 6 semaines puis toutes les 3 semaines ensuite ou d'emblée toutes les 3 semaines. Aucune réponse biologique mais un ralentissement du temps de doublement du PSA (par rapport à la période de pré-vaccination) a été enregistré dans le groupe de patients traités avec le schéma hebdomadaire. Dans la même indication (rechute biologique après traitement local), *HL Kaufman (abst. 4501)* a évalué une étude de phase II de vaccination avec des virus exprimant le PSA. Avec un suivi biologique de 50 mois, la survie sans progression biologique semble très longue (population à haut risque d'évolution métastatique mais absence de groupe contrôle) suggérant une activité potentielle de ce type d'approche. Un essai de phase III devrait débiter dans cette indication. Enfin, *EJ Small (abst. 4500)* rapporte les résultats finaux d'une étude de phase III sur 127 patients en phase d'hormono-résistance évaluant l'utilisation de cellules dendritiques APC8015 [cellules mononuclées périphériques autologues enrichies en cellules dendritiques pulsés avec une construction Prostatic-Acid-

Phosphatase (PAP-GM-CSF)] versus placebo (randomisation 2 :1). En intention de traiter, un avantage de survie de 3,9 mois a été noté dans le groupe immunothérapie versus placebo (25,9 vs 22 mois, $p = 0,02$). Il s'agit de la première étude démontrant un avantage en survie d'une approche d'immunothérapie dans le cancer de la prostate hormono-résistant.