



56^{èmes} JOURNÉES

de formation et de recherche
de GÉRONTOLOGIE
de l'Ouest et du Centre

Nouvelles stratégies
thérapeutiques dans le
cancer de la prostate

Emmanuelle RENAUD

PH en oncologie médicale-CHU BREST





Conflits d'intérêts

- L'oratrice déclare avoir été rémunérée par ASTELLAS pour cette présentation
- Congrès : Daiichi Sankyo, Lilly, Gilead
- Board : Daiichi Sankyo, MSD, Gilead, Lilly, BMS, ACCORD



Plan

- 1- Epidémiologie
- 2- Principes généraux de prise en charge
- 3-Prise en charge localisée
- 4-Cancer de prostate métastatique
- 5-Traitements systémiques
- 6- Nouvelles perspectives
- 7-Conclusion



1-Epidémiologie

- **Cancer de la prostate :**

- Premier cancer chez l'homme : 59 885 nouveaux cas en 2018 en France.
- Age médian au diagnostic : 64 ans
- **45% des cancers de la prostate diagnostiqué après 75 ans**
- 93% de taux de survie nette à 5 ans

- L'augmentation du taux d'incidence est croissante, estimée actuellement à **8 % par an**

- Le taux de mortalité du cancer prostatique augmente avec l'âge.

- Il est de $65,2/10^6$ pour les 65–69 ans, $136,9/10^6$ pour les 70–74 ans, $260,5/10^6$ pour les 75–79 ans, $459,2/10^6$ pour les 80–84 ans et $900,9/10^6$ pour les plus de 85 ans.



2-Principes généraux de prise en charge

- Patients parfois moins enclins à consulter et soignants plus réticents à l'inclusion dans les essais cliniques
- Evaluation par le Score de Gleason, PSA et imagerie
- **Evaluation gériatrique globale recommandée après 70 ans** : comorbidités et traitements, autonomie physique et psychique, état nutritionnel, état psychologique et contexte socioéconomique

TABEAU 2 - GROUPES DE PATIENTS IDENTIFIÉS PAR L'ÉVALUATION GÉRIATRIQUE GLOBALE ET CONSÉQUENCES SUR LE CHOIX THÉRAPEUTIQUE DU CANCER [2].

Groupe	Critère de classification	Conséquences thérapeutiques
Groupe 1	Autonome, pas de fatigabilité	Traitement standard
	Pas d'altération physiologique	
Groupe 2	Dépendance partielle, relative	Traitement à adapter selon la probabilité de survie (Charlson) et l'histoire naturelle du cancer
	1 à 2 comorbidités	
Groupe 3	Dépendant	Traitement de confort
	3 comorbidités ou plus	



2-Principes généraux de prise en charge

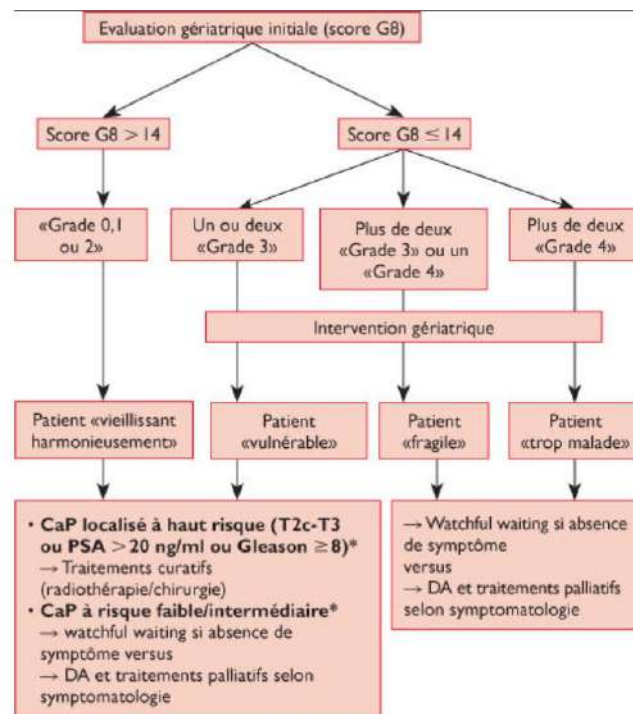
- Approche personnalisée : âge biologique vs physiologique
- **Modèle de Markov**
 - stratifié les patients selon l'âge et selon la différenciation du CaP
 - pour les **tumeurs bien différenciées**, la population âgée ne bénéficierait d'aucun gain de survie. En revanche, pour les **tumeurs moyennement et peu différenciées**, la population âgée bénéficierait en termes de survie d'un traitement agressif par chirurgie ou radiothérapie
- 60 % des patients âgés présentant un CaP dont le score de Gleason est de 8 à 10 décèdent du CaP dans les 10 à 15 ans suivant le diagnostic



