

Cancers de la prostate à hauts risques

Dr N. Mottet



Malade à haut risque ?

Définitions multiples: D'Amico, CAPRA, nomogrammes, ...

Classification originale

D'Amico JAMA 1998

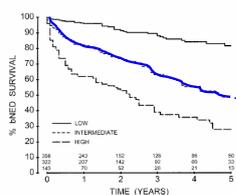
Risque	Critères	5 years survival
Bas	T1c - T2a ET PSA ≤ 10 ng/ml ET Gleason < 7	90%
Intermédiaire	T2b OU PSA: 10 - 20 OU Gleason = 7	70%
Élevé	T2c OU PSA > 20 OU Gleason > 7	35%

% biopsies positives. *D'Amico JCO 2000*

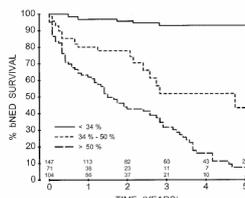
Si risque intermédiaire / élevé: < 30% biopsies positives: reclassification inférieur
Si > 50% biopsies positives: reclassification supérieur.

Classification revue

D'Amico JCO 2000



Prostatectomie radicale,
Classification standard (3 groupes)
N = 823



Groupe intermédiaire
Classification Modifiée
N = 322

Quel outil prédictif utiliser ?

Revue générale systématique *Lughezzani Eur Urol 2010*

Comparison formelle Kattan / d'Amico / CAPRA (Capsure)

3 "bonnes" prédictions *(Cooperberg J Urol 2005)*

Risque variables selon méthode choisie *(Yossefovitch J Urol 2007)*

RAPPEL: survie sans progression ...

pas de liaison directe à OS ou CSS *(Colette Eur J Cancer 2006 - Thompson JAMA 2006)*

Survie spécifique (10 ans) post récidive: 90% - 95% (délai chirurgie - récidive)
(Boorjian Eur Urol 2011)

Hormono-radiothérapie Données cliniques

C'est un traitement standard des

Risque intermédiaire: Boston

Haut risque: RTOG 8531
RTOG 8610
EORTC 22863

Durée hormonothérapie: RTOG 9202
EORTC 22961

HT et radiothérapie: localement avancé

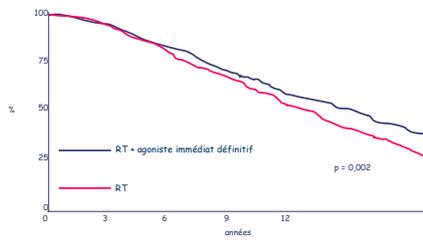
	RTOG 85-31	RTOG 86-10	EORTC 22863
N =	977	471	415
Durée HT	progression	4 mois	3 ans
Introduction	Fin de la RX	2 mois avant	Premier jour RX
Patients	N = 977 T3 et/ou N+	N = 456 T2 - 4 (> 5x5 cm) tout N	N = 415 T1-T2 grade 3* ou T3-T4 NO (N1)
Suivi	7,6 ans	12 ans (médian)	10 ans

* Equivalent Gleason > 7

RTOG 85-31

Survie globale

ADT définitive
Pilepich JIROBP 2005

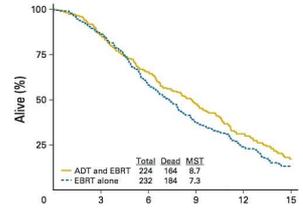
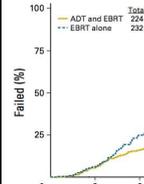


