

# Adénocarcinome de prostate métastatique résistant à la castration

✗ « agressif »

✗ chez le sujet âgé « fragile »

➔ Quelle conduite à tenir?

SOFOG 2014 Strasbourg  
Symposium SANOFI

*Dr Loïc Mourey*

*Oncologue Médical*

*Institut Claudius Regaud – Institut Universitaire du Cancer de Toulouse*

# Vous voyez Mr R... en Cs

- **78 ans**
- **ADK prostate de score 8 de Gleason 4+4**
- **Métastases osseuses ganglionnaires et hépatiques**
- **Sous analogue de la LHRH depuis 6 mois, date de la découverte de son cancer**
- **PSA en augmentation**
- **OMS 3**
- **Douloureux amaigri inconfortable**

**Une maladie « agressive »??**

# Une maladie « agressive »

- **Score de Gleason 8**
- **Durée d'hormonosensibilité < 6 mois**
- **Présence de localisations viscérales ou ganglionnaires**
- **Présentation clinique: altération de l'état général, douleurs**

**Un patient « fragile »??**

# Un patient « fragile » G8 à 7

Du fait de son vieillissement ?

Du fait de son cancer ?

- Famille/Médecin traitant
- Evaluation Gériatrique standardisée

**CAT: Quelle options  
possibles?**

# CPMRC en sept 2014

Résistance  
à la  
castration

XOFIGO

ZYTIGA

XTANDI

PROVENGE

**TAXOTERE**

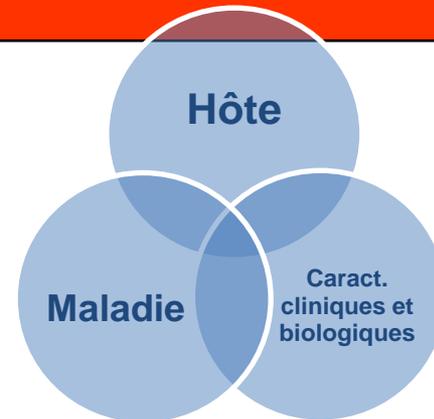
↗ Median OS 18 months

XOFIGO

ZYTIGA

XTANDI

JEVTANA



# Peuvent se discuter chez ce patient

~~XOFIGO~~

Méta hépatiques

Résistance  
à la  
castration

ZYTIGA

TAXOTERE

~~XTANDI~~

Non dispo en pré CT  
(qq semaines...)

~~PROVENGE~~

Non dispo en en Europe  
(qq mois à qq années...)

Hôte

Maladie

Caract.  
cliniques et  
biologiques

Décision?

Terrain

Maladie

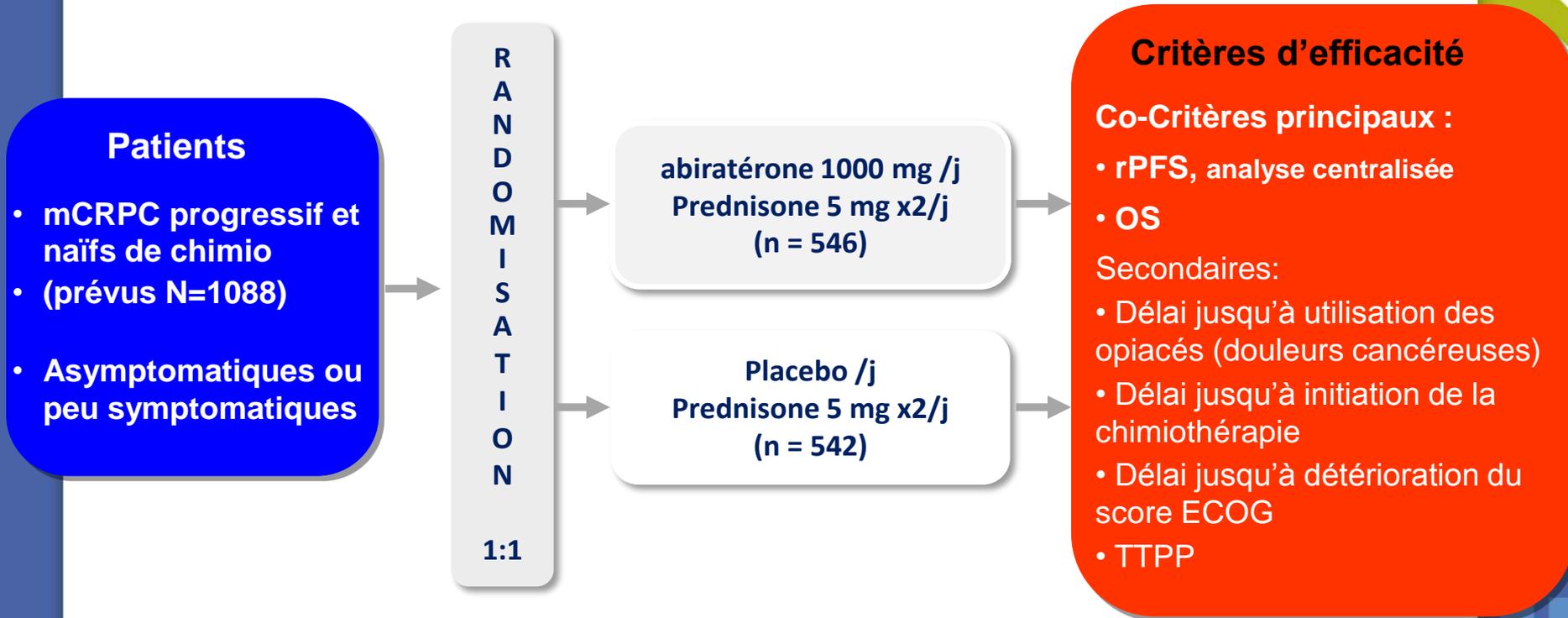
Caractéristiques  
Cliniques  
biologiques

