

# Zoom Recherche Clinique

## EDITO

Inhibiteurs de PARP, MTOR et AKT, anti-HER3, immunothérapie, anti-PDL1, mais aussi stratégie thérapeutique ou oncogériatrie ... Notre activité de recherche clinique s'enrichit chaque année de nouveaux projets qui permettront le développement des thérapies anticancéreuses de demain. Sans recherche clinique, nos patients n'auraient pas accès à ces traitements qui nous permettent aujourd'hui, dans certains cas, de parler du cancer en terme de guérison ou de maladie chronique.

Ce travail de recherche clinique repose sur vous, médecins oncologues médicaux et radiothérapeutes et sur vos confrères et consoeurs radiologues, médecins nucléaires, chirurgiens, urologues, oncogéiatres, ophtalmologues ou cardiologues dont nous sollicitons la collaboration et l'expertise à maintes reprises. Il est également le fruit de l'implication de l'ensemble des acteurs du parcours de soin, infirmiers, aide soignants, manipulateurs en radiologie et radiothérapie, secrétaires et personnels administratifs dont le soutien nous est indispensable pour poursuivre cette activité.

Il est enfin, et surtout, le fruit de la volonté et de la générosité de ces patients qui acceptent de prendre part à un essai clinique, avec la plupart du temps l'espoir de permettre aux générations futures de vaincre cette terrible maladie. C'est sans doute à nos patients que nous devons le plus. Merci à eux et longue vie à la recherche clinique.

L'équipe du Bureau d'Études Cliniques des Côtes d'Armor

## SOMMAIRE

Le Cancer de la prostate métastatique

Le traitement par radiothérapie

Le traitement hormonal

La place de la chimiothérapie et des hormonothérapies de 2<sup>ème</sup> génération

Prise en charge globale du patient

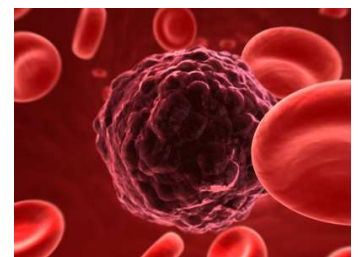
## Le cancer de la prostate métastatique



Avec environ **71 000 nouveaux cas** estimés en 2011 en France métropolitaine, le cancer de la prostate se situe au **premier rang des cancers chez l'homme**. Il est, comme beaucoup d'autres cancers, une maladie locale au début.

Avec le temps, les cellules cancéreuses finissent par diffuser à l'ensemble de l'organisme. Les **localisations à distance** s'appellent des **métastases**. On peut dire schématiquement que les métastases sont équivalentes à des **petits fragments** de la tumeur prostatique qui se seraient libérés pour aller se fixer **à distance**, et y recréer d'autres tumeurs prostatiques avec les **mêmes caractéristiques**.

Les organes les **plus fréquemment** atteints par les métastases du cancer de la prostate sont **les os et les ganglions de l'abdomen et du petit bassin**. Les autres localisations telles que le foie, le poumon ou le cerveau sont beaucoup plus exceptionnelles. Il faut noter que la proportion de cancers métastatiques lors du diagnostic est de 30 % et qu'environ 50 % des cancers de la prostate localisés deviendront métastatiques. Cette maladie pose ainsi un problème majeur de santé publique avec plusieurs milliers de patients concernés chaque année.



Cellule cancéreuse circulant dans le sang

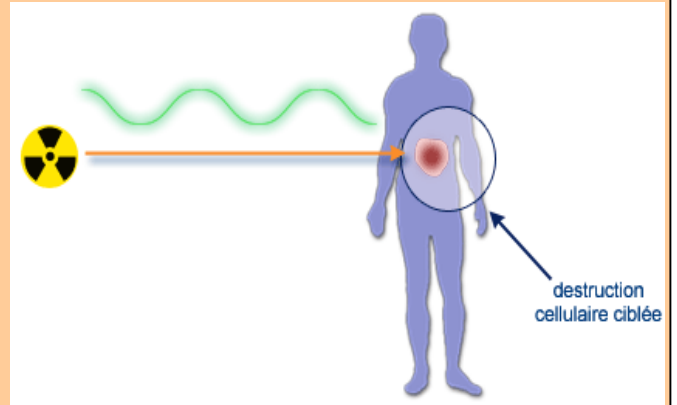
## Le traitement par radiothérapie



Lorsque le cancer de la prostate est localisé, la **radiothérapie** peut être envisagée comme une alternative à la chirurgie. Elle consiste à **utiliser des rayonnements** (rayons ou radiations) pour **détruire les cellules cancéreuses** en bloquant leur capacité à se multiplier.