RTOG 86-10

ADT: 4 mois

Survie globale (10 ans)

p = 0.12

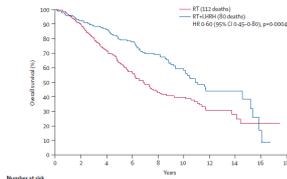


Mortalité spécifique (10 ans)
p = 0.01

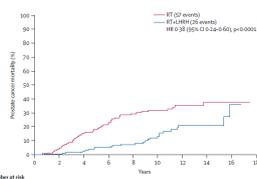
EORTC 22863

ADT: 3 ans

Bolla Lancet Oncology 2010



Survie globale



Mortalité spécifique

HT et radiothérapie : localement avancé

Avantage HT	RTOG 85-31	RTOG 86-10	EORTC 22863
Contrôle local	OUI	NON	OUI
Survie sans M	OUI	OUI	OUI
Survie sans récurrence	OUI	OUI	OUI
Survie spécifique	OUI	OUI	OUI
Survie globale	OUI	NON	OUI

Durée optimale hormonothérapie ?

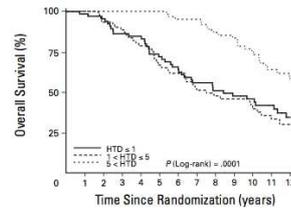
Suggestion: ré-analyse RTOG 85-31

Essais spécifiques: RTOG 92-02
EORTC 22961

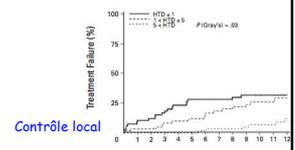
RTOG 85-31

Ré-analyse fonction durée hormonothérapie

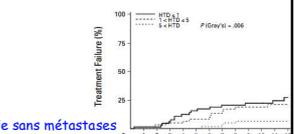
Sauhari JCO 2009



Survie globale



Contrôle local



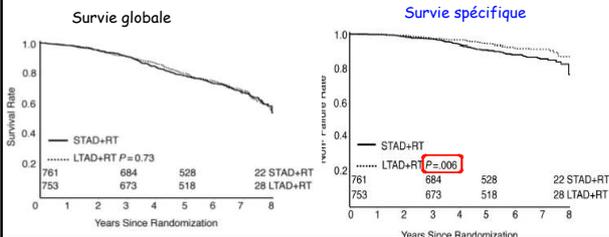
Survie sans métastases

RTOG 92-02

Hanks J Clin Oncol 2003

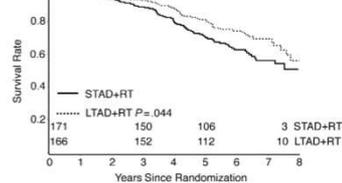
LHRH: 2 mois avant et pendant / idem + 2 ans

T2c-T4, NO (13% pN0) PSA < 150 (67% PSA < 30 ng/ml, 75% Gleason < 8)



RTOG 92-02

Hanks J Clin Oncol 2003



ASTRO 2006.
Suivi médian 10 ans.
ADT longue meilleure pour survie sans récidive sans métas spécifique.

Pas pour survie globale (p = 0,73)

Survie globale
Sous groupe Gleason > 7

EORTC 22961

Bello NEJM 2009 N = 970

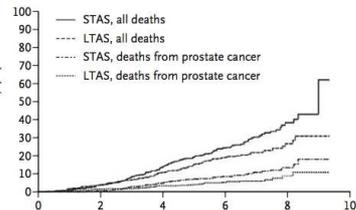
ADT concomitant: 6 mois MAB / 6 mois MAB+2,5 ans analogues

T1-4, NO-2 (ou pN), M0. PSA médian: 18,4

Essai de non infériorité

A 5 ans:
Mortalité spécifique: 4,7% / 3,2%
HR: 1,71 P = 0,002

Mortalité globale: 15,2% / 19%
HR: 1,42



Point important

Radiothérapie "old fashion"

Doses 70 Gy

Impact ADT avec doses supérieures ???