- Âge
- Comorbidités
- Données EGS
- Choix du patient

- Score de Gleason
- Traitements ant.
- Métas viscérales

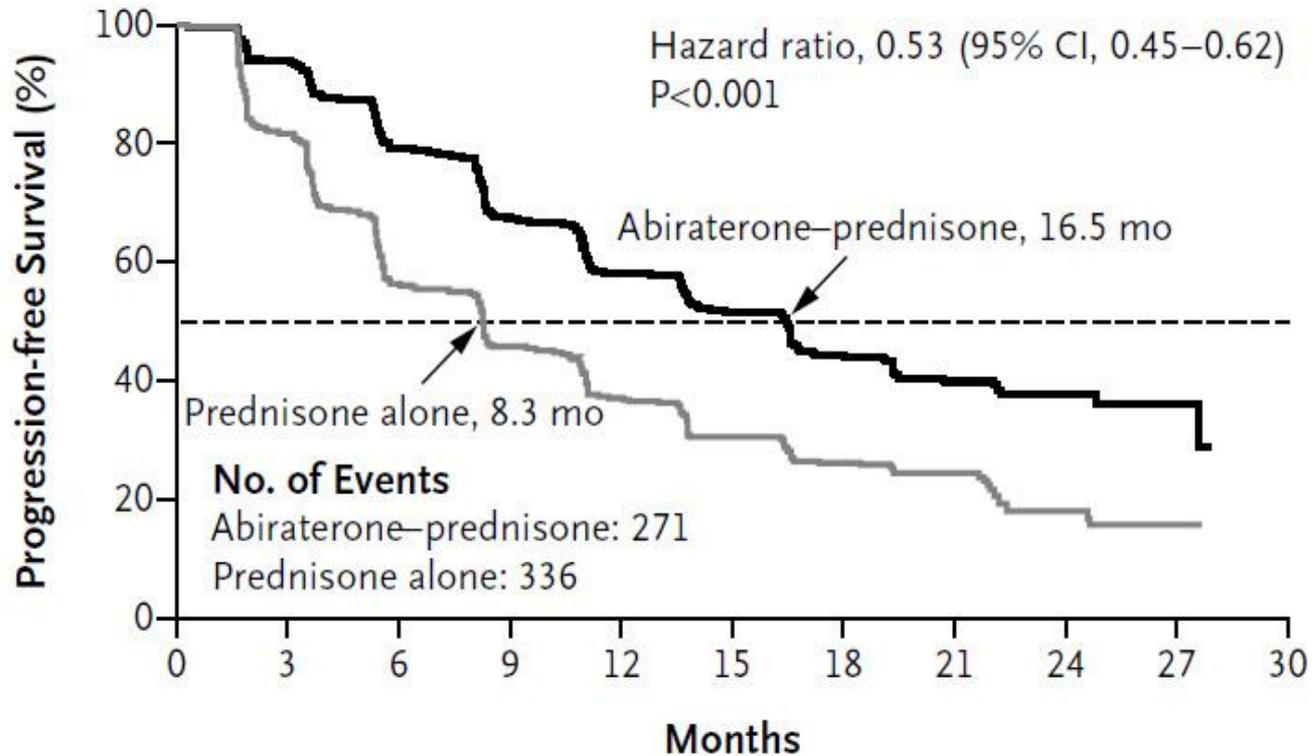
- PS
- Ph Alc
- LDH
- Hb
- Neutro/Lympho

# Schéma de l'étude COU-AA-302



- Etude de Phase 3 multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo conduite dans 151 centres dans 12 pays; USA, Europe, Australie, Canada
- Stratification selon le statut de performance ECOG 0 vs. 1

# Survie sans progression radiologique

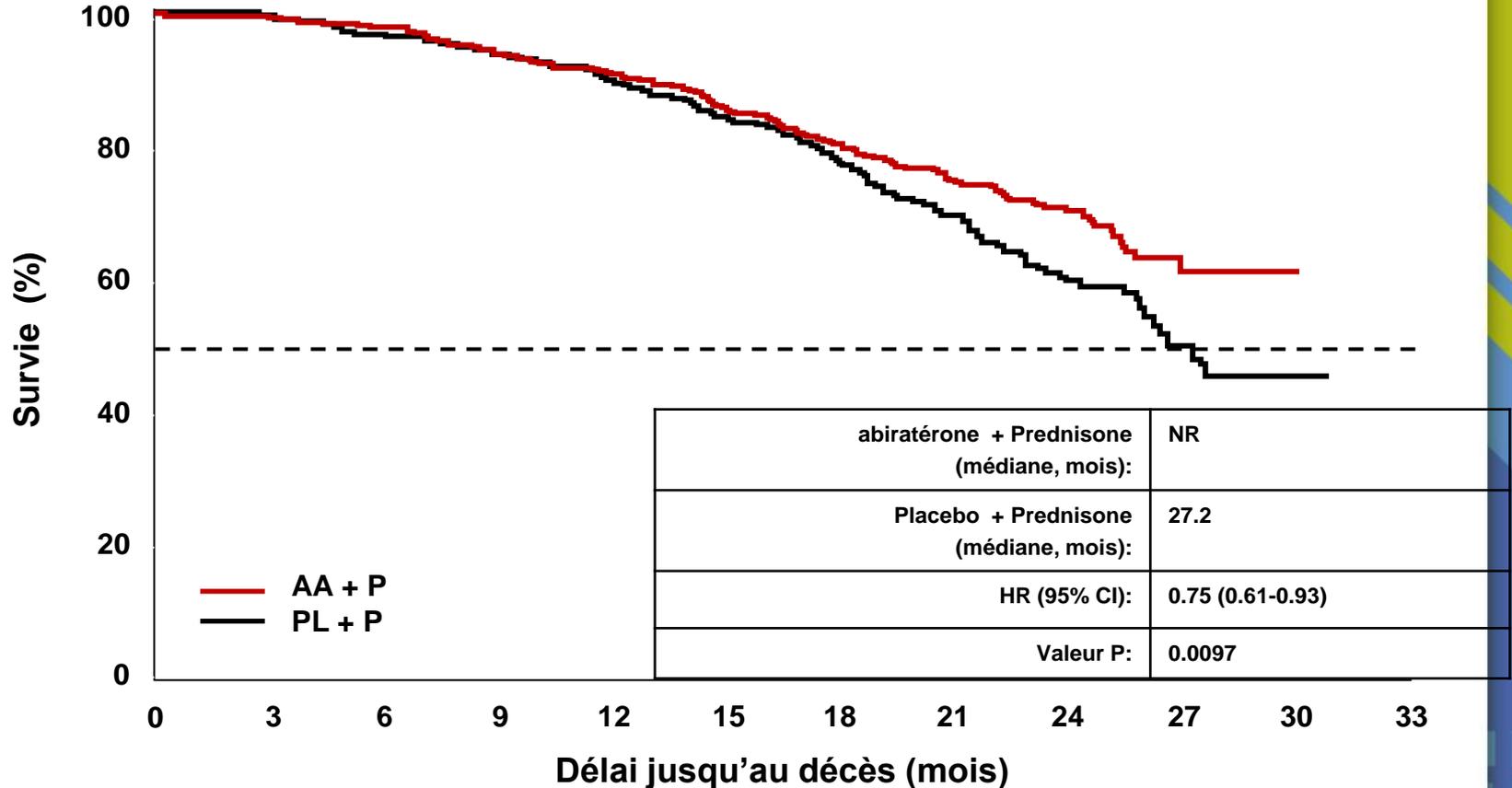


## No. at Risk

Abiraterone–prednisone	546	485	389	311	240	195	155	85	38	9	0
Prednisone alone	542	406	244	177	133	100	80	37	14	1	0

# Survie globale COU 302

Niveau de significativité prespécifiée selon O'Brien-Fleming = 0.0008



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
AA+P	546	538	524	503	482	452	412	258	120	27	0	0
Placebo+P	542	534	509	493	465	437	387	237	106	25	2	0