3-Prise en charge localisée

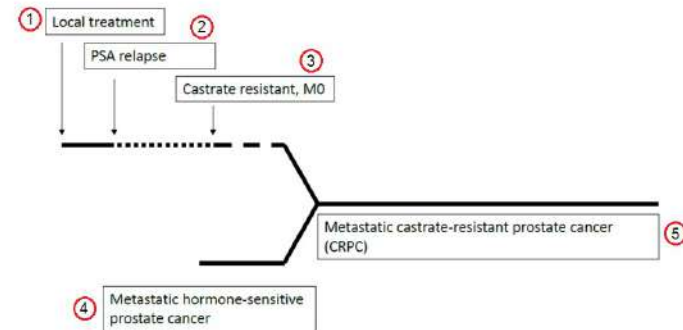
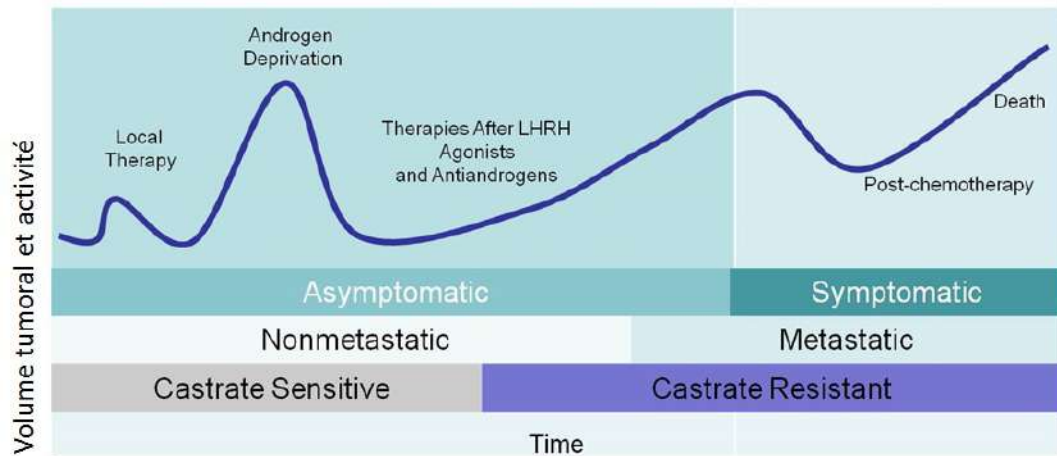
• Choix fonction du risque et des comorbidités :

- **Surveillance active** : décale le moment du traitement pour les cancers de bas risque
- **Traitement local chirurgical** pour les CaP à risque intermédiaire et bas : CaP localisé peu différencié à haut risque (T2c-T3 ou PSA > 20 ng/ml ou Gleason ≥ 8 selon la classification de D'Amico mais risque d'incontinence et dysfonction érectile qui augmente avec l'âge
- **Traitement local par radiothérapie +/- hormonothérapie** pour les CaP à risque bas , intermédiaire et haut risque : l'hypo fractionnement permet de réduire le nombre d'A/R facteur limitant chez cette population âgée
- **Surveillance simple** pour les patients avec une espérance de vie limitée, cancer de bas grade





