

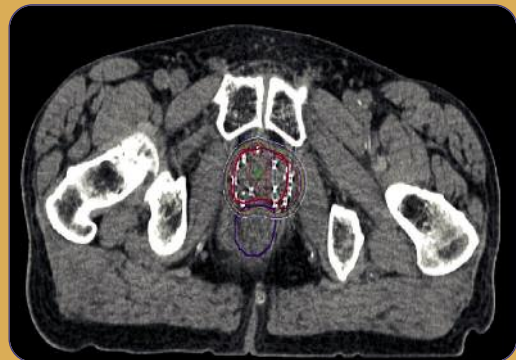
# Réflexions

en Médecine Oncologique

**32**  
Tome 6  
septembre  
2009

## Dossier

### Qualité de vie et cancer de prostate localisé



Coordination scientifique :  
**Mario Di Palma**

- ◆ **Imagerie et cancer**  
Acte expliqué au patient.  
La scintigraphie osseuse
- ◆ **Psycho-onco**  
Les antidépresseurs en cancérologie
- ◆ **Savoir prescrire**  
Savoir prescrire le taxotère dans le  
traitement du cancer de la prostate
- ◆ **Congrès**  
Actualités en Soins de Support  
MASCC, Rome, 25 - 27 juin 2009

ISSN : 1767-655X

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

## RÉDACTEURS EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris  
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris  
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris  
Daniel BRASNU, HEGP, Paris  
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris  
Jean-Yves BLAY, Lyon  
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse  
Charles CHAPRON, Cochin, Paris  
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris  
Bernard CORTET, Lille  
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris  
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris  
Daniel DUSSER, Cochin, Paris  
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris  
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris  
Martin HOUSSET, HEGP, Paris  
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris  
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris  
Jerzy KLJANIENKO, Institut Curie, Paris  
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris  
Paul LEGMANN, Cochin, Paris  
Jean-François MEDER, St Anne, Paris  
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris  
Françoise MORNEX, Lyon  
Luc MOUTHON, Cochin, Paris  
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris  
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux  
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil  
Eric PUJADE-LAURRAINE, Hôtel Dieu, Paris  
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne  
Christian ROUX, Cochin, Paris  
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif  
Daniel SERIN, Avignon  
Eric SOLARY, Dijon  
Jean TREDANIEL, St Louis, Paris  
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

## COMITÉ DE LECTURE

Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, Paris  
Hervé CURE, Reims  
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Hôpital Cochin, Paris  
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris  
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris  
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat de rédaction : Yaelle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Véronique GUILLOT  
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)  
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255  
Dépôt légal : 3<sup>ème</sup> trimestre 2009

Adhérent au CESSIM

Les articles de "Réflexions en Médecine Oncologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

## SOMMAIRE

192 Editio ————— Mario Di Palma

### DOSSIER

#### QUALITÉ DE VIE ET CANCER DE PROSTATE LOCALISÉ

194 Qualité de vie après radiothérapie externe  
du cancer de prostate ————— Christophe Hennequin

197 Qualité de vie et curiethérapie des cancers  
de la prostate ——— Renaud de Crevoisier, Danièle Williaume, Sébastien Vincendeau

203 Qualité de vie et chirurgie du cancer de la prostate localisé ——— Stéphane Droupy

#### IMAGERIE ET CANCER

209 Acte expliqué au patient. La scintigraphie osseuse ————— Eric Zerbib

#### CLASSIFICATION DES CANCERS

212 La nouvelle classification TNM (7ème édition)  
du cancer bronchique ————— Laurent Zelek

#### PSYCHO-ONCO

214 Les antidépresseurs en cancérologie ————— Pascal Rouby

#### SAVOIR PRESCRIRE

219 Savoir prescrire le Taxotère® dans le traitement  
du cancer de la prostate ————— Marine Gross-Goupil

#### THÉRAPEUTIQUE

221 Dose-intensité et dose-densité du témozolomide. Bases rationnelles  
et expériences cliniques ——— FC. Bidard, Ch. Dreyer, S. Faivre et E. Raymond

#### ASCO GU 2009

225 Docétaxel dans le cancer de prostate hormono-résistant :  
Les promesses de nouvelles associations ————— Nathalie Garnier-Viougat

#### CONGRÈS

230 Actualités en Soins de Support  
MASCC, Rome, 25 - 27 juin 2009 ————— Mario Di Palma

#### 211 ABONNEMENT

## COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris  
Bertrand BILLEMONT, Cochin, Paris  
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif  
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif  
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris  
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris  
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif  
Julien DOMONT, IGR, Villejuif  
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris  
Pierre KHALIFA, Paris

Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris  
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris  
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif  
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif  
Florence RABILLON, Cochin, Paris  
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris  
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif  
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny  
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

MARIO DI PALMA

*Institut Gustave Roussy, Villejuif*

Le cancer de la prostate est probablement un des cancers qui a le plus bénéficié des progrès médicaux ces dernières années. La découverte d'un marqueur particulièrement fiable, spécifique, facile à doser, le PSA, a complètement bouleversé l'approche et la prise en charge de cette maladie. Nous sommes passés d'une situation dans laquelle le cancer de prostate était diagnostiqué sur des symptômes, souvent urinaires (dysurie, pollakiurie ...), voire liés à l'extension métastatique osseuse de la maladie, chez des patients en général au-delà de 70 ans, à une situation de dépistage de fait grâce au PSA et donc à des patients plus jeunes, la plupart du temps en parfait état général et asymptomatiques, dont la seule « anomalie » est une élévation souvent modeste du taux de PSA.

L'examen clinique, les biopsies prostatiques, l'imagerie, en particulier l'IRM prostatique, vont la plupart du temps confirmer un diagnostic de cancer localisé pour lequel 4 options thérapeutiques sont possibles.

La 1<sup>ère</sup> consiste à surveiller le patient, c'est une option lorsque le cancer est très peu étendu et le patient âgé, cette notion étant bien sûr parfaitement relative, et la surveillance (même « active ») n'étant pas toujours bien acceptée par les patients.