Data cutoff 20/12/2011

Ryan et al. N Engl J Med 2013; 368(2): 138-148

# Caractéristiques des patients

	AA + P (n = 546)	Placebo + P (n = 542)
<b>Age médian,</b>	<b>71 (44-95)</b>	<b>70 (44-90)</b>
< 65	25%	29%
65-69	21%	19%
70-74	21%	22%
≥75 years	34%	30%
<b>Score de Gleason initial au diagnostic</b>		
≤7	46%	50%
≥8	54%	50%
<b>Traitements anti-cancéreux antérieurs</b>		
Chirurgie	47%	45%
Radiothérapie	52%	56%
Hormonal	100%	100%
Autre	15%	12%
<b>PSA médian au diagnostic (ng/ml)</b>	<b>22.3 (0.4-5036.0)</b>	<b>21.0 (0.3-9726.3)</b>
<b>Bilan d'extension</b>		
Uniquement lésions osseuses	51%	49%
>10 lésions osseuses	49%	47%
Tissu mou ou ganglions	49%	50%
Autre	0.7%	1.3%
<b>Temps médian depuis le diagnostic initial, années</b>	<b>5.5 (&lt;1-28)</b>	<b>5.1 (&lt;1-28)</b>

## ASCO GU 2012 #149 ATU FRANCAISE D. Azria

ATU française, 18 centres, 381 patients

Classés comme « répondeurs » ou « non répondeurs »

1/3 des patients on continué le traitement devant un bénéfice clinique

Facteurs prédictifs de **non-réponse** à l'abiratérone

- ✓ Gleason 8-10
- ✓ Nombre de ligne de chimiothérapie > 1

# Facteurs prédictifs Abiratérone

Asco GU 2014

## # 14 Oudard

Etude exploratoire COU-302

L'efficacité Abi est maintenue que la durée de l'hormonothérapie préalable soit supérieure ou inférieure à la durée médiane de la population

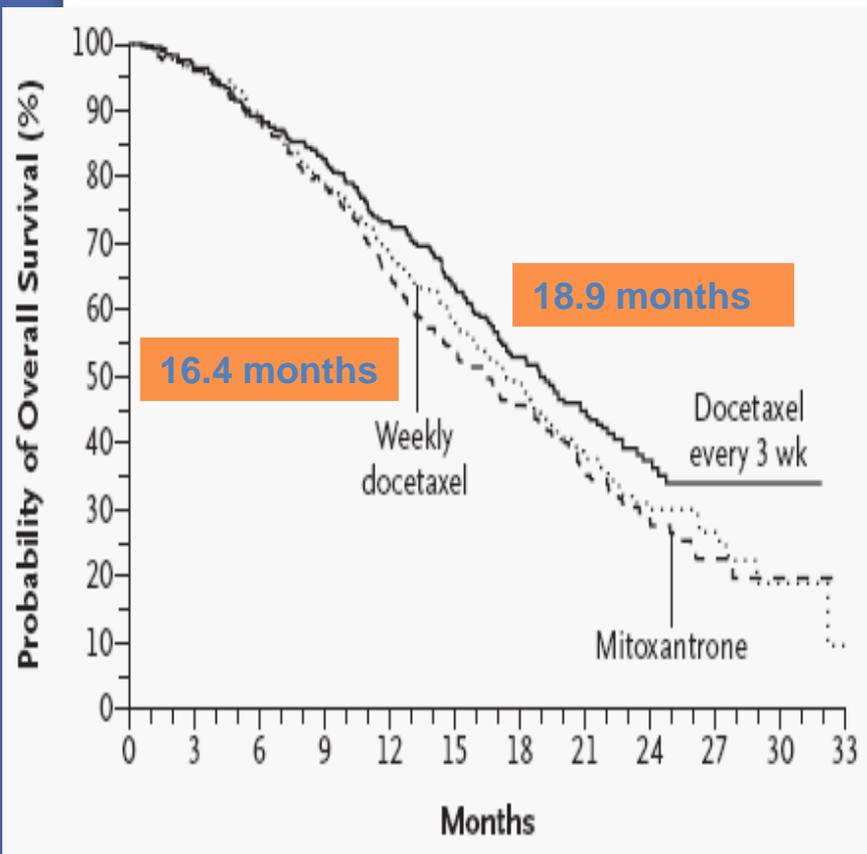
## # 20 Fizazi

Population des études COU 301 et 302

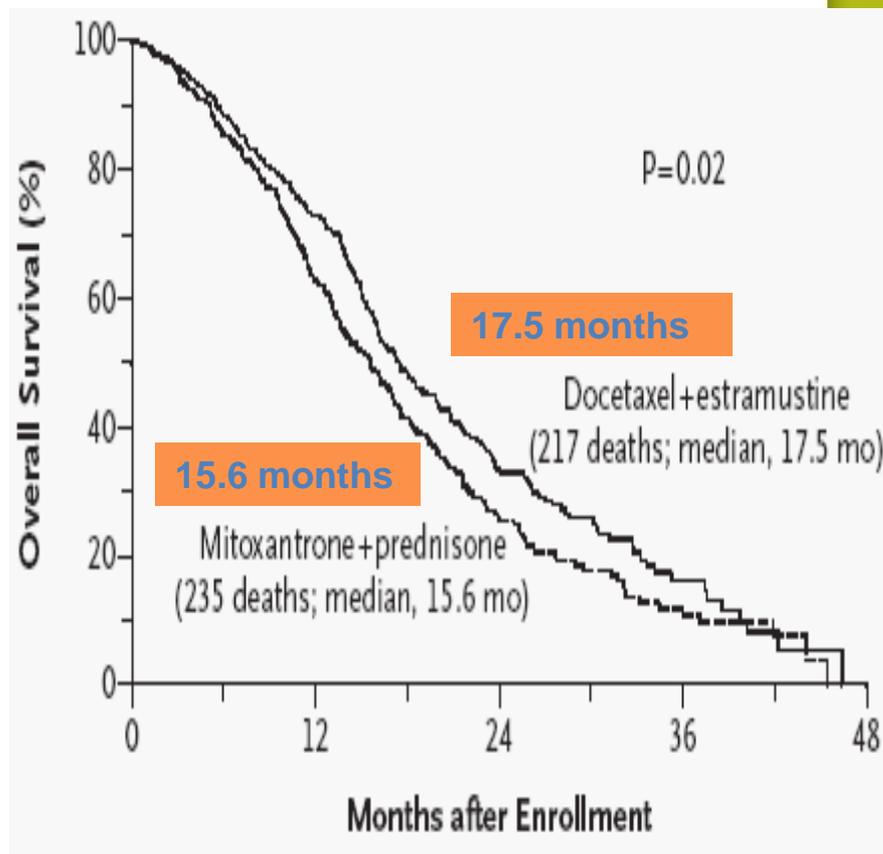
L'efficacité de Abi est maintenue par rapport au placebo que le score de Gleason soit  $<$  ou  $\geq 8$

