

Age et décision thérapeutique en situation d'hormonorésistance : que faut-il faire, pour qui, pourquoi ?



jeune

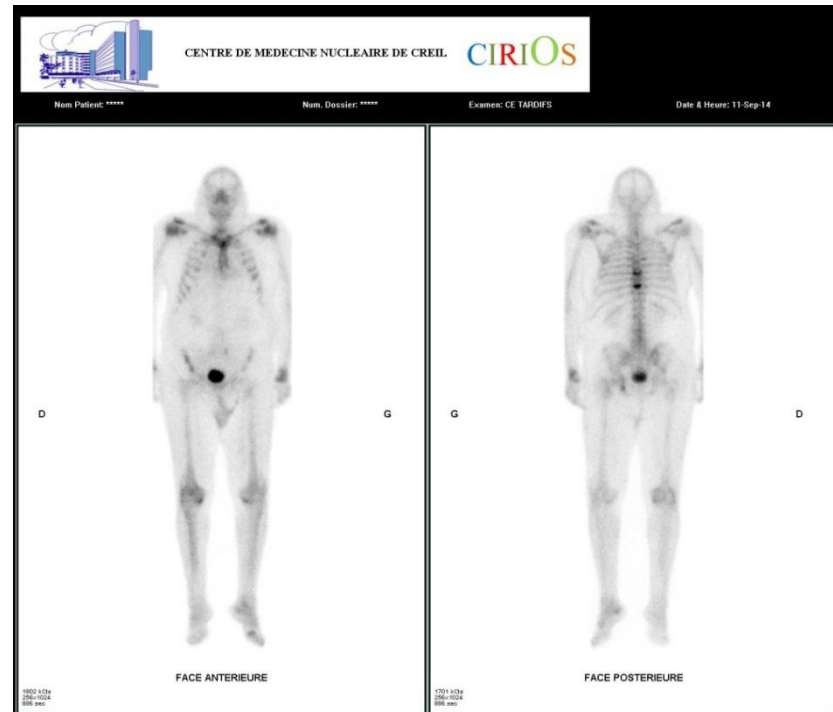
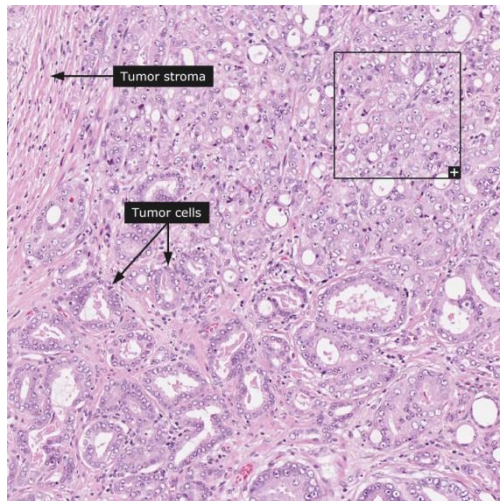
âgé

*Dr Elisabeth CAROLA
UCOG de Picardie*

*Dr Loic Mourey
UCOG Midi Pyrénéenne*

Histoire de Jean 79 ans

- Découverte de localisations secondaires osseuses devant des douleurs dorsales
- PSA : 65 ng/ml
- Biopsies prostatiques confirment l'adénocarcinome prostatique Gleason 7 (3+4)