Si on opte pour un traitement actif, on aura alors le choix entre la chirurgie, la prostatectomie radicale par voie classique ou maintenant de plus en plus souvent par voie coelioscopique, la radiothérapie externe et la curiethérapie.

Le choix va reposer sur un certain nombre de critères : extension locale et régionale de la maladie (vers les vésicules séminales par exemple), index de Gleason, âge et état général du patient, mais en fait souvent les indications de ces 3 techniques vont se recouper et donc le choix du patient pourra et devra être pris en compte. Nous sommes là dans une situation réellement de « décision partagée », situation dans laquelle plusieurs techniques thérapeutiques sont disponibles avec, si les indications propres sont respectées, des résultats en terme de taux de guérison et de contrôle de la maladie qui seront très proches (pour ne pas dire équivalents en l'absence d'étude prospective randomisée), avec des survies prolongées se comptant en années.

Au-delà d'éléments subjectifs qui vont forcément intervenir dans ce choix (réticence particulière du patient pour telle ou telle technique que ce soit vis-à-vis d'un geste chirurgical ou du recours à une irradiation, ou au contraire la volonté d'être « débarrassé » de sa tumeur par un geste chirurgical radical), la question de la toxicité immédiate, à moyen terme et des séquelles (éventuellement définitives) de ces traitements constituent un élément majeur du processus décisionnel. Il faut rappeler en effet que depuis l'ère du PSA, les patients considérés sont, dans la grande majorité des cas, parfaitement asymptomatiques au diagnostic.

Ainsi la présentation la plus honnête possible et la plus complète possible des différentes techniques disponibles, de leurs avantages et de leurs inconvénients, est un élément essentiel de la prise en charge de ces patients, lesquels de plus en plus souvent vont aller voir les divers spécialistes concernés (chirurgiens, radiothérapeutes, spécialistes en curiethérapie) afin de se forger leur opinion.

Nous avons donc demandé à 3 éminents spécialistes de faire le point sur les données actuelles objectives concernant les conséquences sur la qualité de vie des patients de la chirurgie, de la radiothérapie et de la curiethérapie : Stéphane Droupy (Urologue au CHU de Bicêtre), Christophe Hennequin (Radiothérapeute à Paris, à l'Hôpital Saint Louis), et Renaud De Crevoisier (Radiothérapeute au Centre Anti Cancéreux de Rennes Eugène Marquis) ont accepté de se prêter à cet exercice.

# Qualité de vie après radiothérapie externe du cancer de prostate

CHRISTOPHE HENNEQUIN

Service de Cancérologie-Radiothérapie, Hôpital Saint-Louis, Paris

## résumé

L'évaluation de la qualité de vie après traitement du cancer de prostate est un sujet majeur car elle va conditionner dans bien des cas le choix du patient. En effet, les résultats carcinologiques des différents traitements étant souvent identiques, c'est sur les effets secondaires qu'ils se différencient. Globalement, après irradiation, les principaux effets secondaires sont urinaires, sexuels et digestifs. Ce sont surtout ces derniers qui peuvent altérer la qualité de vie, la rectite radique restant la complication la plus fréquente. Mais le taux de dysfonction érectile après irradiation n'est pas négligeable. Cependant, sur les échelles globales de qualité de vie, et avec un recul d'au moins deux ans, on ne note aucune différence majeure entre le score pré-traitement et celui après irradiation. Dans l'ensemble, la radiothérapie externe, réalisée dans des conditions optimales (selon un mode conformationnel ou en modulation d'intensité), n'entraîne que peu d'effets secondaires et est aisément réalisée quel que soit l'âge du patient.

## mots-clés

Cancer de prostate,  
Radiothérapie,  
Qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie après traitement du cancer de prostate revêt une importance toute particulière pour trois raisons :

- globalement, pour les stades précoces, la surveillance active, la curiethérapie, la radiothérapie externe et la chirurgie offre des résultats identiques sur le plan carcinologique. Le choix du patient pour telle ou telle approche sera fonction en partie des effets secondaires des traitements ;
- la durée de vie de ces patients après traitement est très longue, avec un taux de guérison élevé ; d'où l'importance de pouvoir mener une vie « normale » ;
- l'impact des traitements sur la survie est certain<sup>[1]</sup> mais certainement limité à une faible sous-population de l'ensemble des hommes diagnostiqués avec un cancer de prostate. Le dépistage, qui reste discuté bien que des publications récentes vont probablement le généraliser<sup>[2,3]</sup>, conduit à un taux de surtraitement indéniable. La plupart des patients s'ils n'étaient pas traités décèderaient **avec** leur cancer de prostate **mais pas de leur** cancer de prostate.

Tout traitement du cancer prostatique quel qu'il soit entraîne des effets secondaires qui peuvent avoir un retentissement important sur la vie quotidienne. La quantification est donc d'une importance cruciale pour conseiller de manière honnête le patient dans son choix thérapeutique.

Comme dans toute tumeur, l'évaluation de la qualité de vie n'est pas chose aisée et doit avoir recours à des échelles précises et validées. Les échelles de qualité de vie globale prennent en compte le fonctionnement physique, psychologique, social et spirituel. Mais elles sont imparfaites dans le cas présent car elles ne prennent pas toujours en compte les effets secondaires proprement dits (urinaires, sexuels, digestifs) qui peuvent avoir un retentissement modéré mais certain sur la qualité de vie et ne pas être détecté par les échelles globales<sup>[4,5]</sup>. Certaines échelles ont été ainsi conçues considérant directement les symptômes secondaires aux traitements du cancer prostatique<sup>[6]</sup>. Dans l'analyse de la littérature, il faut également différencier les études mono - institutionnelles qui ne sont pas toujours le reflet de la réalité quotidienne des études multicentriques ou épidémiologiques, où les données sont parfois moins précises mais donnent une idée plus exacte de l'impact des traitements dans la population générale.

Les larges études de qualité de vie sont en fait peu fréquentes : l'étude PCOS<sup>[7]</sup>, les données issues de la base de données CAPSURE<sup>[8]</sup> et quelques études prospectives multicentriques<sup>[9,10,11,12]</sup>.