# Docetaxel

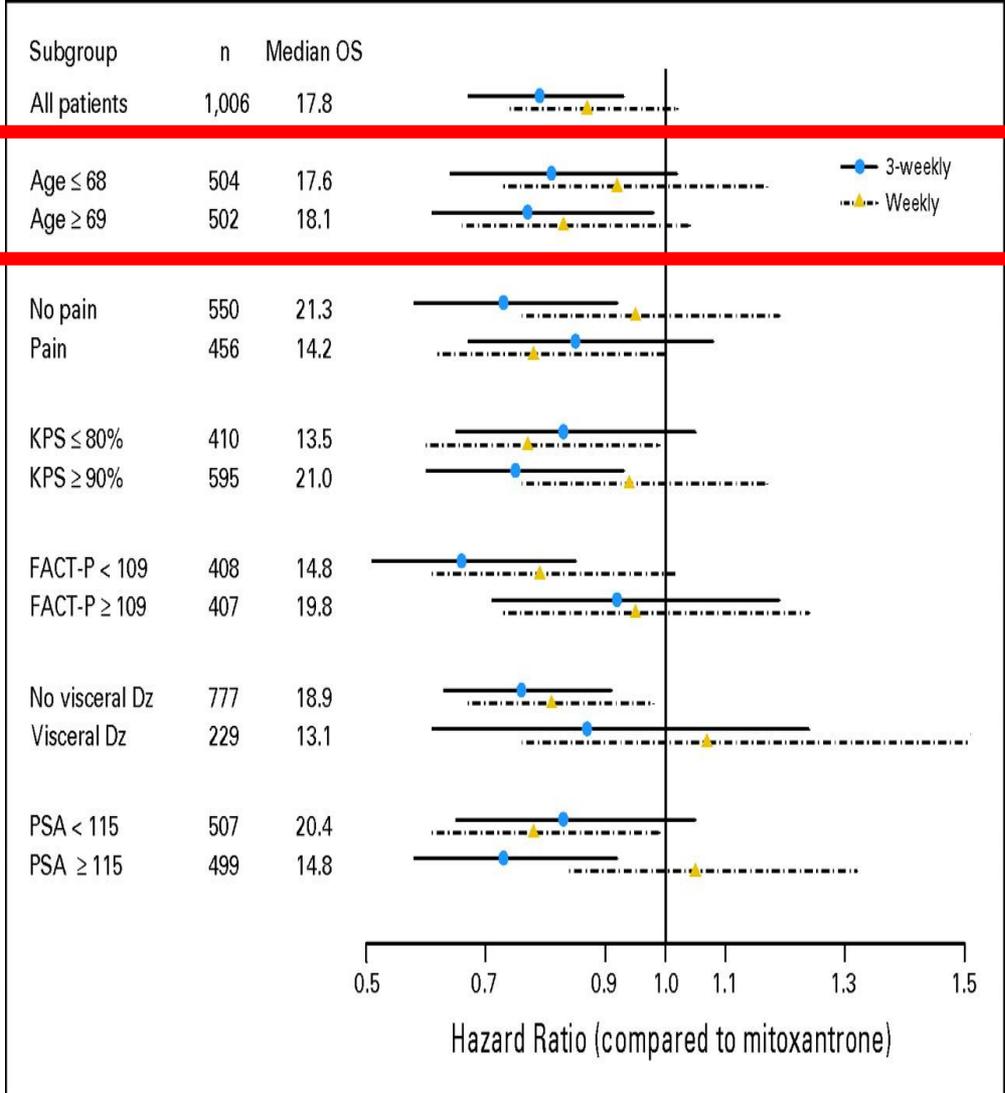
## TAX 327



## SWOG 9916



# Dans l'étude TAX 327, pas d'impact de l'âge sur l'efficacité



**Mais:**

- Cut off à 69 ans
- Population sélectionnée

➔ Est il possible d'extrapoler ces résultats aux sujets âgés rencontrés

en pratique quotidienne?

- Etude rétrospective multicentrique entre 2000 et 2007
- 175 patients ≥ 75 ans
- ayant reçu une première ligne de chimiothérapie par docetaxel quelque soit le mode d'administration

- Traitement « **standard** » (docetaxel 70-75 mg/m<sup>2</sup> J1=J21)  
OU
- Traitement « **adapté** » (docetaxel hebdomadaire)

TAUX DE REPONSE (%)				SURVIE			
	TTT adapté (n=80)	TTT standard (n=95)	P value		TTT adapté (n=80)	TTT standard (n=95)	P value
PSA	68	71	0.79	Survie sans progression	7	7,6	0.72
RECIST	43	40	0.96	Survie Globale	14	16	0.15

## ★ Efficacité

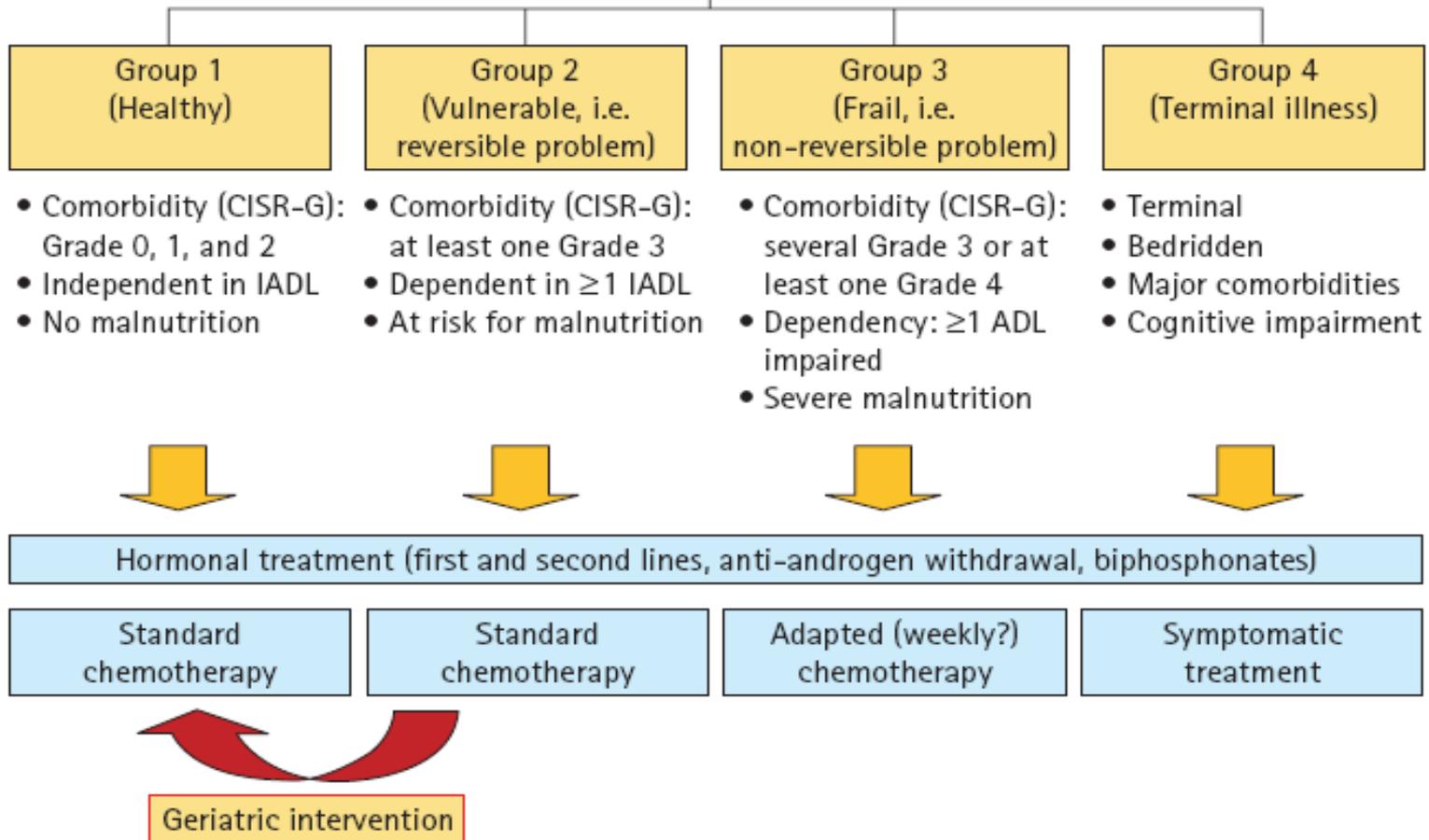
- Taux de réponse comparables aux études pivotales
- Survie moins bonne que dans les études pivotales dans cette population « non sélectionnée »
- Pas de différence d'efficacité entre traitement « standard » ou « adapté »