4-Cancer de prostate au stade métastatique : Histoire naturelle du cancer de prostate





4-Cancer de prostate au stade métastatique : stade hormono sensible

Facteurs cliniques utilisés en pratique lors de la prise de décision au
stade CPHSm

Les standards cliniques à date

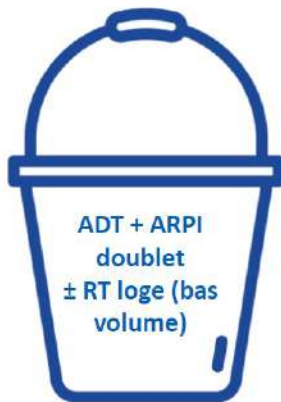
Etudes cliniques :

- PSMAAddition
- PARPi triplet
- PI3k/AKT triplet
- CDK4/6
- Immunothérapie



ADT
mono

- Fardeau de comorbidité fragile/élevé
- Manque de couverture / support social
- Espérance de vie < 3-5 ans



ADT + ARPI
doublet
± RT loge (bas
volume)

- Métachrone haut volume
- Synchrone bas volume
- Synchrone haut volume non
recommandé pour chimiothérapie



Triplet (ADT,
ARPI,
docetaxel)

- Synchrone haut volume
recommandé pour
chimiothérapie

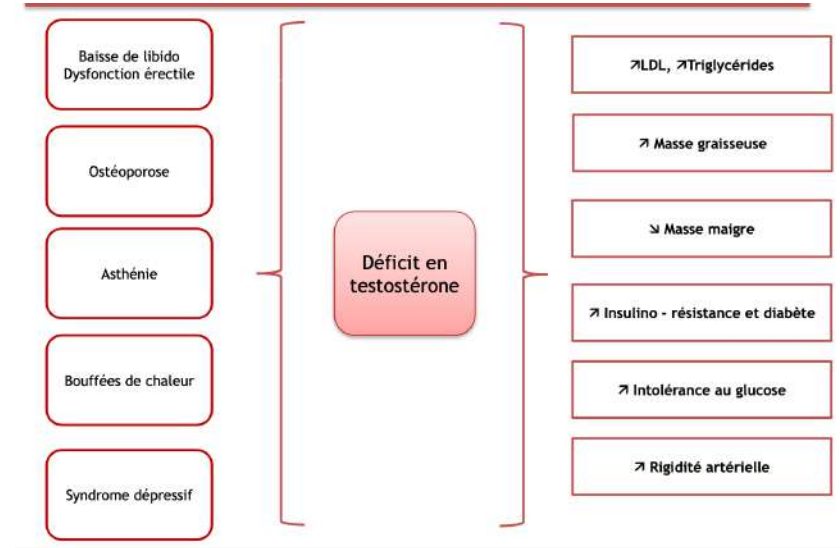
CPHSm : cancer de la prostate hormonosensible métastatique, ADT : suppression androgénique, ARPI : Androgen Receptor Pathway Inhibitor, RT : radiothérapie, PARPi : inhibiteur de PARP, PARP : poly-(ADP-riboses) polymérase, PI3k : Phosphoinositide 3-kinase, AKT : protéine kinase B, CDK : cycline dependent kinase



5-Traitements systémiques :

5-1 Hormonothérapie de première génération

- Risque accru d'une diminution de la masse musculaire, de diabète, de complications cardiovasculaires (surtout les agonistes), d'ostéoporose et de fractures osseuses
- Prévention et recherche de l'ostéoporose !
- Dénosumab à dose oncologique uniquement au stade résistant à la castration





5-Traitements systémiques :