## Complications urinaires

Le taux d'incontinence après radiothérapie est faible, probablement similaire à celui de la population générale<sup>[10,13]</sup>. Par contre, pendant l'irradiation, les symptômes urinaires, à type de syndrome obstructif, d'impériosités et de syndrome irritatif, ne sont pas rares. Ces symptômes s'améliorent avec le temps<sup>[11]</sup>, certaines séries décrivant même une amélioration des symptômes urinaires par rapport à l'état de base après irradiation chez certains patients<sup>[14]</sup>.

Cependant, l'irradiation ne traite pas l'adénome souvent présent conjointement avec le cancer prostatique. La taille de la prostate et le score obstructif initial sont ainsi les principaux facteurs de gêne urinaire ultérieure. Si des troubles obstructifs sévères sont présents avant l'irradiation, il importe de rediscuter une alternative chirurgicale ou sinon d'envisager une résection trans-urétrale première. Par contre, en l'absence de symptomatologie urinaire initiale, il est rare que l'irradiation déclenche des troubles majeurs.

Globalement, cependant, du fait du taux d'incontinence post-opératoire, globalement les scores de fonctionnement urinaires sont meilleurs après radiothérapie qu'après chirurgie<sup>[7, 11, 12]</sup>. De même, les syndromes irritatifs sévères se voient surtout après curiethérapie<sup>[10]</sup>.



## Complications sexuelles

La survenue d'une impuissance est fréquente après irradiation. Dans une revue de la littérature, elle survient chez 60 à 70% des patients<sup>[15]</sup>, fréquence a priori doublée par rapport à la population générale appariée<sup>[12]</sup>. Dans l'étude PCOS, 43% des patients qui se disaient actifs sexuellement avant l'irradiation deviennent impuissants secondairement<sup>[16]</sup>. La dysfonction érectile survient progressivement en 2 ou 3 ans, puis elle se stabilise ultérieurement. Les principaux facteurs pronostiques de survenue d'une dysfonction érectile sont l'âge élevé et la qualité de la fonction érectile avant traitement. D'autres facteurs ont probablement également un rôle à jouer comme l'état vasculaire ou psychologique du patient. Il avait été initialement invoqué qu'il existait une corrélation entre la survenue d'une dysfonction érectile et à la dose reçue par le bulbe pénién, mais ceci n'a pas été confirmé<sup>[17]</sup>. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 semblent efficaces<sup>[18]</sup>.

Les études ayant essayé de comparer les résultats de la chirurgie et de la radiothérapie externe sont contradictoires mais semblent montrer un léger avantage pour l'irradiation [Potosky, 2004 #793; Madalinska, 2001 #795];<sup>[11]</sup>. Ainsi dans l'étude PCOS, chez 1187 survivants de plus de 5 ans, une dysfonction érectile est retrouvée chez 79.3% des patients

Domaine	Prostatectomie totale	Radiothérapie externe	Curiethérapie
Sexualité	++	+	+
Incontinence	++	-	-
Dysurie/ syndrome irritatif	-	+	++
Troubles digestifs	-	+	-

Tableau 1 :

Toxicité comparée des différents traitements du cancer prostatique (d'après [6])

après chirurgie et chez 63.5% après radiothérapie<sup>[7]</sup>. Cependant, la préservation des bandelettes neuro-vasculaires améliore ces résultats<sup>[11]</sup>. Il est par ailleurs intéressant de noter que le taux d'impuissance est plus élevé chez les patients ayant un cancer de prostate simplement surveillé (40%) par rapport à la population générale appariée selon l'âge (18%)<sup>[12]</sup>.

La curiethérapie pourrait être la technique qui préserve le mieux la sexualité<sup>[19É, 20]</sup>. Cependant, les données comparatives ne sont pas d'excellente qualité et justifient la poursuite des études prospectives.



## Complications digestives

Les complications digestives sont fréquemment rapportées après irradiation. Dans une étude prospective, la fréquence des troubles intestinaux passe de 7% avant irradiation à 14% à 6 mois puis revient à 9% à 24 mois<sup>[16]</sup>. Classiquement, on note des douleurs abdominales, des diarrhées ou divers troubles digestifs ; ces symptômes sont plus fréquents en cas d'irradiation ganglionnaire et sont actuellement, après irradiation conformationnelle, plus rares et moins intenses. Globalement, 5% des patients déclarent être gênés par des troubles digestifs<sup>[11]</sup>.

La rectite radique reste cependant la complication la plus fréquente de l'irradiation. L'incidence des rectites radiques est en fait relativement faible. Dans l'étude française d'escalade de dose, il n'a pas été observé de rectite de grade 3 (nécessitant transfusions ou laser hémostatique) ; le taux de rectite de grade 2 (nécessitant un traitement médical, le plus souvent à base de corticoïdes locaux) est de 9% pour les paliers 66-70 Gy et de 18% pour les paliers 74-80 Gy<sup>[21]</sup>.

Le traitement préventif est fondamental, reposant sur une analyse précise des histogrammes dose-volume<sup>[22]</sup>. L'utilisation de la radiothérapie en modulation d'intensité réduirait l'incidence des rectites radiques<sup>[23]</sup>.

Les scores de fonction digestive sont toujours moins bons après irradiation qu'après les autres méthodes thérapeutiques ou en comparaison avec la population générale<sup>[12]</sup>.



## Qualité de vie globale après irradiation

L'impact des traitements sur la vitalité ou le statut psychologique est mal évalué. L'utilisation de plus en plus fréquente de l'hormonothérapie en association avec l'irradiation a un impact majeur sur ces symptômes et rend difficile leur appréciation dans de larges séries.

Dans l'ensemble, les échelles de qualité de vie ne mettent pas en évidence de dégradation dans la vie quotidienne des patients après traitement<sup>[24]</sup>. La satisfaction des patients pour le traitement reçu est élevée (plus de 90%) et la plupart choisiraient le même traitement que celui qu'ils ont eu et ceci quelque soit ce traitement<sup>[25]</sup>.