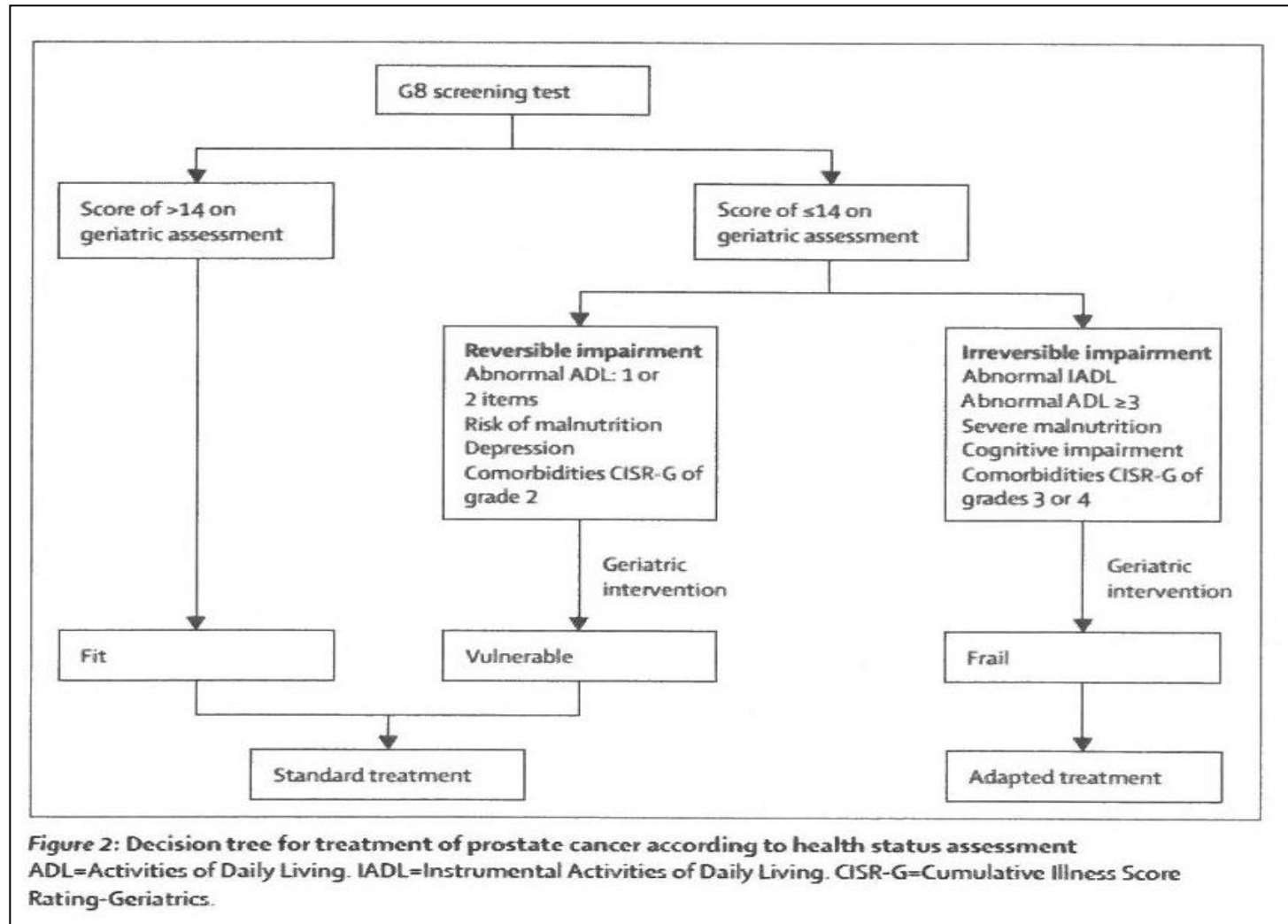


ATCD de Jean

- ⊙ Marié, deux enfants , 4 petits enfants, retraité
- ⊙ Vit en pavillon avec un jardin potager, pratique la marche avec son épouse
- ⊙ HTA traitée par monothérapie bien équilibrée
- ⊙ Cataracte opérée
- ⊙ G8 : 15

Appétit	2
Perte récente de poids	2
Motricite	2
Neuropsy	2
IMC	3
>3 médicaments	1
Ressenti	1
Age	2

