

Zoom Recherche Clinique

EDITO :

L'année 2013 est probablement une année charnière dans la prise en charge des cancers de la prostate en FRANCE et dans le monde : Après 20 ans de traitements locaux très actifs, chirurgie modernisée, utilisation de la coelioscopie, du robot, modernisation des techniques de radiothérapie avec augmentation des doses et modulation d'intensité, on assiste au niveau national et international à des discussions qui concernent toute la prise en charge de cette maladie fréquente chez l'homme.

Le dépistage est-il utile ? S'adresse-t-il à certains hommes plutôt qu'à d'autres ? Peut-on se dispenser de traiter des cancers diagnostiqués dès lors que l'on s'engage dans une surveillance active ?

Dans le même temps, on a pu avoir accès au cours de cette année 2013 à de nouveaux traitements très efficaces et dont les patients peuvent disposer au quotidien : acétate d'abiratérone (Zytiga®), enzalutamide (XTandi®), et enfin cabazitaxel (Jevtana®).

Le BEC 22 a participé de manière très active à certaines des études cliniques (PROSELICA) qui ont permis d'améliorer la connaissance de la tolérance et de l'efficacité de ces médicaments.

En 2014, l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge des patients suivis pour un cancer de la prostate a décidé d'accentuer l'effort de recherche clinique avec une participation accrue au GETUG (groupe d'étude des tumeurs uro-génitales). En parallèle, des études s'appuyant sur des concepts novateurs (vaccination, nouveau type d'hormonothérapie, ...) sont à la disposition de nos patients et viennent compléter l'arsenal thérapeutique qui nous permettent de leur offrir des modalités de prise en charge thérapeutique optimale.

Docteur Brigitte VIE

SOMMAIRE

**La prostate :
anatomie,
pathologie, dépistage
et traitement du cancer**

**Étude clinique
PROSPECT :
cancer et vaccination**

**Les essais cliniques du
Groupe d'Étude des
Tumeurs Uro-
Génitales (GETUG)**

**La metformine :
un antidiabétique
potentialisant
la chimiothérapie ?**

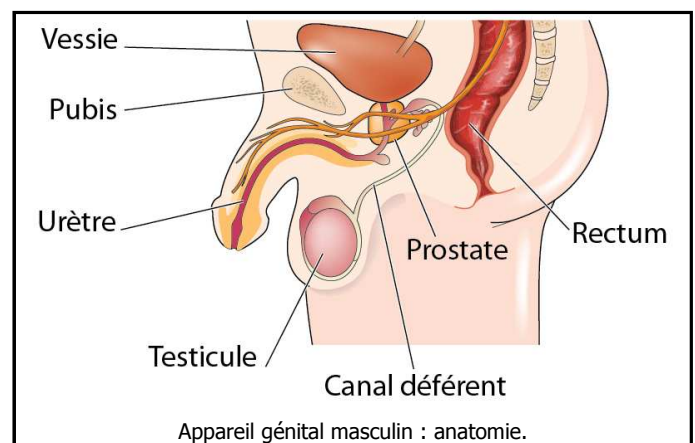
La prostate : anatomie, pathologie, dépistage et traitement du cancer..

La prostate est une glande qui fait partie de l'appareil génital masculin, située en dessous et au contact de la vessie et entourant l'urètre, très proche du canal anal (ce qui permet d'évaluer sa taille et sa consistance par un toucher rectal).

Cette glande produit :

- un liquide qui constitue une grande partie du sperme.
- L'antigène spécifique de la prostate ou PSA, dont la production est contrôlée par les hormones androgènes (testostérone principalement). Le PSA sert à fluidifier le sperme afin de faciliter le déplacement des spermatozoïdes.

La grande majorité des cellules de la prostate sont hormono-dépendantes, c'est-à-dire que la testostérone (hormone masculine) stimule leur développement. Une tumeur de la prostate augmente de volume sous l'action de la testostérone et par conséquent, le taux de PSA augmente puisque le PSA est synthétisé par ces cellules (sauf dans certains cas où les cellules tumorales ne produisent plus de PSA). Un des traitements de ces tumeurs va donc consister en un blocage hormonal de la testostérone, ce qui constitue une castration chimique.



Généralités

Le cancer de la prostate est caractérisé par une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules qui composent cette glande. Ces cellules cancéreuses peuvent ensuite éventuellement migrer hors de la prostate, essentiellement vers les ganglions lymphatiques et les os, entraînant des métastases.