On distingue **deux types** de radiothérapie permettant le traitement de cette pathologie : la **radiothérapie externe** et la **radiothérapie interne**, également nommée **curiethérapie**.

La **radiothérapie externe** correspond à une radiothérapie classique : les rayons sont émis en faisceaux par une machine située à proximité du patient. Ces rayons sont dirigés de manière focalisée sur la tumeur. Dans le cas des tumeurs localement avancées, la radiothérapie externe permet de faire régresser le volume tumoral et de soulager la douleur des patients. La dose de rayons nécessaire à la destruction de la tumeur est délivrée au cours de plusieurs séances, souvent cinq par semaine pendant un à deux mois.



**Le principe de la radiothérapie interne ou curiethérapie** est fondé sur l'implantation de sources radioactives dans la prostate (implantées au cours d'une intervention chirurgicale). Cette méthode a l'avantage d'épargner les organes voisins de la prostate puisque les rayonnements radioactifs sont délivrés directement dans la glande prostatique.

Les différentes **complications de la radiothérapie** sont variables en fonction de l'état général du patient, du type de cancer et des caractéristiques précises de la radiothérapie.

Il est important d'être informé des risques de la radiothérapie. En effet, elle peut endommager des nerfs et des structures anatomiques importantes impliquées dans les fonctions sexuelle et urinaire. Ainsi, de nombreux patients développent des troubles de l'érection (jusqu'à 50 %). De plus, la plupart des patients traités par radiothérapie reçoivent également un traitement par hormonothérapie qui a un impact négatif immédiat sur la fonction sexuelle.

## Le traitement hormonal



Aujourd'hui, lorsqu'un cancer de la prostate **métastatique** est diagnostiqué, les recommandations de **l'Association Française d'Urologie (AFU)** proposent l'administration d'une première ligne de traitement hormonal standard en monothérapie.

La croissance des cellules de la prostate, qu'elles soient cancéreuses ou non, dépend des **androgènes**, ces hormones mâles responsables des caractères masculins comme la voix grave et la barbe. Les principaux androgènes sont la **testostérone** et la **dihydrotestostérone (DHT)**. Ces hormones sont produites principalement par les testicules.

Les cellules prostatiques cancéreuses ont donc besoin d'hormones pour survivre : le cancer de la prostate est dit **hormono-dépendant**. Ces cellules malades gardent longtemps cette propriété d'hormonodépendance.

L'objectif du traitement par hormonothérapie est donc d'obtenir la plus forte diminution possible du taux des hormones mâles dans le sang en bloquant la production ou les effets de ces hormones ; on l'appelle aussi « traitement par privation androgénique ».

L'**hormonothérapie** a pour cible les cellules cancéreuses de la prostate, mais aussi celles qui se sont propagées au-delà de la prostate et qui sont par conséquent hors d'atteinte pour les traitements locaux comme la chirurgie ou la radiothérapie. Elle est également très efficace pour soulager la douleur et les symptômes pénibles de la maladie.

Le traitement est réalisé par le biais d'**injections** de médicaments par voie **sous-cutanée ou intramusculaire, et ceci de manière périodique** afin d'en entretenir l'effet.



On dénombre trois grands types d'hormonothérapie efficaces pour le traitement du cancer de la prostate : les agonistes de la LH-RH, les antagonistes de la LH-RH et les anti-androgènes.

**Les agonistes (ou analogues) de la LH-RH** (nommée également la GnRH), tels que le ZOLADEX®, l'ENANTONE® ou le DECAPEPTYL®, miment l'action de la LH-RH.