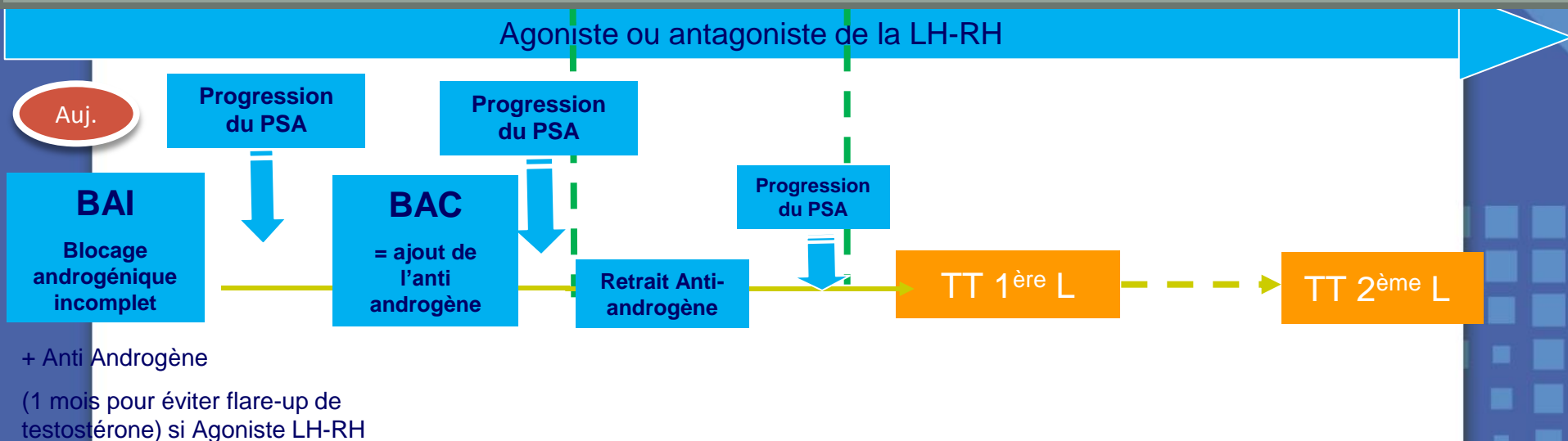
Arbre Décisionnel recommandé par la SIOG



Métastatique
Hormono-
dépendant

Métastatique
Résistant à la
Castration

Stratégie Thérapeutique - Reco AFU 2013



Histoire de Jean (1)

- ⊙ Résistance à la castration après 3 manipulations hormonales (durée de l'HS = 18 mois – nadir PSA = 3,5)
- ⊙ Progression osseuse + apparition de 2 lésions hépatiques suspectes
- ⊙ PSA = 90ng/L – Testostéronémie = 0.5 nmol/l
- ⊙ Définition de la maladie prostatique résistante à la castration (EAU 2014):
 - Castrate serum testosterone < 50 ng/ml or 1.7 nmol/L
 - plus either:
 - Biochemical progression: Three consecutive rises of PSA, 1 week apart, resulting in two 50% increases over the nadir, with PSA > 2 ng/mL.
- or
- Radiological progression: The appearance of two or more bone lesions on bone scan or enlargement of a soft tissue lesion using RECIST (Response Evaluation Criteria in solid tumours)

Première ligne thérapeutique en situation de résistance à la castration

Docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide – sujet âgé

Etude	Traitement	Age	HR (95% CI)
Berthold et al, 2008 (TAX327)	Docetaxel (every 3 weeks) 1 ^{ère} ligne	<68	0.81
		>68	0.77
		>75	0.80
Ryan et al., 2013 (COU-AA-302)	Abiraterone 1 ^{ère} ligne	<65	0,80 (0,51-1,24)
		≥65	0,73 (0,57-0,94)
		≥75	0,71 (0,51-1,00)
TM Beer et al, 2014 (PREVAIL)	Enzalutamide 1 ^{ère} ligne AMM en attente	<75	0,77 (0,62-0,96)
		≥75	0,60 (0,47-0,79)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Arguments décisionnels: Docetaxel ou Abiratérone sont possibles