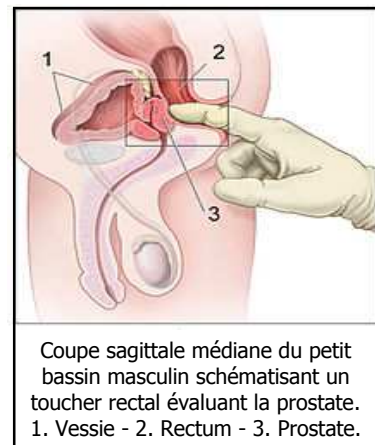
Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme en France avec environ 70 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année et représente la troisième cause de décès par cancer pour la population masculine. L'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans et 45 % des cancers de la prostate sont diagnostiqués après 75 ans.

C'est un cancer de très bon pronostic avec une survie à 5 ans estimée à 90 %, et, dans la plupart des cas, une évolution lente qui n'entraîne aucun symptôme au cours de la vie du patient. Les troubles urinaires que l'on attribue souvent à ce cancer sont en réalité plus souvent les symptômes d'un adénome prostatique qui est une hypertrophie totalement bénigne de la glande, fréquente chez les hommes âgés.

Le PSA

Une partie du PSA sécrété passe dans la circulation sanguine, et peut donc être détectée par une simple prise de sang.

Le taux de PSA peut être augmenté en cas de cancer de la prostate, mais ce n'est pas toujours le cas (on parle alors de "faux négatif"). Son élévation peut également être le signe d'un adénome. Il peut aussi être augmenté dans d'autres circonstances comme, par exemple, après une infection urinaire, une prostatite aiguë, ou après un effort physique intense.



Coupe sagittale médiane du petit bassin masculin schématisant un toucher rectal évaluant la prostate.
1. Vessie - 2. Rectum - 3. Prostate.

Le dépistage

C'est pourquoi le dépistage du cancer de la prostate est basé sur le dosage du PSA couplé au toucher rectal.

Il n'existe pas, à ce jour, de recommandation pour un dépistage systématique organisé du cancer de la prostate. L'Association Française d'Urologie (AFU) recommande un dépistage individuel basé sur dosage du PSA et toucher rectal annuels chez les hommes âgés de 50 à 70 ans.

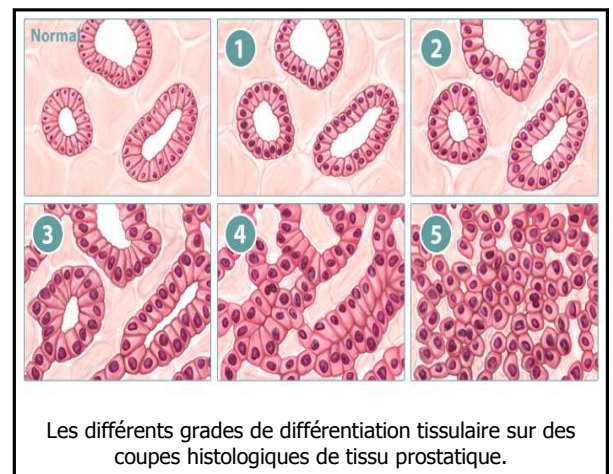
Pour les hommes qui s'interrogent sur la pertinence de ce dépistage individuel, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande que ce dépistage fasse l'objet d'une discussion entre le patient et son médecin afin de lui apporter une information claire et objective sur les bénéfices potentiels et les inconvénients de cette stratégie (dosage du PSA, biopsie et traitements).

Le diagnostic et le score de Gleason

Le diagnostic de cancer est affirmé au moyen d'une biopsie réalisée lors d'une échographie pendant laquelle le médecin réalise plusieurs prélèvements.

L'analyse des cellules prélevées établira, notamment, le score de Gleason qui guidera la prise en charge ultérieure. La classification de Gleason est basée sur le degré de différenciation de la tumeur, coté de 1 à 5. Un grade 1 correspond à une tumeur bien différenciée, de bon pronostic, alors que le grade 5 correspond à une tumeur indifférenciée, de plus mauvais pronostic. Le score de Gleason, coté de 2 à 10, est la somme des deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur.

Le score de Gleason est donc le reflet de l'agressivité des cellules cancéreuses.



Les différents grades de différenciation tissulaire sur des coupes histologiques de tissu prostatique.