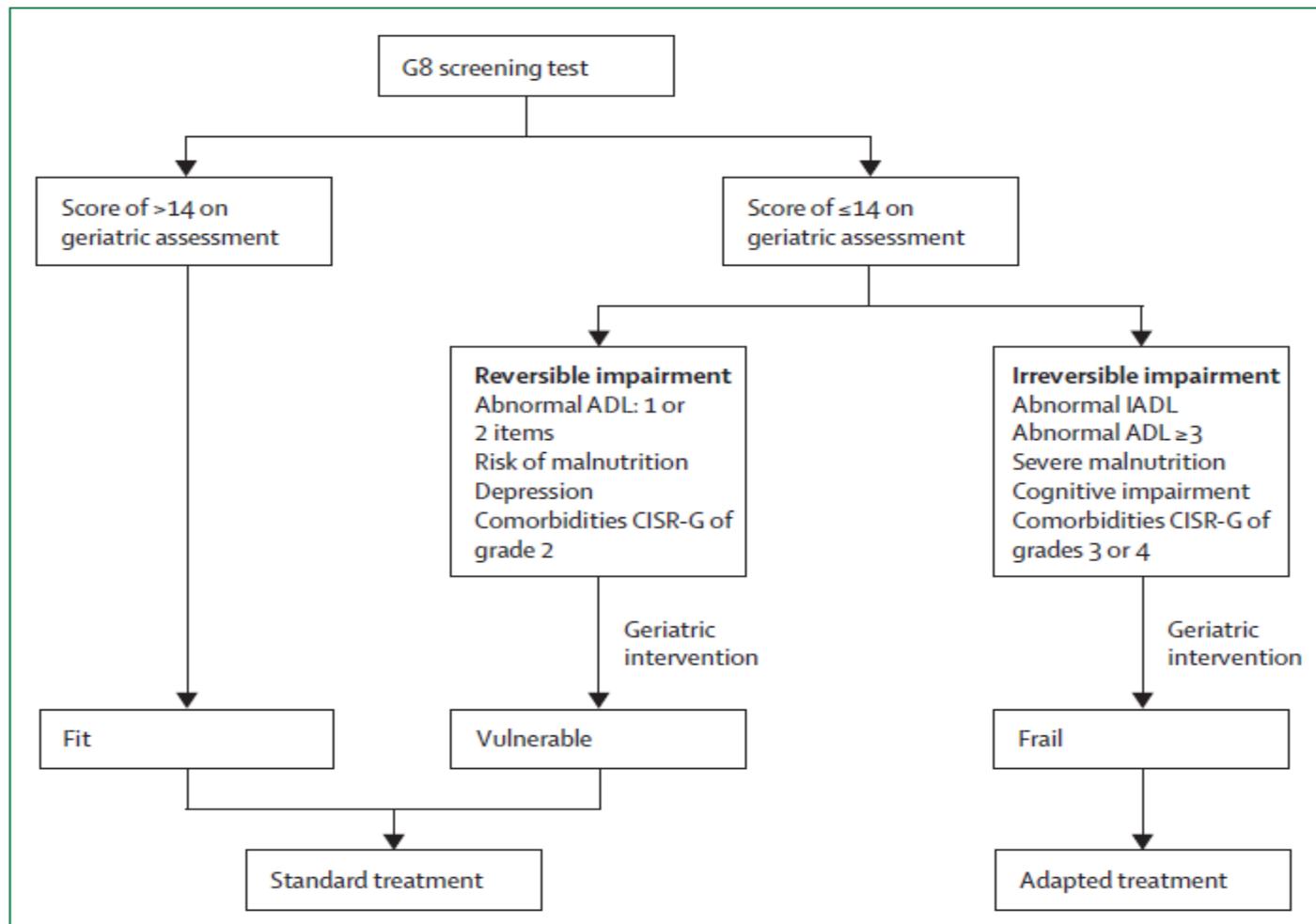
## ★ Tolérance

- Taux d'interruption du traitement pour raison de toxicité significativement plus important dans le groupe « traitement adapté » (30%) que dans le groupe « traitement standard »  $p = 0.0005$
- Les effets secondaires les plus fréquents sont la fatigue dans le groupe « traitement adapté » et l'hématotoxicité dans le groupe « traitement standard ».