En comparaison avec la population générale, les patients présentent plus de symptômes urinaires, digestifs ou sexuels mais pas de différence sur les échelles globales de qualité de vie<sup>[26]</sup>. Dans une étude randomisée comparant surveillance et radiothérapie externe, et comportant un groupe contrôle de sujets non malades, seul le domaine de la vie sociale de l'échelle EORTC QLQ-C30 est perturbé de manière significative après irradiation : ceci est dû à l'ensemble des troubles urinaires ou digestifs secondaires au traitement et nécessitant une adaptation des relations sociales.

Il est assez surprenant que malgré la fréquence des symptômes observés après traitement les échelles globales de qualité de vie ne mettent que rarement en évidence de différence majeure.

Ceci est expliqué en partie par le caractère mineur de ces symptômes qui n'ont donc qu'un faible retentissement sur la qualité de vie, mais aussi par les comportements d'adaptation des patients. Pour remédier à cela, l'EORTC a développé un module spécifique pour le cancer de prostate (EORTC QLQPR25)<sup>[27]</sup>.



## Conclusion

La radiothérapie externe apparaît donc comme un traitement efficace et somme toute peu toxique du cancer de prostate. Il y a peu en fait de données comparatives de bonne qualité permettant de comparer les différentes approches thérapeutiques<sup>[28]</sup>. Tous les traitements ont des effets secondaires (essentiellement urinaires, sexuels et digestifs) qui surviennent rapidement. La consultation d'annonce nécessite une information précise et complète du patient et une présentation équilibrée et compréhensible des options thérapeutiques. Un seul entretien ne suffit d'ailleurs pas toujours, et il est préférable que le patient recueille plusieurs avis avant de se décider. Le cancer de prostate est rarement une urgence ; et dans les stades précoces, le patient a tout le temps de se faire une idée précise des effets secondaires ultérieurs des traitements. ■

Conflits d'intérêts : pas de conflits d'intérêts sur le sujet  
Références en page 202

# Qualité de vie et curiethérapie des cancers de la prostate

## résumé

La curiethérapie est indiquée pour les cancers de la prostate de bon pronostic (stade < T2a et score de Gleason < 6 et PSA < 10 ng/ml). Elle a une efficacité identique à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie externe, avec un risque de récurrence biologique à 10 ans de 10 à 20%. Du fait de l'équivalence d'efficacité de ces traitements et de l'alternative de surveillance active pour les tumeurs les moins agressives, la toxicité et la qualité de vie post-thérapeutique sont des critères décisionnels majeurs en faveur d'un traitement particulier. Les effets secondaires de la curiethérapie sont essentiellement urinaires, de type irritatif et obstructif. La majorité des troubles disparaissent au bout de 12 mois, spontanément ou avec un traitement symptomatique. Environ 30 % à 40 % des patients après curiethérapie présentent des troubles de l'érection, répondant le plus souvent aux traitements médicamenteux oraux. La toxicité rectale est faible. Les facteurs de risque de ces différentes toxicités sont identifiés. L'impuissance et l'incontinence urinaire sont plus fréquentes en cas de prostatectomie radicale. La rectite est plus fréquente après irradiation externe. Les questionnaires d'évaluation de la qualité de vie montrent une faible dégradation de la qualité de vie à distance des traitements, quelle que soit la nature du traitement local et comparativement à une population « contrôle » non traitée. L'information au patient concernant les alternatives thérapeutiques et leurs effets secondaires est primordiale.

## mots-clés

Curiethérapie,  
Cancer,  
Prostate,  
Qualité de vie

RENAUD DE CREVOISIER <sup>(1)</sup>, DANIELLE WILLIAUME <sup>(1)</sup>,  
SÉBASTIEN VINCEDEAU <sup>(2)</sup>

1 : Département de Radiothérapie, Centre Eugène Marquis, Rennes

2 : Service d'urologie, CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou, Rennes



## Contexte global de la curiethérapie de prostate, description de la technique, indications et résultats carcinologiques

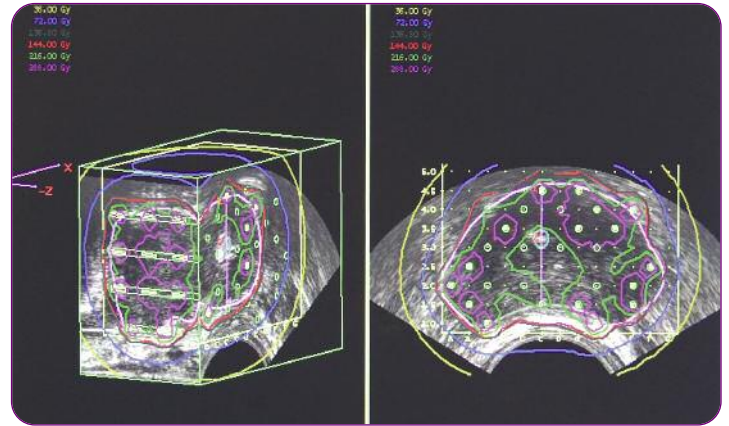
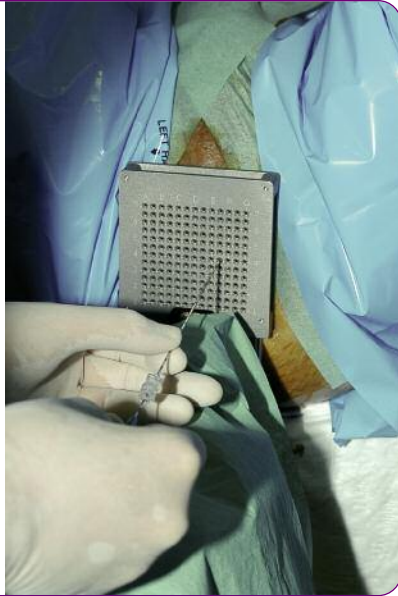
Le cancer de la prostate atteint 50 000 hommes par an en France. Il est le cancer le plus fréquent chez l'homme (25% des nouveaux cas de cancers masculins). La grande majorité de ces cancers sont localisés, de stades précoces, le plus souvent asymptomatiques et découverts par dosage du PSA. La première question qui se pose dans la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer de la prostate diagnostiqué à un stade précoce est celle de l'indication d'un traitement local à visée curative ou bien d'une surveillance active. En effet, ces cancers peuvent ne jamais évoluer et rester sans expression clinique du vivant du patient. La surveillance active a dans ce contexte deux objectifs : proposer un traitement curatif pour les cancers localisés à faible risque initial mais enclins à progresser et ne pas exposer les patients aux effets secondaires de traitements inutiles en cas de cancers non susceptibles de progresser. En pratique, elle consiste à effectuer très régulièrement des touchers rectaux, des dosages du PSA sérique et des biopsies prostatiques. Selon les recommandations récentes de l'Association Française d'Urologie<sup>(1)</sup>, la surveillance active peut être proposée en alternative aux traitements à visée curatrice pour les cancers de prostate de bon pronostic (stade < T2a et score de Gleason < 6 et PSA < 10 ng/ml) et de volume tumoral faible (< 3 biopsies positives et < 50% de tumeur sur chaque biopsie envahie).