Les traitements

Les traitements curatifs du cancer de la prostate sont de plusieurs types : chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie (équivalent à une radiothérapie interne), hormonothérapie, et chimiothérapie.

Ces différents traitements peuvent être responsables d'effets secondaires importants. Aussi, l'objectif de la prise en charge est de préserver au mieux la qualité de vie du patient en prenant en compte la gravité du cancer dont il est atteint, les pathologies concomitantes dont il souffre (que l'on appelle les comorbidités) et son espérance de vie au moment du diagnostic.

La gravité du cancer est déterminée par les trois éléments suivants :

- l'extension du cancer (localisé dans la prostate, débordant hors de la prostate, étendu aux ganglions ou dans d'autres organes)
- le score de Gleason
- le taux de PSA

La classification de d'Amico, établie en 1998, se base sur ces éléments pour identifier trois groupes différents :

un groupe dit "favorable" pour les cancers présentant un faible risque de récurrence, un groupe intermédiaire, et un groupe dit "défavorable" pour les cancers agressifs présentant un risque de récurrence élevé.

	TNM	Score de Gleason	PSA
Risque faible	≤ T2a (et)	≤ 6 (et)	≤ 10
Risque intermédiaire	T2b (ou)	7 (ou)	10-20
Risque élevé	≥ T2c (ou)	≥ 8 (ou)	> 20

Classification de D'Amico

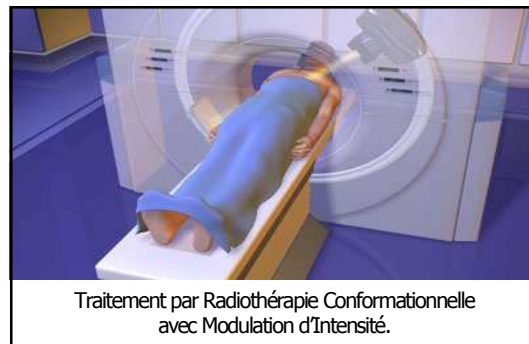
Le diagnostic de cancer de la prostate n'implique pas automatiquement l'indication d'un traitement curatif : Par exemple, pour les patients atteints d'un cancer peu agressif classé dans le groupe favorable, une stratégie de surveillance active peut être proposée, avec toucher rectal et dosage de PSA réguliers.

Pour les cancers du groupe intermédiaire, le traitement peut être la chirurgie ou la radiothérapie externe associée à l'hormonothérapie. La stratégie thérapeutique est établie après concertation entre les médecins spécialistes en ajustant au mieux le traitement au profil de la maladie et du patient concerné.

L'objectif est de traiter au mieux le cancer tout en préservant les fonctions urinaires et sexuelles du patient.

Le traitement par Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI), proposé notamment à la Clinique Armoricaine de Radiologie, est une évolution technologique récente de la radiothérapie qui permet de mieux cibler le cancer de prostate et de mieux épargner les organes voisins comme le rectum et la vessie, réduisant ainsi les effets secondaires potentiels.

Ce traitement participe à notre objectif commun de préserver la qualité de vie en offrant un traitement optimal.



Le traitement des cancers du groupe défavorable est plus complexe. Si l'on sait que l'association de l'hormonothérapie à la radiothérapie a fait ses preuves, des questions se posent encore quant à la prise en charge optimale de ces cancers agressifs.

En situation métastatique, le traitement de référence est le traitement hormonal, puis la chimiothérapie lorsque ce dernier ne s'avère plus efficace.

Récemment, de nouveaux traitements ont reçu leur autorisation de commercialisation pour cette situation. Il s'agit de nouveaux types d'hormonothérapie, comme le Citrate d'Abiratérone ou l'Enzalutamide, mais aussi de médicaments de chimiothérapie comme le Cabazitaxel.

D'autres molécules sont également en cours de développement et la recherche clinique prend ici alors toute son importance puisqu'elle tente de répondre à la question du traitement optimal chez ces patients qui se trouvent dans une situation de cancer agressif localisé ou de cancer métastatique.

Depuis le début de l'année 2014, le BEC 22 a mis en place une collaboration étroite avec les médecins du Centre Briochin d'Urologie du Centre Hospitalier Privé de Saint Briec.

Les équipes d'urologie, de radiothérapie et d'oncologie médicale travaillent de concert pour dynamiser la recherche clinique en urologie et pouvoir proposer à nos patients des essais cliniques de grande envergure leur permettant de pouvoir éventuellement bénéficier de ces innovations thérapeutiques récentes.