Suggéré (rétrospectif) [Blas ASTRO 2010] 77Gy rétrospectif
Hormonothérapie: meilleure survie spécifique et sans métastases

Réponses ... GETUG 14:

T2a-T3b ou PSA ≥ 10 ng/ml ou T1b et Gleason ≥ 7 - PSA < 30 - NO (ou pN-), M0, 80 Gy ± 4 mois ADT

Association radio-hormonothérapie

Association hormono-radiothérapie: traitement de référence des formes localement avancées

Durée de l'hormonothérapie: 2 ou 3 ans si groupe défavorable

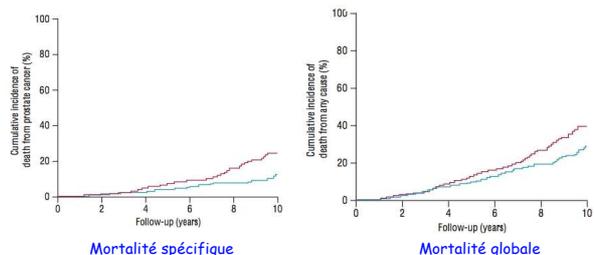
Et hormonothérapie seule ??? (ou la radiothérapie est elle utile ?)

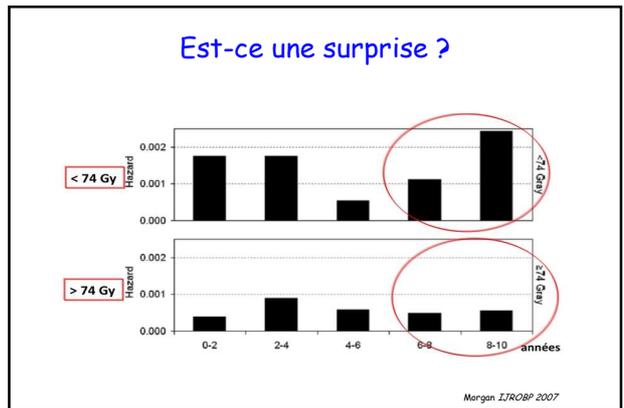
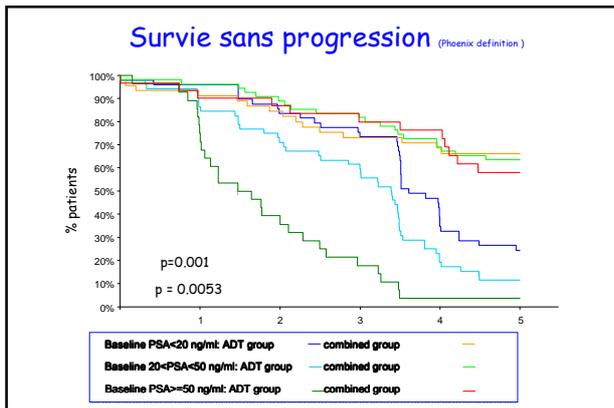
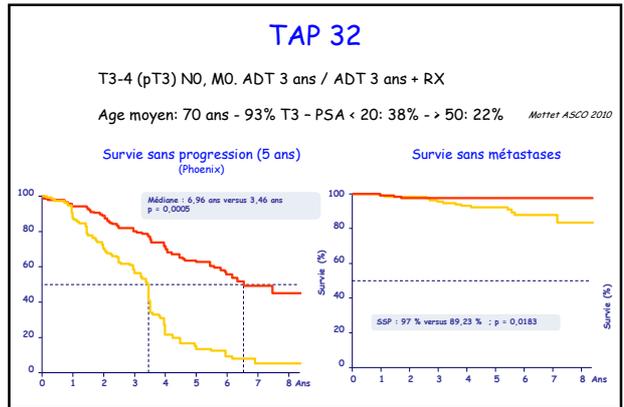
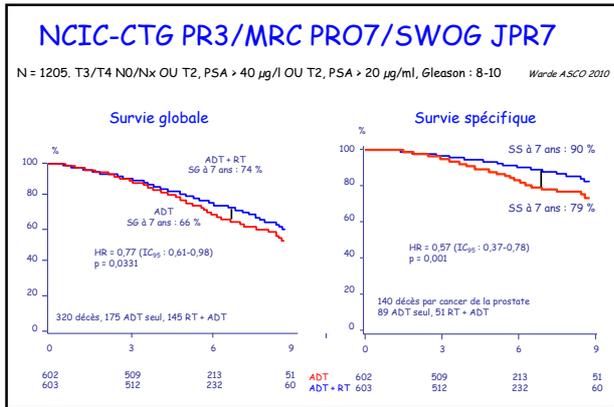
SPCG-7/SFUO-3