Il existe plusieurs alternatives thérapeutiques pour les cancers prostatiques de bon pronostic, chez les patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans. Les traitements de référence sont classiquement la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe, la curiethérapie et dans une moindre mesure (patient > 70 ans) les ultrasons de haute fréquence (HIFU).

### Que retenir

Les cancers prostatiques de bon pronostic chez les patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans peuvent se traiter, avec une efficacité équivalente, par prostatectomie radicale, radiothérapie externe ou curiethérapie.

**Figure 1 :** Alors que le patient est en position gynécologique et sous anesthésie générale, les grains d'iode 125 sont positionnés dans la prostate à l'aide d'aiguilles par voie périnéale et par guidage échographique.



**Figure 2 :** La visualisation de la distribution de dose peropératoire sur images échographiques permet de valider la disposition des grains radioactifs intraprostatiques, de façon à limiter la toxicité de la curiethérapie.

La curiethérapie exclusive consiste à implanter des grains radioactifs d'iode 125, sous anesthésie générale ou péridurale, de façon définitive, par voie périnéale et sous contrôle échographique. Les grains sont placés dans la prostate à l'aide d'aiguilles, guidées par un cadre rigide (Figure 1). La dose prescrite à la prostate est classiquement de 144 Gy. Cette dose, très élevée comparativement à la radiothérapie externe, est délivrée en plusieurs mois (demi-vie de l'iode 125 = 60 jours). La faible énergie des photons de l'iode 125 (27 à 35 KeV) permet par ailleurs de limiter très fortement la dose en dehors de la prostate. Les structures anatomiques à risque de toxicité sont l'urètre, la paroi rectale antérieure, les bandelettes vasculo-nerveuses et le bulbe. Les implantations doivent respecter des contraintes dosimétriques strictes de façon à irradier correctement le cancer prostatique, tout en limitant les toxicités urinaires et rectales (Figures 2 et 3).

Un antécédent de résection transurétrale large, un volume prostatique supérieur à 50-60 cm<sup>3</sup>, l'existence d'une hypertrophie du lobe médian et/ou de symptômes obstructifs constituent des contre-indications relatives à la curiethérapie. Aucun essai randomisé n'a comparé la curiethérapie à la chirurgie ou à la radiothérapie externe. L'analyse de la littérature montre l'obtention d'un taux de survie sans rechute biochimique de 80 à 90 % à dix ans pour des patients traités par curiethérapie pour un cancer de pronostic favorable (PSA ≤ 10, stade < T2a, score de Gleason ≤ 6). Ces bons résultats sont comparables à ceux obtenus dans les séries les plus récentes par chirurgie ou radiothérapie externe.



**Figure 3 :** Le scanner réalisé un mois après l'implantation permet de calculer une distribution de dose correspondant à l'implantation. Il objective de ce fait la qualité de l'implantation.

### Points clés

Du fait de l'équivalence d'efficacité de ces différents traitements locaux avec plus de 15 ans de recul, la toxicité des traitements et la qualité de vie post thérapeutique apparaissent comme étant des éléments décisionnels majeurs en faveur d'un traitement plutôt que d'un autre.

## Toxicité urinaire

La toxicité de la curiethérapie est principalement urinaire (urétrite) et transitoire. Elle est maximale 4 à 8 semaines après la curiethérapie et persiste le plus souvent pendant 6 à 12 mois, voire jusqu'à 24 mois après la curiethérapie. Les patients présentent des troubles irritatifs avec pollakiurie diurne et nocturne, brûlures mictionnelles et impériosités. La moitié des patients ont des symptômes de rétention avec un doublement du score IPSS initial (International Prostate Symptom Score). A deux mois, les taux de toxicités de grade 1, 2 et 3 sont de l'ordre de 40%, 40% et 10%, respectivement. Dans une série récente ayant inclus 712 patients traités par curiethérapie avec un suivi médian de 57 mois, le délai médian de normalisation du score IPSS était de 12,6 mois<sup>(2)</sup>. A 5 ans, les probabilités de toxicité urinaire (selon l'échelle du RTOG) de grade 0, 1, 2, 3 et 4 étaient respectivement de 32%, 36%, 24%, 6% et 0,1%. Un traitement par alpha-bloquant pendant 2 mois après l'implantation est souvent proposé de principe. En cas de dysurie plus importante, un traitement par AINS est associé. Cinq à 20% des patients n'ont aucune symptomatologie fonctionnelle urinaire. Le risque de rétention urinaire est le plus souvent inférieur à 10%, survenant soit dans les jours qui suivent l'implantation en rapport avec l'œdème ou l'hématome prostatique (rétention très transitoire), soit 1 mois après l'implantation en rapport avec une urétrite (rétention plus

prolongée). Le risque d'incontinence est inférieur à 1%. Ce risque augmente si une résection transurétrale (RTU) est effectuée dans les suites de la curiethérapie. En cas d'indication de RTU pour rétention chronique réfractaire, un délai minimal d'un an est donc recommandé entre la curiethérapie et la RTU. Cette résection doit être prudente, notamment au niveau de l'apex prostatique et en préservant le col vésical. Les facteurs de risque de toxicité urinaire sont présentés dans le **Tableau 1**.

### Que retenir

La toxicité de la curiethérapie est principalement urinaire (troubles irritatifs et obstructifs) et transitoire (pendant 6 à 12 mois).