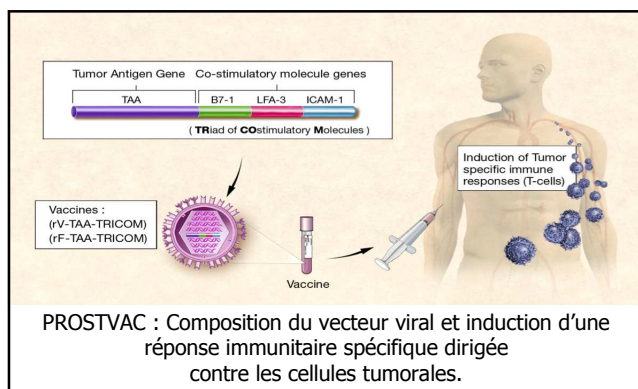
Étude clinique PROSPECT : cancer et vaccination

Les patients concernés par l'étude PROSPECT sont les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade métastatique ayant reçu un traitement hormonal, mais l'ascension de leur taux de PSA montre qu'il n'est plus efficace, la maladie n'est plus contrôlée par l'hormonothérapie. Cependant, l'étude est destinée aux patients qui ne présentent pas ou peu de symptômes liés à la pathologie et pour lesquels un traitement antalgique puissant n'est pas nécessaire.

Le produit étudié dans cet essai, le **PROSTVAC**, est un vaccin. Comme tout vaccin, l'objectif est de provoquer une réponse immunitaire à un élément spécifique. Ici, le vaccin va provoquer une réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses de la prostate.

Le **PROSTVAC** est composé de 2 vecteurs viraux :

- **PROSTVAC-V** : virus de la vaccine, qui a été utilisé pour vacciner contre la variole des millions de personnes jusque dans les années 1970. L'injection de ce produit nécessite quelques précautions dans les jours qui suivent, c'est-à-dire lors des 2-3 premières semaines du traitement.
- **PROSTVAC-F**, virus issu de la variole aviaire, non transmissible aux humains.



Ces 2 virus contiennent des gènes humains, dont le gène du PSA, modifié de manière à être "repéré" dans l'organisme comme étant "à détruire" par le système immunitaire du patient.

Le but est de parvenir ainsi à briser l'auto-tolérance et d'induire contre cet antigène des réponses immunitaires qui soient capables d'éliminer les cellules exprimant le PSA, et donc les cellules cancéreuses.

Ajouté à ce vaccin, l'étude va évaluer l'intérêt de l'ajout d'une injection (sous-cutanée également) de GM-CSF, un produit connu et utilisé couramment, qui stimule la production de certains globules blancs dans l'organisme, intervenant ainsi dans le processus immunologique.

Dans l'étude internationale **PROSPECT**, les patients seront répartis de manière aléatoire dans l'un des 3 groupes de traitement suivants :

- Vaccin expérimental (**PROSTVAC-V + F**) + GM-CSF
- Vaccin expérimental + placebo du GM-CSF
- Double placebo (vaccin inactif + placebo du GM-CSF)



Chaque patient volontaire et remplissant les critères de sélection de l'étude a donc deux chances sur trois de recevoir le vaccin expérimental, mais cette étude est menée "en aveugle", c'est-à-dire que ni le patient, ni le médecin ne saura si le patient a reçu le produit ou du placebo.

L'utilisation du double placebo est ici acceptable car il s'agit d'une maladie peu agressive qui ne nécessite pas la mise en place d'une chimiothérapie immédiate.

Dès que le besoin sera présent, chaque patient se verra bien sûr proposer un autre traitement adapté à sa situation.

Administration du traitement

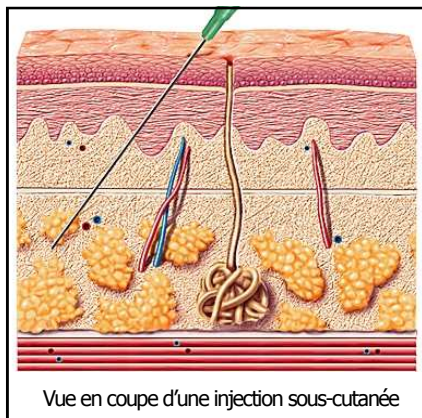
La Clinique Armoricaine de Radiologie est le seul centre participant à cette étude en Bretagne sur 13 centres seulement sélectionnés en France (pour 190 centres au niveau international).