Widmark Lancet 2009

N = 875 (T1b-T3, Grade 2-3). NO pN0 si PSA > 11 ng/ml) (28%: PSA < 10 ng/ml - 58%: < 20 ng/ml)

MAB 3 mois puis Flutamide seul jusqu'à progression - Suivi moyen: 7 ans





Finalemment

Importance contrôle local

Traitement combiné: local et systémique
 Radiothérapie: TTT local.
 ADT: important si prolongé.
 Effet local: additif (comme si dose RX augmentée) ...

(Effet systémique: indépendant traitement local)

La chirurgie est un traitement local
 mais pas d'essai randomisé aujourd'hui ...

Recommandations (evidence based)

EAU 2010: option chez des patients sélectionnés (cT3b-4 N0, voire N1) ...
 LE: III
 Dans le contexte d'un traitement multimodal.

NCCN 3.2011
 LE au moins IIa

Résultats actuels chirurgie

Haut risque sur Gleason biopsique (Van Poppel Eur Urol 2008)
Existence de down-gradin (8 qui devient 7 sur la pièce). Jusqu'à 40 %

CHIRURGIE SEULE

Survie sans récidives biologiques
(Van Poppel Eur Urol 2008)

Facteurs associés (Kurwitz Urology 2006)
PSA: 10 ng/ml et Nbre biopsies +

Survie sans récidive (5 ans) Si $\leq 50\%$ ET PSA < 10 : 67%
Sinon: 23%

PR seule	5 ans	10 ans	
Donohue	51%	39%	
Gleason ≥ 8	Bastian	40%	27% (Hopkins)
		32%	28% (SEARCH)
T3	Van Poppel	60%	

Chirurgie si haut risque

Survie à 10 ans

	N =	Survie sans M+	CSS	OS
Boorjian <i>J Urol</i> 2008	1513	89%	95%	
Zwergel <i>AUA</i> 2006	250		83%	70%
Loeb <i>Urology</i> 2007	288		88%	74%
Stephenson <i>J Clin Oncol</i> 2009	1962		92%	
Gerber <i>Eur Urol</i> 1997	242	32%	75%	

Majorité des patients traités multimodal: ADT / RX / les 2

Chirurgie . . . que si étendue

Curage étendu impératif

Meilleure stadification . . . Décisions ultérieures plus simples (adjuvant)
Nombre total ganglion prélevé: impact possible survie spécifique *Joslyn Urology 2006*

	pN+ Table de Partin	pN+ observé Curage étendu
PSA < 10 ng/ml		
Gleason 5 - 7	2 - 8%	10%
Gleason 8 - 10	8%	57%
PSA 10 - 20ng/ml		
Gleason 5 - 7	12%	29%
Gleason 8 - 10	27%	80%
PSA > 20 ng/ml		
Gleason 5 - 7	27%	39%
Gleason 8 - 10	34%	55%

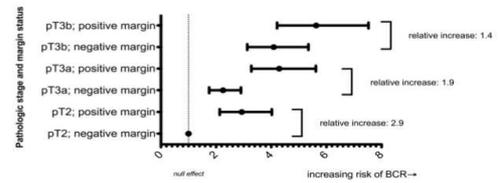
Heidenreich Eur-Urol 2007

Chirurgie . . . que si étendue

Importance des marges: être RO

Marges, Gleason > 7, pN: facteurs prédictifs indépendants RFS *[Karakiewicz Urology 2005]*