## Toxicité rectale

Les rectites sont faibles en fréquence et en intensité (grade 2 et 3 < 10%). Elles sont fonction de différents facteurs de risque (**Tableau 1**). Des lavements anti-inflammatoires ou corticoïdes sont rarement indiqués. Des rectorragies peuvent survenir, liées à la présence de télangiectasies au niveau de la paroi rectale antérieure. Le risque est augmenté en cas de traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant associé. Une incontinence anale peut être observée très transitoirement après l'implantation. Des fistules rectales ont été décrites très exceptionnellement (<0,5%), principalement en cas d'association de la curiethérapie avec la radiothérapie externe ou après biopsies de la paroi rectale antérieure.

## Troubles sexuels

### Points clés

Le risque de trouble de l'érection est classiquement plus faible après curiethérapie qu'après prostatectomie radicale ou radiothérapie externe, justifiant ce choix thérapeutique pour de nombreux patients.

Le risque de dysfonctionnement érectile après curiethérapie varie de 25 à 50 % à 5 ans suivant les séries, du fait des différentes définitions de la dysfonction érectile utilisées, des échelles de mesure utilisées, de la manière dont les données ont été recueillies et du suivi. Ce risque augmente avec le temps et dépend de différents facteurs (**Tableau**). Le dysfonc-

Toxicités	Facteurs de risque
Urinaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- score IPSS initial élevé (&gt; 10)</li> <li>- Utilisation tardive des alphabloquants</li> <li>- Zone de transition volumineuse et volume prostatique élevé</li> <li>- Nombre élevé de sources et nombre d'aiguilles élevé</li> <li>- Dose délivrée à 90% du volume prostatique (D90) élevée</li> <li>- Dose d'irradiation élevée à l'urètre prostatique (dose dans 5 cc, V150, hauteur d'urètre)</li> <li>- Implantation imprécise de grains radioactifs à l'apex</li> <li>- Association à une radiothérapie externe</li> <li>- Blocage androgénique d'une durée &gt; 6 mois</li> <li>- Choix de l'isotope (controversé)</li> <li>- Statut du tabagisme associé</li> <li>- antécédents de résection transurétrale</li> </ul>
Rectale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose d'irradiation</li> <li>- Association à une radiothérapie externe</li> <li>- Constipation</li> <li>- Choix de l'isotope</li> <li>- Biopsies de la paroi rectale antérieure (risque de fistule)</li> </ul>
Sexuelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose d'irradiation élevée au bulbe pénien</li> <li>- Association à une radiothérapie externe</li> <li>- Traitement hormonal associé (néoadjuvant)</li> <li>- Dose d'irradiation élevée à la glande prostatique (D90&gt; 160 Gy)</li> <li>- Volume prostatique élevé</li> <li>- Implantation imprécise de grains radioactifs à l'apex prostatique</li> <li>- Âge élevé du patient</li> <li>- Diabète</li> <li>- HTA</li> <li>- Mauvaise qualité des érections avant traitement</li> <li>- Absence de rééducation péniennne</li> </ul>

**Tableau 1 :** Facteurs de risque de toxicités urinaire, rectale et sexuelle après curiethérapie de prostate, selon Merrick et dans la littérature<sup>(14)</sup>

tionnement érectile peut être traité par sildénafil avec une efficacité de l'ordre de 80 %, d'autant plus importante que les patients ne souffraient pas de dysérection avant implantation et qu'une hormonothérapie néojuvante n'avait pas été utilisée. Une diminution du volume de l'éjaculat, une altération de l'intensité de l'orgasme, des douleurs pendant l'orgasme et une hémospémie ont également été décrites.

## Qualité de vie

Plusieurs questionnaires sont utilisés dans la littérature pour évaluer la qualité de vie après curiethérapie prostatique. Certains sont aspécifiques tels que le SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form). D'autres intéressent les cancers en général tels que le QLQ-C30 (Quality of Life Core Questionnaire) proposé par l'EORTC et le FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General). D'autres sont spécifiques des cancers prostatiques tels que le QLQ-PR25, le FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate), l'UCLA-PCI (University of California, Los Angeles- Prostate Cancer Index) et l'EPIC (Expanded Prostate Cancer Index).

### Que retenir

La plupart des études montrent une dégradation de la qualité de vie à court terme, qui s'estompe le plus souvent à long terme<sup>(3)</sup>.

Lee et al. ont évalué par questionnaires (FACT-P et IPSS) la qualité de vie de 31 patients traités par curiethérapie exclusive pour un cancer localisé de la prostate<sup>(4)</sup>. Les échelles étaient perturbées les trois premiers mois suivant la curiethérapie, mais un retour à l'état antérieur était noté à 1 an pour tous les patients. Dans l'étude de Merrick et al., 195 patients ont répondu à des questionnaires envoyés à domicile (IPSS et EPIC) et les résultats ont été comparés à un groupe contrôle de patients atteints d'un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué et non traité<sup>(5)</sup>. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes. Une autre étude a évalué par questionnaire QLQ-C30 la qualité de vie de 71 patients 4 à 8 ans après traitement ayant combiné radiothérapie externe et curiethérapie, comparée à une population « contrôle » appariée de 71 sujets sains<sup>(6)</sup>. Les scores généraux n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes. Ash et al ont analysé la toxicité urinaire (par score IPSS) et la qualité de vie (par score EPIC) de 673 patients traités par curiethérapie entre 1995 et 2004<sup>(7)</sup>. Il n'était pas observé de détérioration urinaire jusqu'à 9 ans après le traitement. Deux ans après curiethérapie, il y avait cependant plus de troubles sexuels qu'avant traitement.

Plusieurs études ont comparé la qualité de vie après les différents traitements locaux (principalement curiethérapie et prostatectomie radicale).