La LH-RH est une hormone synthétisée au niveau de l'hypothalamus (glande cérébrale). La LH-RH est responsable de la sécrétion de la FSH et de la LH par l'hypophyse (glande cérébrale).

En début de traitement, les cellules de l'hypophyse répondent à la stimulation par un agoniste de la LH-RH par une augmentation de la sécrétion de la FSH et de la LH. Ces deux hormones induisent la sécrétion de testostérone au niveau testiculaire. On parle alors d'un effet « flare-up » qui est une augmentation du taux testostérone.

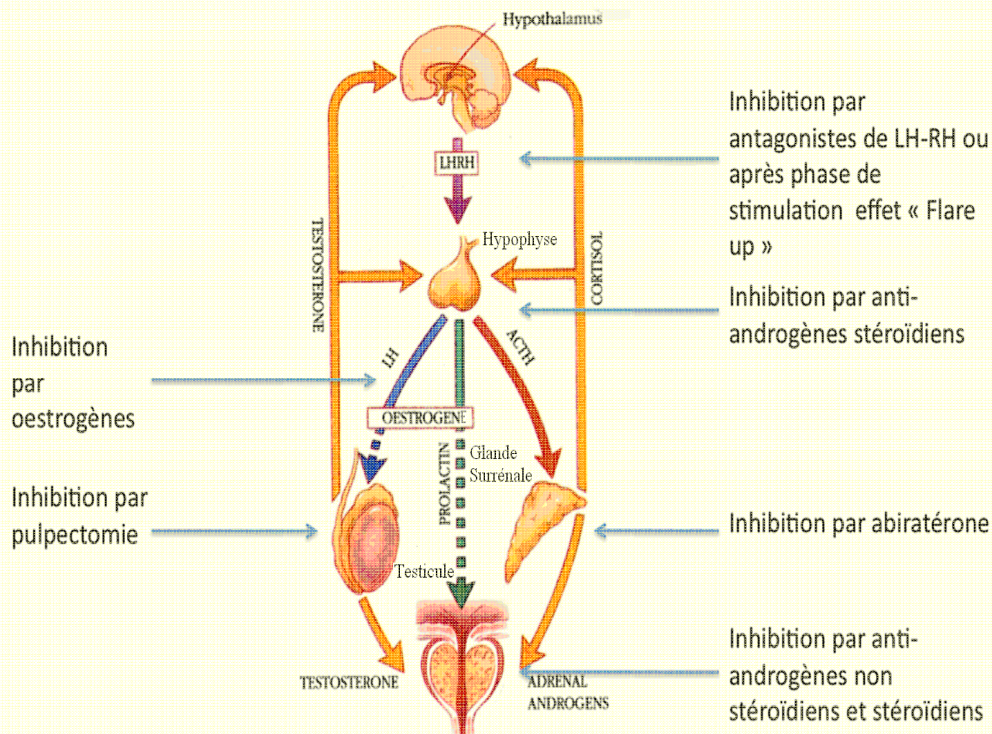
Ce n'est qu'après 3 ou 4 semaines de traitement que l'on constate une chute des taux de FSH et LH par une désensibilisation des récepteurs hypophysaires à la LH-RH. Cette désensibilisation est due à un excès de stimulation de l'hypophyse qui aboutit à l'arrêt de sa réponse.

Il y a par conséquent un blocage de la sécrétion de la LH-RH qui induit une chute de la testostérone et permet d'atteindre un **taux de castration**.

L'effet « flare-up » cité précédemment impose de prescrire un anti-androgène pendant les 3 à 4 semaines précédant la première injection d'analogues de la LH-RH.

**Les antagonistes de la LH-RH** tel que le FIRMAGON®, ont en revanche, une action directe sur les récepteurs hypophysaires, ce qui entraîne une castration rapide et réversible sans effet « flare-up » en début de traitement.