◎ Localisations viscérales :

- 0.7% : Etude COU-AA-302
- 25% : Etude TAX 327

◎ Symptômes douloureux :

– Critères d'inclusion COU-AA-302 :

- no symptoms or mild symptoms, as defined according to the Brief Pain Inventory–Short Form (BPI-SF) (scores of 0 to 1 [asymptomatic] or 2 to 3 [mildly symptomatic], respectively)

◎ Gleason :

– Résultats contradictoires avec Abiratérone

- Gleason 8 facteur prédictif de réponse faible (Azria et *al*, ASCO GU 2012 - Abstr 1495)
- Le score de gleason n'est pas prédictif de la réponse (Fizazi et *al*, ASCO GU2014 - Abstr 20)

– Intérêt des taxanes indépendamment du score de Gleason chez les patients âgés (Droz et *al*, ESMO2012 - Abstract 934)

Arguments décisionnels : la tolérance

© Etude COU-AA-302

	Abiraterone + Prednisone (n = 542), %	
	Tous grades	Grades 3/4
Fatigue	39	2
Rétention hydrique	28	0,7
Hypokaliémie	17	2
Hypertension	22	4
Troubles cardiaques	19	6
Fibrillation auriculaire	4	1,3
Augmentation ALT	12	5,4
Augmentation AST	11	3,0

Arguments décisionnels : des toxicités acceptables

- ⊙ Docetaxel - sujet âgé – TAX327
- ⊙ 1 006 patients - dont 207 ≥ 75 ans

Schéma toutes les 3 semaines				
Variable	< 65 ans (N = 126)	65-74 ans (N = 141)	≥ 75 ans (N = 68)	P
KPS 60-70	6%	16%	18%	
Réduction de dose	7%	12%	22%	0,01
Arrêt	3%	14%	19%	NS
Infection	24%	35%	42%	P<0.03
Diarrhée	30%	29%	40%	NS

© Docetaxel 1^{ère} ligne

Schéma toutes les 3 semaines				
Variable	< 65 ans (N = 126)	65-74 ans (N = 141)	≥ 75 ans (N = 68)	P
Amélioration QdV	19%	26%	20%	NS
Amélioration de la douleur	34%	38%	28%	NS
Survie médiane (mois)	20	19	19	NS

◎ Acétate d'Abiratérone après traitement par Docetaxel

	Abiraterone	
	≥75ans (n=218)	<75 ans (n=573)
Grade≥3	60%	
Fatigue	13%	8%
Douleur	8%	7%
Anémie	7%	8%
HypoK	6%	5%
Oedème	1%	3%
Nausées	1%	4%
Arthralgies	4%	6%

Arguments décisionnels : données dans la vraie vie

○ Registre international prospectif

○ 333 Pts (âge moyen 76 ans)

- 24% PS \geq 2
- 13,5% Comorbidités grade 3-4
- 21% dépendance IADL \geq 1
- 15,6% ADL \geq 1
- 12,8% Perte de poids \geq 5%

○ Selon SIOG :

- 65,2% FIT
- 13,5% Vulnérable
- 16,8% Fragiles
- 4,5% stade terminal

62,4% Douleur initiale

○ 58% taxane première ligne

(84% tt standard - 5 mois)

○ Résultats à 6 mois:

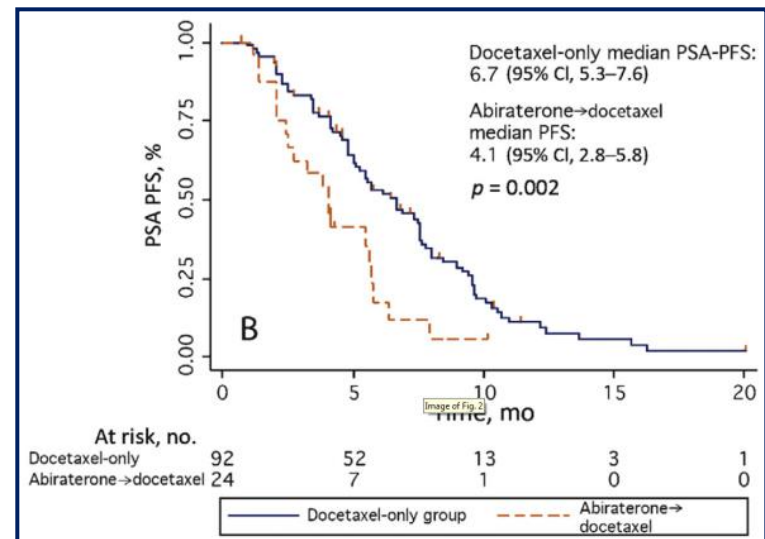
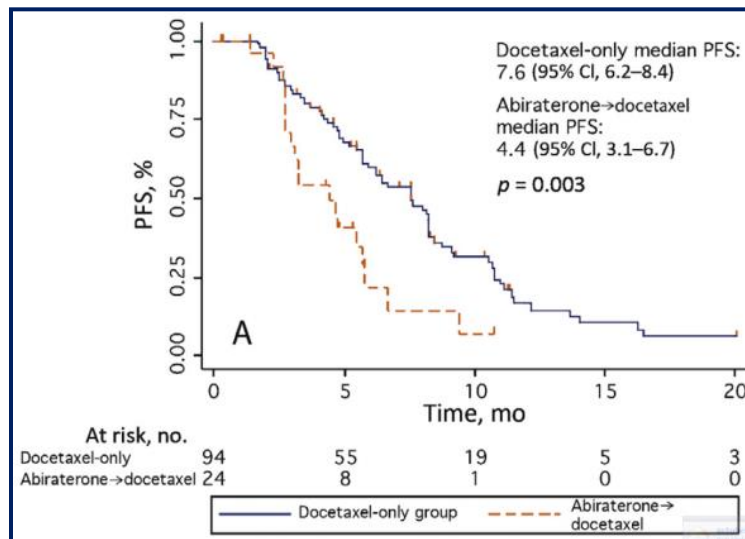
	Tax	Autre tt	HR	p
Pts en vie	91%	81%	[95%CI] 0.53[0.3 0-0.93]	<0.027
PFS	66%	50%	0.55[0.4 0-0.76),	p<0.001
Bénéfice clinique	60%	36%	2.05[1.4 7-2.85]	p<0.001
PSA \geq 50%	52,5%	37,4%		0.018

○ Toxicité TAX grade > 3 /

- Fatigue 17%, NV 14%, Diarrhée 8,8%
- Anémie 7,8%, NF 2,6%

Arguments décisionnels : Résistance entre l'acétate d'abiratérone et le docétaxel?

- Etude rétrospective unicentrique (119 patients)
- Pts A → D: 24 (20%)
- Pts D → A naïf: 95 (80%)
- Médiane de suivi: 5.5 mois (IC, 4.8–6.4 m)



Schweizer et al, *European Urology*, 2014 *European Urology*, Volume 66 Issue 1, October 2014, Pages 646-652

Tax 2 semaines (68 ans) vs Tax 3 semaines (69 ans)

	Tax 50 X 2 sem N=170	Tax 75 X 3 sem N=176	HR (95%CI)	P
PFS	15.8	14.6	1.3 (1.0-1.6)	0.047
SG	19.5	17.0	1.4(1.1-1.8)	0.021
PSA réponse	84(49%)	74(42%)		0.486