5-2 Intensification de traitement : Hormonothérapie de nouvelle génération

Tableau des hormonothérapies de nouvelle génération disponibles dans le cancer de la prostate

		mCSPC	nmCRPC avec PSA-DT <10 mois	mCRPC
Abiraterone	Indication CCAFU	Oui	Non	Oui
	AMM	Oui*	Non	Oui
	Remboursement	Oui*	Non	Oui
Enzalutamide	Indication CCAFU	Oui	Oui	Oui
	AMM	Oui	Oui	Oui
	Remboursement	Oui	Oui	Oui
Apalutamide	Indication CCAFU	Oui	Oui	Non
	AMM	Oui	Oui	Non
	Remboursement	Oui	Oui	Non
Darolutamide	Indication CCAFU	Non	Oui	Non
	AMM	Non	Oui	Non
	Remboursement	Non	Oui	Non

*selon les critères de haut risque de l'étude LATITUDE
En association avec une hormonothérapie androgéno-suppressive

mCSPC : cancer de la prostate métastatique sensible à la castration ; nmCRPC : cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration ; mCRPC : cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ; PSA-DT : temps de doublement du PSA



5-2 Hormonothérapie de nouvelle génération : à adapter au profil du patient

- **ACETATE d'ABIRATERONE :**

- Toujours associée à de la **prednisolone**
- HTA, troubles cardiaques œdème des membres inférieurs, hypokaliémie, insuffisance surrénalienne et cytolyse

- **ENZALUTAMIDE :**

- Asthénie, et plus rarement des troubles de l'appétit et troubles du transit
- Allongement du QT, HTA
- **Risque de crise convulsive <1 %, trouble de la mémoire ou de l'attention**

- **APALUTAMIDE :**

- fatigue, **rash cutané** dans 23 % des cas, souvent réversible après diminution de dose et/ou arrêt du traitement, hypothyroïdie, allongement du QT

- **DAROLUTAMIDE :**

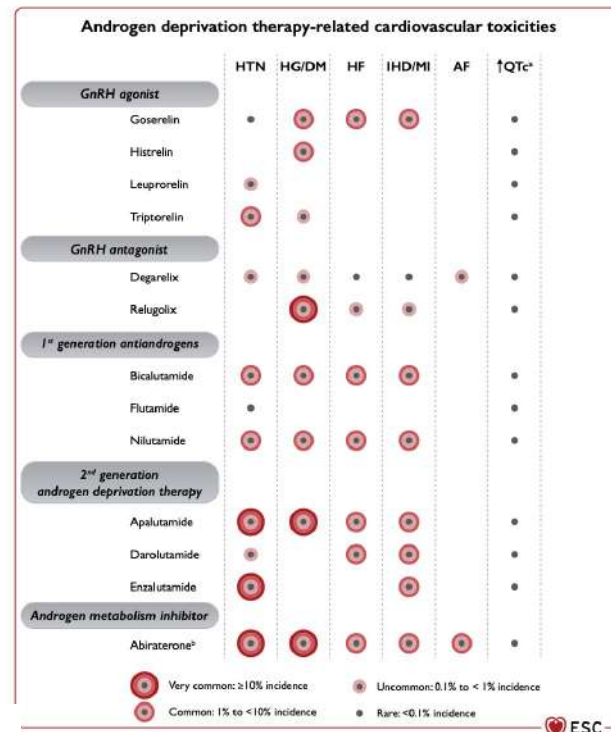
- 2 prises par jour
- Éruption cutanée , fatigue, arthralgie
- Meilleure tolérance cardiaque



5-2 Hormonothérapie de nouvelle génération : Toxicité cardiovasculaire

HTNG et conséquences cardio-vasculaires

- Augmentation de l'athérosclérose
- HTA
- Allongement du QTc
- Accidents thrombo emboliques
- Insuffisance cardiaque
- Trouble du rythme : FA (abiratérone)





5-2 Hormonothérapie de nouvelle génération :