Les patients volontaires pour cette nouvelle étude clinique, recevront **sept injections** de vaccin ou de placebo : une primo-injection (dite "boost") provoquant une réponse immunitaire maximale, suivie de 6 injections (dites "de rappel") en sous cutané sur une période de cinq mois.

Le principal objectif de l'étude **PROSPECT** est de déterminer si ce vaccin permet d'augmenter significativement l'espérance de vie des patients concernés.

Le traitement sera administré en hôpital de jour en fin de service afin de faciliter les mesures particulières qui devront être prises (celles-ci seront détaillées dans une procédure spécifique qui sera mise à disposition des infirmières et aides soignantes en hôpital de jour).

Il sera également remis à chaque patient une mallette contenant le matériel nécessaire pour refaire les pansements à domicile entre chaque injection.



Vue en coupe d'une injection sous-cutanée

Une injection sous-cutanée est une injection rapide et peu douloureuse.

Pour ne pas provoquer d'infections, le site de l'injection sous-cutanée est tout d'abord aseptisé.

Pour que le produit soit totalement absorbé par le tissu sous-cutané, l'infirmière fait un pli cutané entre l'index et le pouce en pinçant légèrement la peau, de sorte à avoir un espace pour piquer. Le geste est franc sans être brutal pour que l'aiguille pénètre en entier afin d'injecter le traitement.

Pour éviter les hématomes, le geste doit être franc mais sans traumatiser les tissus. Si le patient est sous traitement anticoagulant, ce type d'injection peut provoquer des hématomes qui sont sans gravité.



Kit de soin à domicile fourni au patient dans le cadre de l'étude PROSPECT.

L'infirmière dépique et relâche la peau seulement après.

Le patient reste en observation pendant 30 minutes après l'injection, période pendant laquelle l'infirmière peut lui donner ou lui rappeler les consignes pour refaire les pansements à son domicile.

Une information écrite retraçant tout le déroulement du soin sera remise à chaque patient, ainsi qu'une information orale par l'infirmière chargée des injections.

Nous sommes, avec ce produit à l'essai, au cœur de l'innovation dans le domaine du cancer : l'utilisation du concept de vaccination n'est pas courante en cancérologie, et nous souhaitons, comme lors de chaque étude clinique, faire bénéficier le plus possible nos patients des dernières avancées de la médecine, que ce soit pour chacun de ceux qui prendront part à cette étude mais aussi pour les futurs patients.

Florence Sur et Murielle André

Les essais cliniques du Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG)



Le Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) est un groupe scientifique institutionnel qui rassemble des urologues, des radiothérapeutes et des oncologues médicaux.

L'Association Française d'Urologie (AFU) s'associe régulièrement à ce groupe pour mener à bien des études dont l'objectif est, avant tout, de répondre aux questions soulevées par la **pratique quotidienne de l'onco-urologie**.



La Clinique Armoricaine de Radiologie participe aux essais cliniques promus par le GETUG depuis 2006, notamment grâce à une collaboration étroite entre les médecins urologues, oncologues radiothérapeutes et oncologues médicaux.

Cette **coopération pluridisciplinaire** est sans aucun doute un atout majeur pour notre centre puisqu'il nous permet de participer activement à ces études cliniques qui visent à améliorer les stratégies thérapeutiques actuelles.

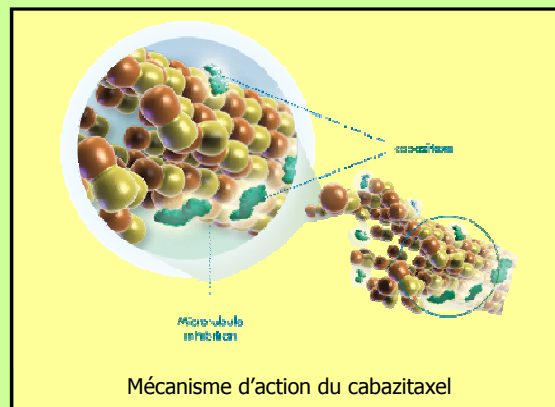
L'étude GETUG 23 concerne la catégorie de patients porteurs d'un cancer de prostate à haut risque de récurrence. Le traitement "standard" pour ce type de cancer est une association de radiothérapie et d'hormonothérapie.