	Tax 50 X 2 sem	Tax 75 X 3 sem
Neutropénie grade 3-4	36%	53%
Fébrile	4%	14%
Fatigue	15%	15%
Myalgie	2%	1%
Douleur	6%	7%
Infection neutropénique	6%	24%

Histoire de Jean (2)

- ⊙ Docétaxel schéma standard + G-CSF. 7 cycles reçus
- ⊙ Arrêt car asthénie de Grade 2 + onychopathie de Grade 2 + neuropathie de Grade 1 fort
- ⊙ Fin du traitement:
 - PSA = 4 ng/ml
 - Scinti osseuse : pas de nouvelle lésion
 - TDM : réponses partielles hépatiques >50%
- ⊙ Six mois plus tard:
 - PSA = 40 ng/ml
 - Quelques douleurs
 - Progression au scanner

Réintroduction du Docétaxel ?

- ◎ Uniquement chez les bons répondeurs initiaux (> 6 mois)

Tax-Two – PSA & clinical response

	Progression ≤ 6 months since last docetaxel cycle	Progression > 6 months since last docetaxel cycle
PSA decrease ≥ 50%	25.5%	55%
Clinical response, %		
-Improved	8%	26%
-Stable	68%	63%
-No response	24%	11.5%
Overall survival	15.5 mo	20.4 mo*
% surviving at 1 year	60.5%	80%

p=0.029

Docétaxel : réintroduction chez pts initialement répondeurs

- Etude TRIADE (rétrospective)
- Résultats sur le PSA

TAXOTERE® réintroduction (n patients évaluables/total) (46/50)	Nb patients (%)	IC 95 %
Réponse partielle (> 50 % diminution PSA)	24 (48,0 %)	[34,1 - 61,8]
↘ PSA > 75 %	12 (24 %)	
Maladie stable	18 (36 %)	
Progression maladie	4 (8 %)	

- Survie médiane = 16 mois (IC 95 % : 13 - 20)
- Taux de survie à 2 ans : 28,9 %

Eymard JC, et al. BJU Int 2010; 106 (7): 974-8.

Réintroduction du Docétaxel : risque de neuropathie de grade 3-4 majoré

Table 6	1 st series (n=270)	2 nd series (n=223)	3 rd series (n=87)	4 th series (n=38)
Number of taxane cycles				
Median [range]	8 [3-28]	6 [1-24]	6 [1-16]	6 [3-16]
Grade 3-4 toxicities				
Fatigue	6.7%	4.9%	4.6%	10.5%
Nail changes	6.3%	3.1%	4.6%	7.9%
Sensory neuropathy	0.4%	2.2%	9.2%	7.9%
Febrile neutropenia	4.8%	3.6%	5.7%	-
Neutropenia	4.1%	2.2%	2.3%	-
Anaemia	3.3%	4.5%	11.5%	-
Thrombocytopenia	-	1.3%	-	-
Dyspnoea	-	3.1%	5.7%	2.6%
Nausea, vomiting	1.5%	0.4%	1.1%	-
Diarrhea	1.5%	-	-	-
Anorexia	0.7%	1.8%	1.1%	-
Thrombosis	1.5%	-	-	-
Peripheral oedema	-	0.4%	-	-
Rash/desquamation	-	0.4%	-	-

Une deuxième ligne efficace

Docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide – sujet âgé

Etude	Traitement	Age	HR (95% CI)
De Bono et al., 2010 (TROPIC)	Cabazitaxel 2 ^{ème} ligne	<65	0.81 (0.61–1.08)
		>65	0.62 (0.50–0.78)
De Bono et al., 2011 (COU-AA-301)	Abiraterone 2 ^{ème} ligne	<65	0.69 (0.53–0.91)
		≥65	0.76 (0.63–0.90)
		≥75	0,64(0,48-0,85)
Sternberg et al., 2014 (AFFIRM)	Enzalutamide 2 ^{ème} ligne	<75	0,63(0,52-0,78)
		≥75	0,61(0,43-0,86)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Arguments décisionnels : la tolérance