### Health status groups: Evaluation of chance of living



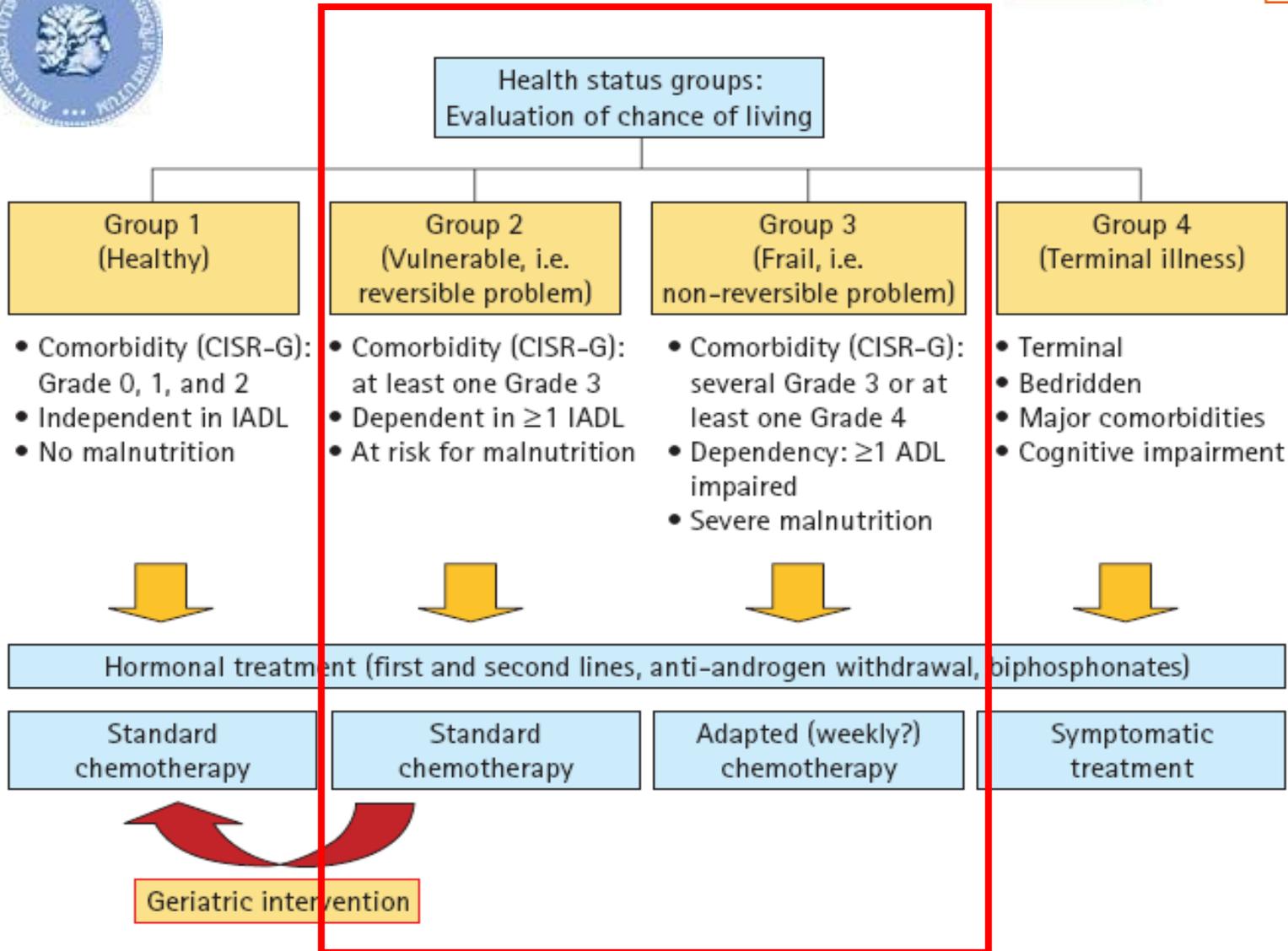


**Figure 2: Decision tree for treatment of prostate cancer according to health status assessment**  
 ADL=Activities of Daily Living. IADL=Instrumental Activities of Daily Living. CISR-G=Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics.



- Etude **prospective**
- Etude de phase II randomisée
- d'évaluation de la **faisabilité**
- d'une chimiothérapie par docétaxel -prednisone  
Hebdomadaire ou toutes les 3 semaines
- **spécifique** des sujets **âgés  $\geq 75$**  « **fragiles** » après **évaluation gériatrique**
  - ★ Promotion UNICANCER
  - ★ Méthodologiste Thomas Filleron (I. Claudius Regaud)
  - ★ Financement PHRC

# GERICO 10 (GETUG P03)



## ■ Conclusion du comité (GROUPE 3)

- Confirme le lien entre le décès de 5 patients et le traitement docétaxel et/ou prednisone.

### Groupe 3 - Hebdomadaire

- patient 018 (SEPTICEMIA)
- patient 061 (GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE)
- patient 062 (MUCOSITIS -> WEIGHT LOSS -> RENAL INSUFFICIENCY)
- patient 008 (TWO GASTRIC ULCER)

### Groupe 3 - Mensuel

- patient 047 (LEUCOPENIA WITH APLASIA LEADING TO CARDIAC DECOMPENSATION AND DEATH)

=> Arrêt définitif des inclusions dans le groupe 3

## Analyse intermédiaire

### ■ Bras A (toutes les 3 semaines):

■ Nombre de patients ayant fait 6 cycles complets : 9 patients / 15

#### ■ Evaluation critère principal :

Nombre de patients ne remplissant pas les critères d'arrêt de traitement prédéfinis : **11 patients / 15** (73.3%; 95%CI=[44.9;92.2])

➔ **non faisable** selon les critères de notre étude

### ■ Bras B (hebdomadaire):

■ Nombre de patients ayant fait 6 cycles complets : 7 patients / 15

#### ■ Evaluation critère principal :

Nombre de patients ne rencontrant pas les critères d'arrêt de traitement prédéfinis : **10 patients / 15** (66.7%; 95%CI=[38.4;88.2])

➔ **non faisable** selon les critères de notre étude

## Conclusions

### ■ Selon les critères de notre étude:

- Critères de sélection et de répartition de notre population
- Critères de faisabilité

la chimiothérapie Docetaxel/prednisone,  
administrée toutes les 3 semaines ou hebdomadaire,  
N'est **pas faisable** chez les patients 75 + classés « vulnérables » ou  
« fragiles » selon la classification de la SIOG.

■ Une chimiothérapie par docetaxel/prednisone ne devrait **pas** être  
envisagée chez un patient de 75 ans ou plus **sans une évaluation  
gériatrique préalable**

- Screening par G8
- Evaluation gériatrique multidimensionnelle
- +/- Intervention gériatrique

■ Nécessité de prendre en compte le **risque toxique** retrouvé dans  
notre étude chez les patients du **groupe 3** de la SIOG

## Etude PK/PD/PG

### Dans notre étude,

il a été possible mettre en évidence une relation entre le score gériatrique (G8) et les capacités d'élimination du Docétaxel.

**Ces capacités d'élimination diminue lorsque la situation gériatrique se dégrade**

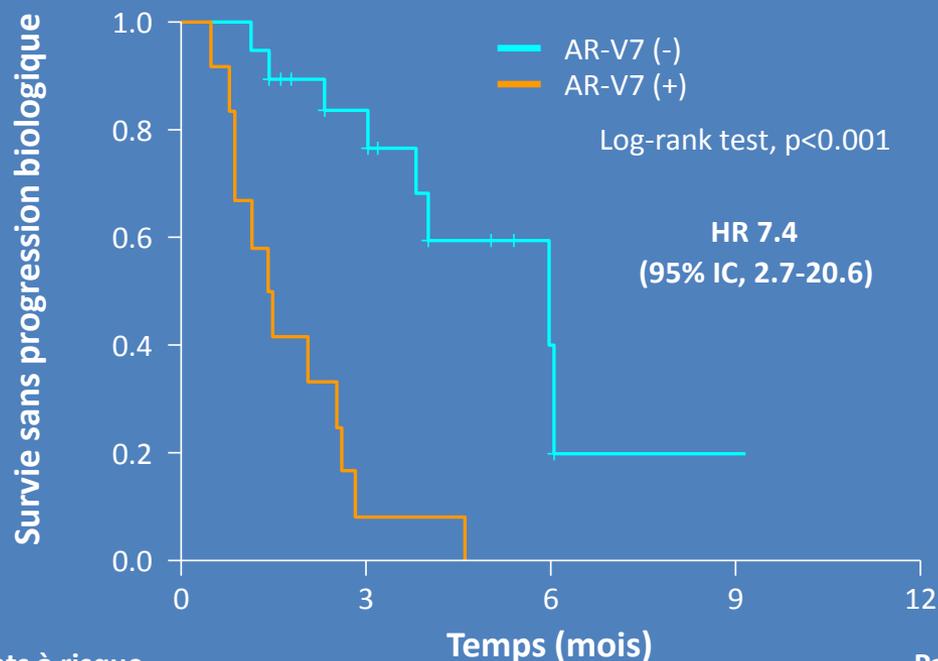
# Facteur prédictif de réponse au traitement

variants-7 d'épissage du récepteur aux androgènes (AR-v7) et résistance à l'enzalutamide et à l'abiratéron chez des patients avec cancer de prostate résistant à la castration métastatique : étude prospective de biomarqueurs