Bilan avant l'introduction du traitement

- Vérification des comorbidités cardio-vasculaires
- Prise de TA
- ECG pré thérapeutique et une fois par an pour les très haut risque +/- ETT
- Bilan glucido-lipidique
- Education thérapeutique
- Mesure hygiéno-diététique
- Vérification de l'ordonnance ET des interactions





5-2 Hormonothérapie de nouvelle génération : interactions médicamenteuses

	Exemples de médicament	Docétaxel	Abiratérone	Enzalutamide	Apalutamide	Rélugolix
Inh puissant CYP3A4	Anti-hypertenseurs et anti-arythmiques (amiodarone, vérapamil, diltiazem), Antibiotiques macrolides (clarithromycine...), Antifongiques azolés (fluconazole...)	À éviter	⬆Conc Abi À éviter	À éviter	⬆Conc Apa déconseillé	
Ind CYP3A4	Antiépileptiques (carbamazépine...), antibiotiques (rifampicine)		⬇Conc Abi déconseillé	À éviter	⬇Conc Apa déconseillé	
Inh puissant CYP2C8	Hypolipémiant (gemfibrozil), anti-asthmatiques (montelukast), antibiotiques (triméthoprime)			⬆Conc Enza poso → 80 mg/j	⬆Conc Apa déconseillé	
Ind puissant CYP2C8	Anti-arythmiques (amiodarone, vérapamil, diltiazem), Antifongiques azolés (fluconazole...) Antidépresseurs (paroxétine), IPP (oméprazole...)			À prendre en compte	⬇Conc Apa déconseillé	
Inh puissant P-gp et BCRP	Antibiotique (rifampicine), Antiépileptiques (carbamazépine...),			À prendre en compte	⬆Conc Apa Précaution d'emploi	
Ind P-gp et BCRP	Anti-épileptiques (carbamazépine...), Antibiotique (rifampicine)			À éviter	⬇Conc Apa Précaution d'emploi	
Inh de la P-gp	ATB (azithromycine, érythromycine...), Antifongiques (kétoconazole, itraconazole...), Antihypertenseurs (carvédilol, vérapamil...), Antiarythmiques (amiodarone)...					⬆Conc Relugolix Précaution d'emploi
Ind P-gp et Ind puissant CYP3A4	Apalutamide, Antiépileptiques (carbamazépine...) , ATB (rifampicine...) , le millepertuis (Hypericum perforatum)...					⬇Conc Relugolix Précaution d'emploi



5-2 Hormonothérapie de nouvelle génération : interactions médicamenteuses

- Les **antithrombotiques** sont principalement métabolisés par les CYP 2C9, 2C19 ou 3A4.
- Abiratérone (inhibiteur du CYP 2C8, 2D6) et Darolutamide (inducteur du CYP 3A4): aucune interaction
- **Apalutamide** (inducteur du CYP 2C9, 2C19, 3A4 et de la P-gp) et **Enzalutamide** (inducteur du CYP 2C9, 2C19, 3A4 et inhibiteur de la P-gp): plusieurs interactions pharmacocinétiques ont pouvant entraîner divers événements cliniques (hémorragie ou thromboembolie).
- Attention aux interactions avec le Zopiclone, la codéine, le tramadol

Catégorie d'agent	Exemple ^{1,2}	Interactions apalutamide ³	Interactions enzalutamide ⁴	Interactions darolutamide ⁵
IECA/ARA	Losartan	✓	✓	
Antagonistes des récepteurs alpha _{1A} -adrénergiques	Tamsulosine, silodosine, alfuzosine, doxazosine	✓	✓	
Analgésiques	Fentanyl, oxycodone	✓	✓	
Antibiotiques	Clarithromycine, rifampine	✓	✓	✓*†
Antifongiques	Itraconazole	✓	✓	✓*
Antithrombotiques	Warfarine	✓	✓	
	Clopidogrel	✓	✓	
	Dabigatran	✓		
	Apixaban, rivaroxaban	✓	✓	
Bêta-bloquants	Bisoprolol	✓	✓	
Inhibiteurs de la PDE5	Sildénafil, tadalafil	✓	✓	
Bloqueurs calciques	Amlodipine, nifédipine, félodipine	✓	✓	
	Diltiazem, vérapamil	✓	✓	
Glycosides cardiaques	Digoxine	✓		
Hypnotiques	Alprazolam, clonazépam, diazépam	✓	✓	
Vessie hyperactive	Darifénacine, fésotérodine, solifénacine, tolitérodine	✓	✓	
Inhibiteurs de la pompe à protons	Pantoprazole, lansoprazole, oméprazole	✓	✓	
Médicaments psychoactifs	Citalopram, escitalopram	✓	✓	
	Quétiapine, trazodone	✓	✓	
Statines	Rosuvastatine	✓		✓
	Atorvastatine, simvastatine, lovastatine	✓	✓	