- ◎ Cabazitaxel (371 pts)
- ◎ Sujets âgés (240 pts > 65 ans – 70 pts ≥ 75 ans)

	<65 ans	>65 ans
Fatigue	29.8%	40.4%
Neutropénie biologique	73.3	86.3
Neutropénie fébrile	6.1	8.3
Vertige	4.6	10
Infection urinaire	3.1	9.6
Déshydratation	1.5	6.7

Cabazitaxel: profil de tolérance TROPIC vs « vraie vie »

	TROPIC Cabazitaxel ¹ N = 371	ATU France ² N = 184	EAP Italy ³ N = 90	German CUP ⁴ N = 111	EAP UK ⁵ N = 41	EAP Spain ⁶ N = 65	EAP EU ⁷ N = 745
Age	> 75 yr 18%	> 70 yr 38%	> 75 yr 22%	> 75 yr 18%	> 75 yr 24%	-	70 + 44%
Grade ≥ 3							
Fébrile neutropenie	8%	3,3%*	4,2%*	2,6%	4,9%	9%	5,4%
Diarrhée	6%	2,7%*	2,4%*	0,9%	2,4%	1,5%	2,8%
Fatigue	5%	-	3,3%	-	2,4%	-	4,2%
Asthénie	5%	0,5%*	-	-	-	7,7%	2,9%

¹De Bono et al. . Lancet 2010; 376:1147-54; ²Houédé et al. Ann Oncol 2012, 23 (suppl 9): p xi 314 (abstract 955); ³Bracarda S. ASCO GU 2013,abstr 189; ⁴EAU 2012- Heidenreich et al., abstr 128; ⁵Bahl et al. ASCO GU 2012; ⁶DeVelasco G. ASCO 2012 abstract e15149); ⁷Heidenreich et al. ESMO 2012 (poster 932P)

Cabazitaxel – European CUP/EAP

- ◎ 746 hommes (<70 ans n=421; 70-74 ans n=180; ≥75 ans n=145)
- ◎ Pas de différence :
 - Nombre de cycles
 - Réduction de dose
 - Report de cure
 - Toxicité
- ◎ G-CSF prophylaxie primaire: 39% <70 ans vs 50% ≥75 ans
- ◎ Risque de neutropénie de grade ≥3 :
 - Age ≥75ans
 - Cycle 1
 - Neutro <4000
- ◎ Réduction du risque neutropénique de 30% par G-CSF

Arguments décisionnels : la toxicité

⊙ Enzalutamide – AFFIRM

	Enzalutamide	
	<75 ans (n=601)	≥75 ans (n=199)
Grade ≥3	43,4%	50,8%
Fatigue	5,2	9,5
Anorexie	2	2,5
Douleur	5	4
Œdème	0,3	2,5
Bouffée de chaleur	0	0
Arthralgie	2	4
Anémie	7,5	8,5
Epilepsie	0,5	1

Arguments décisionnels : les métastases viscérales

◎ COU- AA-301 chez des patients ayant des lésions viscérales

	Patients avec lésions viscérales			Patients sans lésions viscérales		
	AA (n = 253)	P (n = 99)	p	AA (n = 544)	P (n = 299)	p
SG, médiane (mois) HR (IC95)	12,9	8,3	p = 0,1022	17,1	12,3	p<0,0001
rSPP, médiane (mois) HR (IC95)	5,6	2,8	p = 0,0002	5,9	5,1	P<0,0001
Taux de réponse du PSA (%)	28	7	p<0,0001	30	5	P<0,0001
Taux de réponse objective (%) Risque relatif (IC95)	11	0	NE	19	5	3,51 (1,53- 8,04)
El grade 3-4 (%)	62	65		60	60	

La seconde ligne de Jean ?

◎ Résistances croisées ?

◎ « Tout est possible à celui qui croit ... »

St Luc