Krupski et al ont ainsi analysé la qualité de vie par questionnaire FACT-G à 3, 6 et 9 mois, chez 242 patients ayant un cancer prostatique et traités par prostatectomie ou curiethérapie associée ou non à une irradiation externe<sup>(8)</sup>. La qualité de vie était significativement inférieure en cas de traitement combinant une curiethérapie et une irradiation externe par rapport à une curiethérapie seule ou à la prostatectomie. Une série japonaise a comparé la qualité de vie (SF-36 et UCLA-PCI) 1,3,6 et 12 mois après prostatectomie radicale (122 patient) ou après curiethérapie (82 patients)<sup>(9)</sup>. La qualité de vie globale n'était pas différente à 3 mois. Les fonctions urinaires et sexuelles étaient significativement dégradées à 12 mois en cas de prostatectomie radicale par rapport à la curiethérapie. Une autre série a évalué la qualité de vie (SF-36 et UCLA-PCI) de 580 patients jusqu'à 24 mois après traitement par prostatectomie radicale, radiothérapie externe ou curiethérapie<sup>(10)</sup>. Les symptômes urinaires irritatifs et obstructifs étaient plus fréquents après curiethérapie. Les fonctions urinaires et sexuelles étaient meilleures après radiothérapie externe qu'après curiethérapie, et meilleurs après curiethérapie qu'après prostatectomie. La symptomatologie rectale était supérieure en cas d'irradiation externe et curiethérapie qu'après prostatectomie radicale.

Une autre étude a également comparé la qualité de vie (SF-36, FACT-G et P, EPIC), également jusqu'à 24 mois après traitement selon les trois modalités thérapeutiques, chez 614 patients<sup>(11)</sup>. Les résultats étaient légèrement différents. Comparativement à la curiethérapie : la prostatectomie radicale avait un score plus défavorable sur le plan de l'incontinence urinaire et sur le plan sexuel, et la radiothérapie externe plus défavorable sur le plan digestif et sexuel. Les patients traités par prostatectomie radicale avaient moins de symptômes urinaires irritatifs que les patients traités par curiethérapie. Enfin, une étude française récemment publiée portant sur 435 patients a analysé la qualité de vie pendant 2 ans après curiethérapie ou prostatectomie radicale selon les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-PR25<sup>(12)</sup>. Dans les suites immédiates du traitement, la baisse de qualité de vie était moins prononcée après curiethérapie qu'après prostatectomie radicale. A 6 et 24 mois, une légère différence était observée en faveur de la chirurgie. L'impuissance et l'incontinence urinaire étaient plus fréquentes en cas de prostatectomie. Les troubles irritatifs urinaires (pollakiurie, impériosités, douleurs) étaient plus fréquents après curiethérapie. A noter que les coûts n'étaient pas statistiquement différents entre les deux traitements. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Soulie M, Beuzeboc P, Richaud P, Villers A, Kassab-Chahmi D, Bataillard A. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate non métastatique. *Prog Urol* 2007;17(4):801-809.
2. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H, Liu M, Kwan W, Agranovich A, Spadinger I, Lapointe V, Halperin R, Morris WJ. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1023-1032.
3. Miller NL, Theodorescu D. Health-related quality of life after prostate brachytherapy. *BJU Int* 2004;94(4):487-491.
4. Lee WR, McQuellon RP, Harris-Henderson K, Case LD, McCullough DL. A preliminary analysis of health-related quality of life in the first year after permanent source interstitial brachytherapy (PIB) for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(1):77-81.
5. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH. Long-term urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):454-461.
6. Joly F, Brune D, Couette JE, Lesaunier F, Heron JF, Peny J, Henry-Amar M. Health-related quality of life and sequelae in patients treated with brachytherapy and external beam irradiation for localized prostate cancer. *Ann Oncol* 1998;9(7):751-757.
7. Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh B, Carey B, Gould K, Henry A. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;84(2):135-139.
8. Krupski T, Petroni GR, Bissonette EA, Theodorescu D. Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000;55(5):736-742.
9. Hashine K, Kusuhara Y, Miura N, Shirato A, Sumiyoshi Y, Kataoka M. A prospective longitudinal study comparing a radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy regarding the health-related quality of life for localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(7):480-485.
10. Litwin MS, Gore JL, Kwan L, Brandeis JM, Lee SP, Withers HR, Reiter RE. Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer. *Cancer* 2007;109(11):2239-2247.
11. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, Fernandez P, Macias V, Marino A, Hervas A, Herruzo I, Ortiz MJ, Villavicencio H, Craven-Bratle J, Garin O, Aguilo F. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):421-432.
12. Buron C, Le Vu B, Cossat JM, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, Flam T, Guerif S, Salem N, Chauveinc L, Livartowski A. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):812-822.
13. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, Nyquist L, Sanda MG. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(2):557-566.
14. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Minimizing prostate brachytherapy-related morbidity. *Urology* 2003;62(5):786-792.

## RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE DE LA PAGE 194

## Qualité de vie après radiothérapie externe du cancer de prostate

1. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-1984.
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
3. Andriole GL, Grubb RL, 3rd, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-1319.
4. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, et al. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:557-566.
5. Clark JA, Inui TS, Silliman RA, et al. Patients' perceptions of quality of life after treatment for early prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3777-3784.
6. Dandapani SV, Sanda MG. Measuring health-related quality of life consequences from primary treatment for early-stage prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:67-72.
7. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-1367.
8. Downs TM, Sadetsky N, Pasta DJ, et al. Health related quality of life patterns in patients treated with interstitial prostate brachytherapy for localized prostate cancer--data from CaPSURE. *J Urol* 2003;170:1822-1827.
9. Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, et al. Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1619-1628.
10. Talcott J, Manola J, Clark J, et al. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:3979-3986.
11. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250-1261.
12. Mols F, Korfage IJ, Vingerhoets AJ, et al. Bowel, urinary, and sexual problems among long-term prostate cancer survivors: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:30-38.
13. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, et al. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:51-59.
14. Staff J, Salner A, Bohannon R, et al. Disease-specific symptoms and general quality of life of patients with prostate carcinoma before and after primary three-dimensional conformal radiotherapy. *Cancer* 2003;98:2335-2343.
15. Incrocci L. Sexual function after external-beam radiotherapy for prostate cancer: what do we know? *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;57:165-173.
16. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19:2517-2526.
17. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol* 2007;84:107-113.
18. Incrocci L, Slob AK, Hop WC. Tadalafil (Cialis) and erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: an open-label extension of a blinded trial. *Urology* 2007;70:1190-1193.
19. Frank SJ, Pisters LL, Davis J, et al. An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. *J Urol* 2007;177:2151-2156; discussion 2156.
20. Buron C, Le Vu B, Cossat JM, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:812-822.
21. Bey P, Carrie C, Beckendorf V, et al. Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: french study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer - preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:513-517.
22. Hennequin C, Quero L, Soudi H, et al. [Conformal radiotherapy of prostate cancer]. *Ann Urol (Paris)* 2006;40:233-240.
23. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1124-1129.
24. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:421-432.
25. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:435-448.
26. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 1995;273:129-135.
27. van Andel G, Bottomley A, Fossa SD, et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:2418-2424.