5-2 Hormonothérapie de nouvelle génération : interactions médicamenteuses

- Outil d'aide à la décision thérapeutique en fonction du profil du patient, son âge et ses traitements antérieurs
- PROTHEICA /ESMO

PROTHEICA®
Institut de Cancérologie de l'Ouest

Notre ambition

- Faciliter les échanges entre acteurs de la prise en charge du cancer de la prostate.
- Connaître et diminuer les risques cardiovasculaires et d'interactions médicamenteuses.

Onco-urologue

Médecin généraliste

Cardiologue

Pharmacien

2.9 millions de nouveaux cas de cancer prostatiques prévus en 2040

50% de patients traités par hormonothérapie

+20% de risque de décès par maladie cardiovasculaire sous hormonothérapie

+20 à 30% d'augmentation de risques d'événements cardiovasculaires sous hormonothérapie



ESMO Open

Volume 9, Issue 11, November 2024, 103736



Review

Androgen receptor pathway inhibitors and drug–drug interactions in prostate cancer

H. Bolek^{1,2}, S.C. Yazgan^{1,2}, E. Yekedüz³, M.D. Kaymakçalan⁴, R.R. McKay⁵, S. Gillesen^{6,7},
Y. Ürün^{1,2}  



5-2 Hormonothérapie de nouvelle génération : interactions médicamenteuses

- Nombreuses interactions avec les ADT !
- Hôpital de jour de soins de support : IDE/IPA, **consultation pharmaceutique** pour vérifier l'absence d'interactions et éventuellement proposer des alternatives
- Avis cardiologique si besoin (>65 ans, comorbidités cardio-vasculaire)
- Rôle de l'IPA dans le parcours de soin
- Rôle primordial de **l'activité physique adaptée** : quelque soit l'âge, divise par 2 le risque de mortalité à 5 ans, améliore la tolérance du traitement et ses effets CV



A. Corbel, V. Leroy, Q. Vesval, A. Rébillard, R. Mathieu, Outils connectés d'APA et cancer de la prostate : revue de la littérature et retour d'expérience, Progrès en Urologie, Volume 32, Issue 13, 2022,



5-3 Chimiothérapie

- **DOCETAXEL**

- 75 mg/m² toutes les 3 semaines associée à 10 mg de prednisolone : adaptation de dose en fonction des fragilités du patients (possible schéma à 50mg/m² toutes les 2 semaines)
- Prévention de l'aplasie fébrile

- **CABAZITAXEL**

- 20 mg/m² toutes les 3 semaines
- A utiliser avec prudence chez les > 75 ans après évaluation gériatrique
- Patients en bon état général, capable de le recevoir
- Schéma hebdomadaire non conseillé