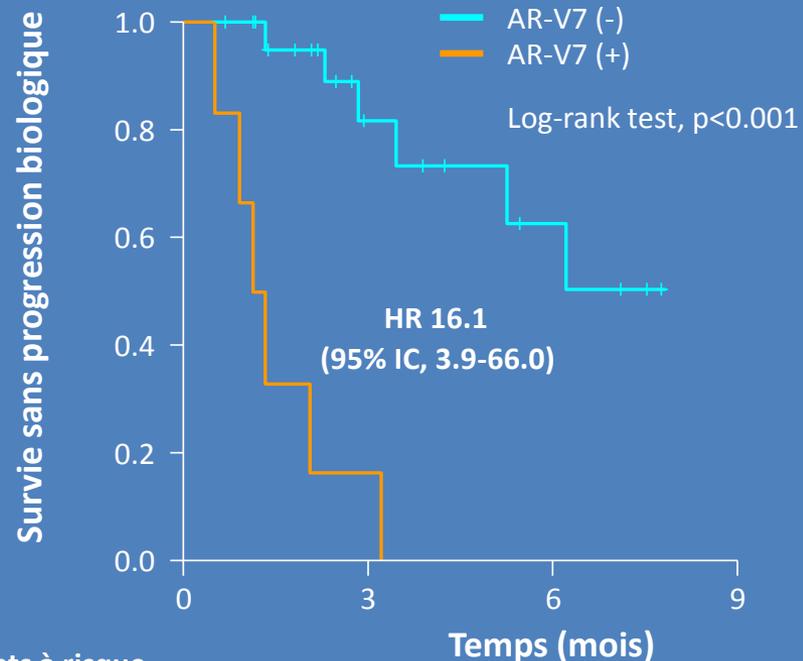
Antonarakis ES, Abstract #5001 ASCO 2014

# Survie sans progression biologique (PSA)

## Cohorte Enzalutamide



## Cohorte Abiratérone



La présence de l' AR-V7 est un facteur de mauvais pronostic quelque soit le traitement

- AR-V7 semble être un variant important de transcription du récepteur aux androgènes
- Détectable sur CTCs chez la majorité des patients CPRC
- Faisabilité des analyses successives de l' AR-V7 sur CTCs chez les patients traités par un agent ciblant la voie des androgènes
- La détection de l' AR-V7 semble associée :
  - à un pronostic défavorable
  - à la résistance primaire et acquise de l' enzalutamide et de l' abiratérone

Mr R....

HT ou CT en 1<sup>ère</sup> intention?

➔ Plutôt chimio

- Etudes hormono COU 302 ou PREVAIL
  - >50% de Gleason  $\geq$  8
  - Env 50% de « tissus mous »
  - **Pts peu ou pas symptomatiques ++++**
- Résultats de EGS
- Mise en place d'une intervention/suivi oncogériatrique
- Et bien sur des souhaits des patients

Comment adapté la chimiothérapie dans le cas d'un patient âgé fragile?

**Adaptation de la chimiothérapie**

Schéma deux semaine

Réduction de dose (données PK Gerico 10)

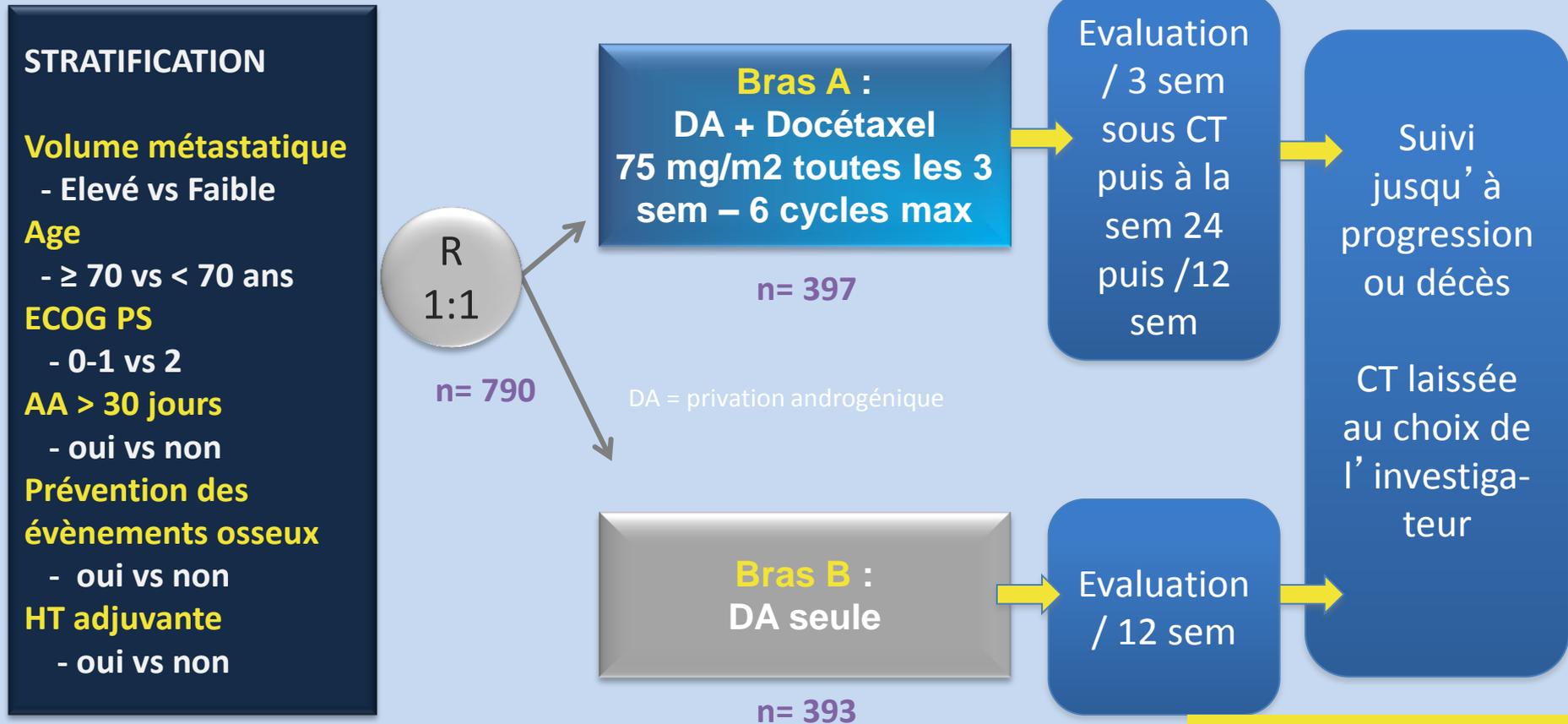
Soins de support (FCH)