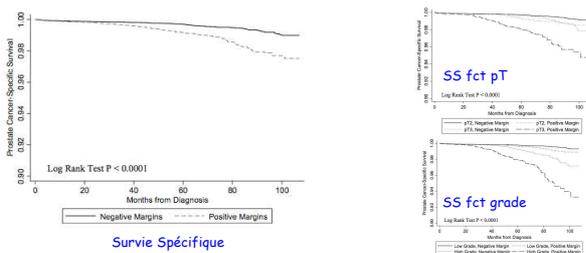
Marges et pT: seuls facteurs indépendants de RFS *[Budaus J Urol 2010]*



Marges: et survie spécifique

Wright J Urol 2011

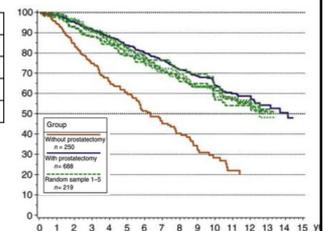
SEER. 65 633 PR. Suivi médian: 50 mois.



pN+: la PR a toujours un rôle

Engel Eur Urol 2010

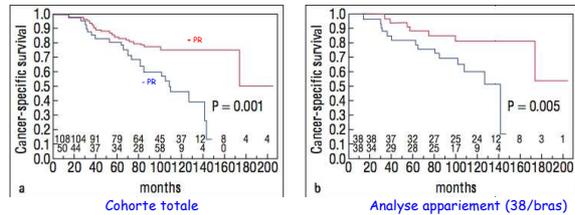
	PR arrêtée	PR effectuée
N =	250	688
T3	44.7%	47.7%
N+ 2-3	44%	32%
N+ ≥ 4	28%	17.2%



Multivarié (ajustement age, pT, G, pN)
OS: HR: 2,04 si PR arrêtée

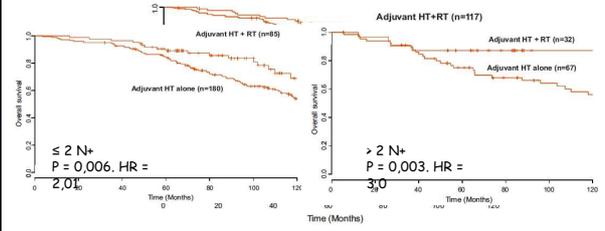
pN+: arrêt de la prostatectomie ?

N = 158 pN+ Steuber BJU Int 2011
 50: arrêt geste / 108: PR effectuée
 ADT adjuvant: 92% / rattrapage: 8%



Traitement maximaliste ?

N = 703 pN+ Suivi médian: 95 mois Briganti Eur Urol 2011
 Appariement: 364 (265 ≤ 2N+ - 99 > 2N+)
 Si RX: 64 Gy (pelvis [50,4 Gy] + prostate)
 ADT: 44% castration - 56% analogues durée moyenne 37 mois



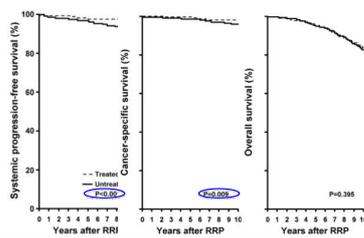
ADT adjuvante

N = 6401 pN0 (1990-1999) (Siddiqui, J Urol 2008)
 Traitement hormonal: adjuvant / si récive biologique / si récive M+
 Suivi médian: 10 ans

pT3-4: 55%
 Gleason ≥ 8: 10%
 R1: 83%

Impact survie impact (adjuvant)
 sans métastases
 Spécifique

PAS sur la survie globale

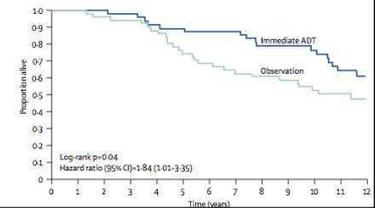


ADT adjuvante (pN+)

pN+ : ADT prolonge PFS / OS (LE: Ib)