6-1 Nouvelles perspectives: RIV

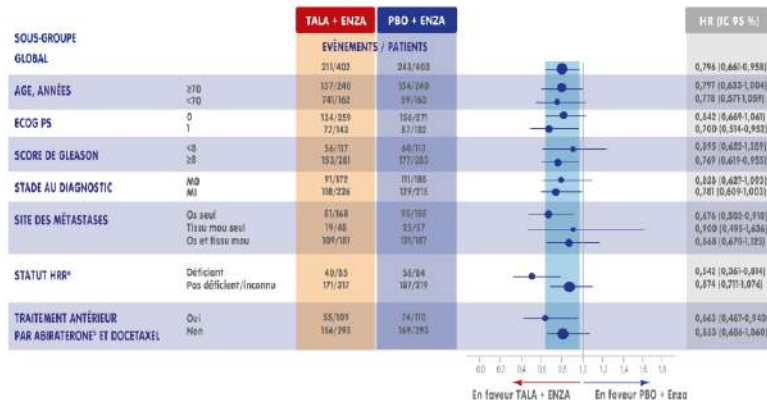
- **Lu PSMA** : radiothérapie interne vectorisée 4 à 6 cycles espacés de 6 semaines
- **Indications** : Patients pré-traités avec au moins une ligne de chimiothérapie par taxane et une hormonothérapie de nouvelle génération
- Remonte progressivement les lignes
- Profil de tolérance acceptable : héματο toxicité, une xérostomie de grade 1–2, jusqu'à 85 % des cas et des nausées
- Bénéfice y compris chez le sujet âgé



6-2 Nouvelles perspectives : HTNG+ iPARP

Etude TALAPRO-2

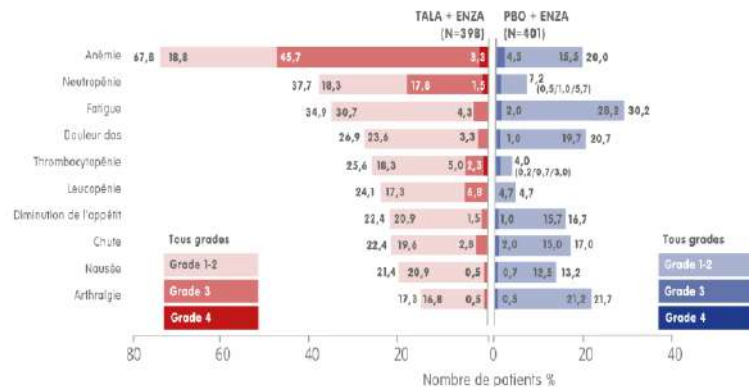
Résultats : Analyse de sous-groupes de la survie globale



SSPR : survie sans progression radiographique. Le HR pour la population ITT totale était basé sur un modèle stratifié de Cox selon les facteurs de stratification lors de la randomisation. Pour tous les sous-gr-
était basé sur un modèle non stratifié de Cox avec le traitement comme seule covariable. Les données de la cohorte HRR-déficient sont présentées dans le poster D35 de l'ASCO GU 2025. a- Statut d'altérat
(déficient vs non-déficient) selon stratification de randomisation. b- Inclut 2 patients dans chaque bras de traitement qui ont reçu un traitement antérieur d'orteronel. Tala : talazoparib, Enza : enzalutamide

TEAE les plus communs, toute cause

(inclus les TEAE rapportés chez au moins 20 % des patients dans chaque bras)



Date de cutoff : 3 septembre 2024. La figure inclut les TEAE rapportés chez ≥ 20 % des patients dans chaque bras

Arrivée au stade résistant à la castration des inhibiteurs de PARP : exemple de l'ENZALUTAMIDE + TALAZOPARIB

Autre option ACETATE D'ABIRATERONE+ OLAPARIB



7-Conclusion

- Le cancer de la prostate augmente avec l'âge : **45% des cancers de la prostate diagnostiqué après 75 ans**
- **Intérêt d'un bilan gériatrique, analyse de comorbidités et interactions médicamenteuses**
- **Ne pas sous traité malgré l'âge pour les stades localisés : objectif d'amélioration de la survie et préservation de la qualité de vie, diminution des douleurs et des complications**
- **S'adapter à chaque patient et chaque stade de la maladie, éviter les effets indésirables inutiles chez les patients fragiles**



Merci de votre attention !