**Intervention gériatrique +++**

Qui n'était pas prévue dans GERICO 10

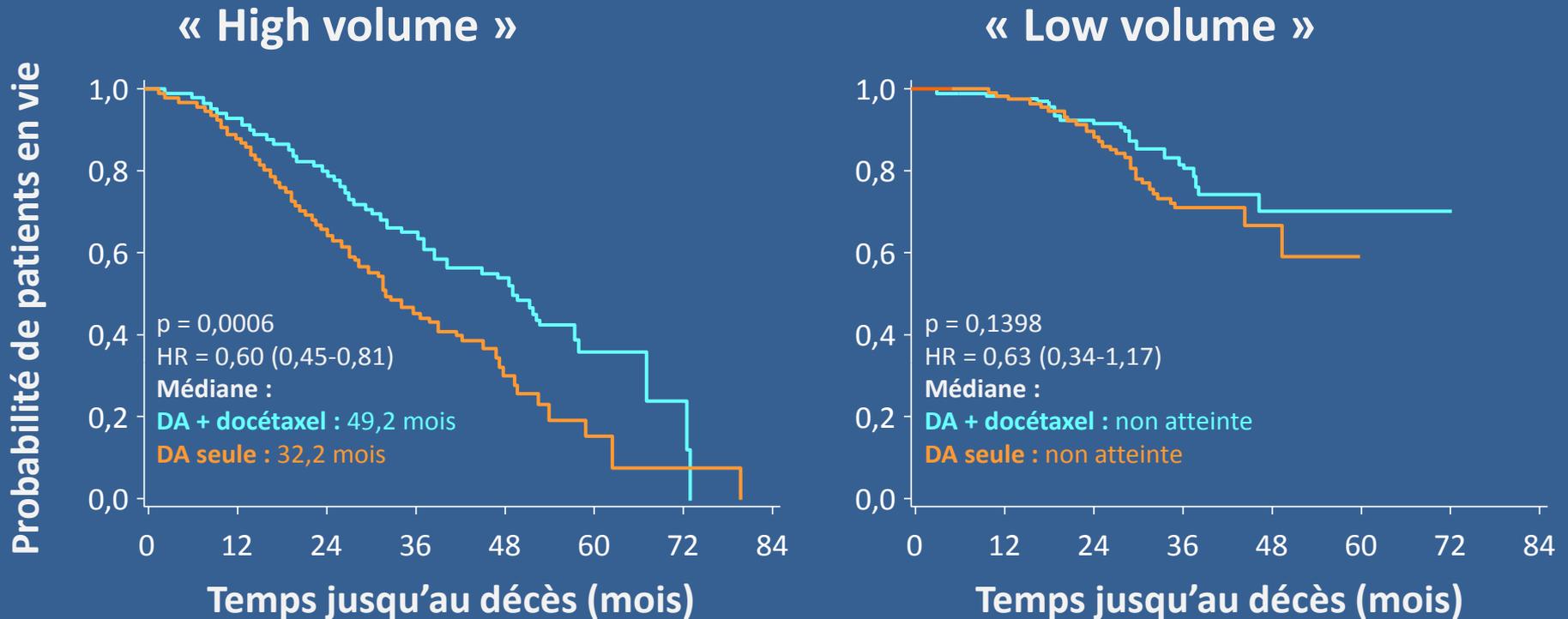
Si le diagnostic de cancer était fait aujourd'hui pour ce patient sa prise en charge serait sans doute différente....

# Schéma de l'étude ECOG E3805 (CHAARTED)



- Hormonothérapie (HT) autorisée jusqu'à 120 jours avant la randomisation
- HT intermittente non autorisée
- Prémédication habituelle par dexaméthasone mais pas de prednisone orale quotidienne

# SG en fonction de la masse tumorale métastatique à l'initiation de la DA



**Dans le groupe à haut volume tumoral, on observe une amélioration de 17 mois de la SG sous DA + docétaxel (projection initiale à 33 mois dans le bras DA seule)**

# Définition du volume tumoral élevé

≥ 4 lésions osseuses **ET**  
≥ 1 lésion osseuse en dehors du  
rachis/bassin

**OU**

métastase(s) viscérale(s)

# Notre patient reçoit finalement du Docetaxel

Dans de bonnes conditions de tolérance et une efficacité clinique et paraclinique

Mais 5 mois après réévalué avec des symptômes douloureux

# Traitement post docetaxel

**TAXOTERE**

**XOFIGO**

**ZYTIGA**

**XTANDI**

**JEVTANA**



# Traitement post docetaxel

**TAXOTERE**

➤ Median OS 18 months

~~XOFIGO~~

ZYTIGA

XTANDI

JEVTANA



La décision est lié à l'efficacité et à la tolérance du ttt par docetaxel et à l'évolution clinique

# Résistances croisées

→ **L'activité anti-tumorale de l'enzalutamide est limitée en post-abiraterone  
Sans impact d'un traitement par Docetaxel**

Azad et al, Eur Urol, 2014

→ **L'activité du Cabazitaxel semble conservée en post Abiratérone**

Al Nakouzi et al, European Urology, 2014

→ **Les patients déjà traités par Abiratérone semblent avoir une  
réponse PSA moins bonne sous Docétaxel et progresser plus  
rapidement**

Schweizer et al, European Urology, 2014

# Cabazitaxel expérience européenne

Table 2	< 70 years (n = 238)	≥ 70 years (n = 188)	Total (n = 426)
Median number of cabazitaxel cycles [range]	4.0 [1-16]	4.0 [1-12]	4.0 [1-16]
Dose delay for adverse events possibly related to cabazitaxel	14.8%	10.6%	12.9%
Dose reduction for any cause	18.5%	16.0%	17.4%
Relative dose intensity	98.9%	99.0%	98.9%

Pas de différence en terme de:

→ Décalage de traitement

→ Réduction de dose

# Conclusions

- La chimiothérapie garde toute sa place dans la prise en charge des sujets âgés en particulier lorsqu'ils présente une maladie agressive
- Il est indispensable d'évaluer et d'accompagner au sens gériatrique du terme
- Il est possible d'adapter le schéma de traitement
- Il est nécessaire d'optimiser les soins de support
- Des facteurs prédictifs biologiques vont sans doute émerger et seront particulièrement utiles dans ce contexte
- La place de la chimiothérapie va évoluer (étude CHARTEED)