L'objectif de cet essai est double puisqu'il cherche à évaluer deux stratégies visant à améliorer l'efficacité du traitement standard :

- en ajoutant une chimiothérapie par cabazitaxel avant le traitement local par radiothérapie (le cabazitaxel a démontré son efficacité et sa bonne tolérance en situation métastatique).

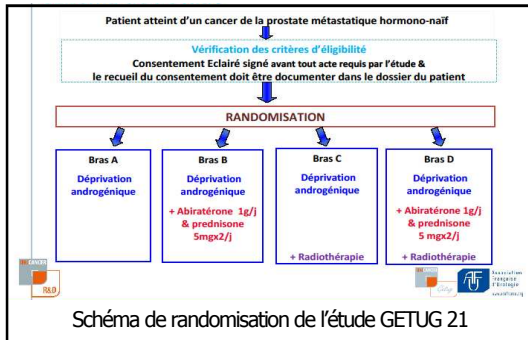
ET/OU

- en élargissant la zone traitée par radiothérapie pour inclure les aires ganglionnaires pelviennes.



L'étude GETUG 21 concerne, quant à elle, les patients atteints de cancer de la prostate métastatique au moment du diagnostic. Ces patients recevront tous le traitement de référence par hormonothérapie conventionnelle. Cette étude a également un double objectif :

- évaluer l'intérêt d'ajouter un traitement local par radiothérapie (pour le contrôle local de la maladie) à ce traitement de référence.
- évaluer l'intérêt d'y ajouter une "**hormonothérapie renforcée**" par acétate d'abiratéronne.



Ces deux études cliniques comportent chacune 4 bras de traitement (il est donc attribué au patient 1 traitement parmi 4 de manière aléatoire - c'est la randomisation). Les objectifs et les modalités de cette randomisation sont détaillés dans la notice d'information qui est remise à chaque patient. **Le médecin et l'équipe de recherche clinique peuvent également être sollicités si des questions restent en suspens.**

Dans certains cas, après ablation de la prostate (prostatectomie), un traitement complémentaire peut être indiqué. Il s'agit d'une association de radiothérapie et d'hormonothérapie de courte durée (6 mois). Mais le moment opportun de ce traitement n'est pas encore établi avec certitude : actuellement, nous ne savons pas s'il est préférable de débiter ce traitement systématiquement après la chirurgie ou si, au contraire, il est préférable de ne le débiter que lorsque le PSA dépasse un certain seuil. C'est la question à laquelle l'étude clinique **GETUG 17** va tenter de répondre.

Enfin, il existe de nombreuses controverses concernant la prise en charge thérapeutique des patients qui présentent un taux de PSA "détectable" après prostatectomie (environ 10 % des patients opérés). Ce taux "détectable" peut être le signe de la persistance de cellules tumorales, la présence de micro métastases ou de tissu prostatique sain. L'attitude thérapeutique à suivre n'est pas consensuelle et dépend notamment du taux de PSA, du moment de sa détection et de sa vitesse d'augmentation.

L'étude GETUG 22, quant à elle, se base sur des données scientifiques solides et propose de comparer deux traitements différents :

- radiothérapie exclusive OU
- radiothérapie + hormonothérapie courte par dégarélix

Il est en effet crucial, chez ces population de patients, de pouvoir obtenir des réponses à cette question du traitement optimal.

Anne-Hélène Robert

La metformine : un antidiabétique potentialisant la chimiothérapie ?

Actuellement, en situation métastatique, les patients qui échappent à l'hormonothérapie sont traités par chimiothérapie. Le traitement de référence est un traitement par docétaxel. Les recherches actuelles visent à augmenter son efficacité en l'associant à de nouvelles molécules.

La metformine est un médicament couramment prescrit chez les diabétiques de type II et qui possède peu d'effets secondaires. En 2005, une étude épidémiologique a montré que la metformine diminuait l'incidence de tous les types de cancer chez les patients diabétiques. Cette découverte a été confirmée par d'autres études observationnelles, démontrant ainsi que la metformine possède des propriétés anticancéreuses et offrant de nouvelles perspectives thérapeutiques contre le cancer.

L'hypothèse de l'essai clinique **TAXOMET** est que la metformine pourrait améliorer la réponse et l'efficacité du docétaxel chez les patients précités. Les patients qui acceptent de participer à cet essai clinique recevront tous une chimiothérapie par docétaxel, auquel sera ajoutée la metformine ou un placebo.

A ce jour, on compte 4 patients inclus à la Clinique Armoricaïne de Radiologie.



Anne-Hélène Robert