Schéma d'action des différents types d'hormonothérapies dans le cancer de la prostate



Enfin, **les anti-androgènes** agissent en bloquant les effets de la testostérone sur les cellules cancéreuses de la prostate. Ils se fixent aux récepteurs des androgènes situés sur les cellules cancéreuses et les empêchent ainsi d'utiliser la testostérone présente dans la circulation sanguine.

Ils existe 2 classes d'anti-androgènes : les anti-androgènes stéroïdiens et les anti-androgènes non stéroïdiens. **Les anti-androgènes stéroïdiens**, tels que l'ANDROCUR®, ont une action anti-androgène par blocage des récepteurs prostatiques à la testostérone. Ce blocage est associé à une action au niveau central permettant une diminution de la sécrétion des gonadotrophines (sécrétés par l'hypophyse et ayant une action sur les testicules). **Les anti-androgènes non stéroïdiens**, tel que le CASO-DEX®, ont essentiellement une action de blocage des récepteurs des cellules cibles aux androgènes (testiculaires et surrénaliens). Les anti-androgènes peuvent être couplés aux analogues de la LH-RH, ou être utilisés seuls sous forme de comprimés. Lorsque l'on couple les anti-androgènes et les analogues de la LH-RH, on parle d'un **double blocage androgénique ou d'un blocage androgénique complet**.

## La place de la chimiothérapie et des hormonothérapies de 2<sup>ème</sup> génération



Bien que le traitement hormonal soit efficace, les cellules tumorales peuvent devenir hormonorésistantes au bout d'un moment. On parle alors de maladie cancéreuse en phase d'échappement hormonal. Le plus souvent, une ou deux modifications d'hormonothérapie sont privilégiées avant la mise en route d'une chimiothérapie en cas de cancer de la prostate résistant à la castration mais encore hormonosensible.

Quand la maladie résiste au traitement hormonal, plusieurs mesures vont être discutées.

**Lorsque le traitement doit faire appel à une chimiothérapie systémique**, le docétaxel est le traitement choisi en première ligne. En deuxième ligne de chimiothérapie, une reprise de ce médicament pourra être envisagée chez les patients ayant eu une bonne réponse initiale au docétaxel avec un intervalle libre de plusieurs mois. On peut également évoquer le traitement par cabazitaxel, un autre taxane. Le choix entre ces 2 médicaments sera orienté par la tolérance du patient au docétaxel en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie mais aussi par la rapidité de progression de la maladie sous traitement hormonal.

**Pour les autres patients**, on dispose aujourd'hui de deux modalités thérapeutiques, deux hormonothérapies de 2<sup>ème</sup> génération : l'enzalutamide (XTANDI®) et l'abiratérone (ZYTIGA®), deux inhibiteurs de la biosynthèse et de la voie de signalisation des androgènes.

La place des hormonothérapies de 2<sup>ème</sup> génération n'est pas encore bien définie. Elles peuvent intervenir en amont de la chimiothérapie ou alors en aval, en cas d'échec de celle-ci. Les choix thérapeutiques impliquent plusieurs facteurs tels que l'âge du patient, son état général global et la présence de pathologies concomitantes.



Mécanismes d'action de l'enzalutamide, hormonothérapie de 2<sup>ème</sup> génération.

### Prise en charge globale du patient

En parallèle des traitements spécifiques à la prise en charge du cancer de la prostate, des soins de support pourront être associés tout au long de la maladie afin d'améliorer la **qualité de vie du patient**.

C'est le cas notamment pour le traitement des métastases osseuses par des médicaments anti-ostéolytiques ou bien des traitements prescrits contre la douleur, les troubles obstructifs urinaires ou les troubles sexuels.

**Même au stade métastatique, le cancer de la prostate reste une maladie que l'on peut traiter efficacement** au prix d'une surveillance attentive, et de modifications thérapeutiques régulières et successives, permettant longtemps un bon contrôle du processus de multiplication cellulaire.

**C'est aussi grâce à la recherche clinique**, qui a permis le développement des thérapies actuelles, que nous pourrons élaborer et valider les thérapies et les stratégies thérapeutiques de demain afin de permettre aux patients et aux soignants de lutter encore plus efficacement contre cette redoutable maladie.