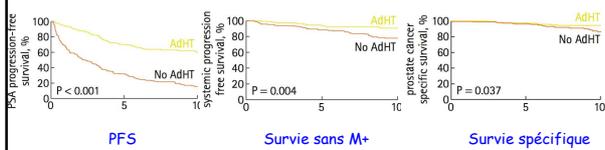
N = 97, pN+, PSA: 19.2 ng/ml (1988 - 1993) (Messing, Lancet Oncology 2006)
 60 % pT3b, 20 % PSA > 0.1 ng/ml post-opératoire
 Suivi médian: 11.9 ans

Bénéfice OS: HR = 1.84
 Bénéfice CSS: HR = 4.09



pT3b pN0 et ADT adjuvant

Siddiqui, BJU Int 2011
 pT3b: N = 191 (ADT adjuvant). Appariés avec patients sans ADT.
 Suivi médian: 10 ans



Overall survival: 75% / 69%. p = 0.12

Chirurgie pour très haut risque

Morbidité - résultats fonctionnels (Gontero Eur Urol 2007)

Même opérateur
 51 cT3, NO-1 / 152 cT1-2

	cT1-2	≥ cT3 cN0-1
N =	152	51
transfusion	29%	47%
Soins intensifs	0%	6%
Durée hpspit.	7 d	9 d
Lymphocele	3%	12%
Plaie urétérale	0	6%
Sténose col	18.5%	27%
Contenance totale 1 an	78%	80%
Incontinence sévère 1 an	10%	16%

Autre série (Ward BJU Int 2005) Pas de vraie différence cT3 / cT1-2

Chirurgie: une vraie option ?

Situations les plus avancées: **CT4**. (Johnstone Cancer 2006)
Base SEER N = 1093.

	N =	OS (5 ans)
PR	72	72.6
RX seule	81	61.8
ADT seule	395	41.5
RX + ADT	257	71.1
Surveillance	278	39.8

Positive Regional Lymph Node Extension (n = 77)		
Treatment Type	HR	95% CI
RP (alone or in combination)	1.0	Référence
RT alone	18.85*	1.55-228.67*
HT alone	14.53*	1.73-121.93*
RT and HT	7.37*	0.76-71.66*
NT	14.56*	1.14-186.43*

Comparaison: survie spécifique

Survie spécifique après PR (N=2,690) ou RX + ADT (6 mois) (N=550) (Tsai Cancer 2006)

Risque intermédiaire / haut

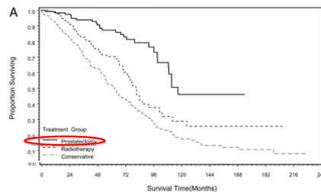
Suivi moyen: 4.5 ans (RP) - 4.2 ans (RX + ADT)

	Risque intermédiaire		Haut risque	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Traitement initial	1.2 [0.3 - 4.3]	0.78	1.2 [0.5 - 2.8]	0.62

Comparaison: survie globale (hauts risques)

1980 - 1997: 453 avec Gleason ≥ 8 . (Tewari J Urol 2007)

	PR	RT
N =	119	137
Suivi moyen (mois)	68.4	53
% + ADT	18.5	19
Charlson moyen	1.23	1.8



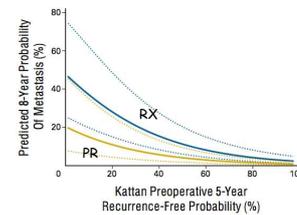
(+ 197: surveillance active)

RR (décès spécifique) multivarié [PR / RT]: 0.51 (p = 0.053)

Comparaison: survie sans métastases

N = 2380 traités RT / RX [81 Gy]. Zelefsky J Clin Oncol 2010

Suivi médian 5 ans. Rattrapage: Rx ou ADT



+ score élevé (Kattan) plus la chirurgie est supérieure à la RX

CONCLUSION

Contrôle local: rôle majeur

TTT multimodal: un standard utilisant l'hormonothérapie

En 2011: bithérapie: Bénéfice démontré avec la radiothérapie
Bénéfice suggéré avec la chirurgie

En 2012: inclusion dans le GETUG 20

En 2020: 2 standards ? (Qualité de vie ?)