# Qualité de vie et chirurgie du cancer de la prostate localisé

## résumé

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment rencontré chez l'homme avec aujourd'hui près de 80 000 nouveaux cas par an. Il est aujourd'hui le plus souvent diagnostiqué à un stade de développement précoce car le dosage du PSA est très largement utilisé par les médecins généralistes, les urologues et certains spécialistes à partir de 50 ans pour un dépistage individuel tel qu'il est recommandé par l'Association Française d'Urologie. L'association du dosage du PSA et du toucher rectal permet aujourd'hui de détecter des cancers de la prostate le plus souvent localisés à la glande chez des patients qui ne se plaignent en général d'aucun symptôme. Parmi les options thérapeutiques le traitement le plus souvent proposé à ces hommes est l'ablation chirurgicale de la totalité de la prostate. Cette prostatectomie totale, réalisée pour la première fois en 1902, a beaucoup évolué notamment depuis les 25 dernières années avec la description de techniques permettant la préservation des érections et de la continence urinaire. D'autre part les évolutions techniques permettent d'envisager grâce à la robotisation et à la fusion d'image tridimensionnelle une amélioration du contrôle carcinologique et des séquelles fonctionnelles dans les années à venir. L'incontinence d'urine et l'impuissance étaient les deux complications qui limitaient l'acceptabilité de cette intervention avant le début des années 80. L'incontinence urinaire est devenue une complication rare et la préservation des érections est aujourd'hui possible.<sup>(1,2)</sup>

## mots-clés

Prostatectomie totale  
Qualité de vie  
Dysfonction érectile  
Incontinence urinaire  
Cancer de prostate

STÉPHANE DROUPY

Service d'Urologie et d'Andrologie - CHU Nîmes,  
Université Montpellier 1

## Introduction

Le nombre de prostatectomies totales pour cancer réalisées en France était de 6600 en 1998 et de plus de 27 000 en 2007. La grande majorité de ces interventions sont réalisées chez des hommes entre 60 et 70 ans mais environ 7000 patients de moins de 60 ans et 5000 de plus de 70 ans ont été opérés en 2007.

L'évaluation de la qualité de vie après cette intervention est donc un sujet particulièrement important pour plusieurs raisons. L'amélioration de l'efficacité et de l'acceptabilité des méthodes thérapeutiques est un objectif permanent des médecins qui prennent en charge les patients atteints de cancers. Les symptômes qui altèrent la qualité de vie sont générateurs de demande de soins et de coûts de santé pour des hommes dont la majorité est guéris et dont l'espérance de vie dépasse ainsi largement 10 ans. L'évaluation comparative des différentes méthodes thérapeutiques proposées aux patients atteints de cancer de la prostate nécessite bien sûr une comparaison de leur efficacité carcinologique mais également de leur capacité à préserver la qualité de vie de patients le plus souvent totalement asymptomatiques lors du diagnostic. Cette évaluation de la qualité de vie devra également s'appliquer à la « surveillance active » qui permet d'éviter le « surtraitement » de cancers de la prostate dépistés et considérés comme cliniquement non significatifs mais l'acceptabilité de la « surveillance active » est sujette à des variations individuelles évidentes. Enfin, l'impact sur la qualité de vie des nouvelles méthodes thérapeutiques est un des éléments à prendre en compte pour décider de leur développement clinique et de leur prise en charge par l'assurance maladie au titre de l'amélioration du service médical rendu.

L'évaluation de la qualité de vie après prostatectomie totale pour cancer est soumise à plusieurs limites méthodologiques. Il n'y a pas de consensus quant à la manière idéale d'assembler les différents domaines de qualité de vie afin d'obtenir un score qui permettent des comparaisons unanimement reconnues. L'évaluation doit être prospective tenant compte d'une évaluation préthérapeutique qui est le plus souvent postérieure à l'annonce du diagnostic de cancer et donc modifiées par rapport à ce qu'elle aurait pu être avant cette annonce notamment en matière de bien-être général, de score de dépression et de qualité de vie sexuelle. Les données sont rares et toujours rétrospectives en ce qui concerne les traitements multimodaux du cancer de la prostate. Enfin, l'évaluation doit tenir compte du délai par rapport au traitement que ce soit en matière de séquelles des traitements chirurgicaux ou de complications radiques.



## Aspects techniques

La prostatectomie totale, radicale ou prostatovésiculectomie totale peut être réalisée grâce à une incision médiane sous ombilicale ou par laparoscopie robot-assistée ou non. Ces trois techniques sont aujourd'hui parfaitement standardisées en ce qui concerne le contrôle carcinologique, la préservation du système sphinctérien et des nerfs caverneux. Si des différences en termes de rapidité de récupération de certaines fonctions ont été rapportées dans certaines séries, il n'est pas possible aujourd'hui d'affirmer la supériorité de l'une des techniques par rapport à l'autre notamment en termes de qualité de vie à long terme<sup>(2)</sup>. L'évolution technique la plus récente est le développement considérable de l'utilisation du robot chirurgical DaVinci qui permet dans sa version la plus récente (DaVinci S HD) une vision tridimensionnelle avec des possibilités de grossissement dignes d'un microscope opératoire, une précision du geste améliorée en annulant le tremblement naturel et en permettant la démultiplication et des axes de rotation supra-naturels, enfin il dote le chirurgien d'un troisième bras réalisant ainsi un outils d'innovation thérapeutique incontournable pour les années à venir. Près de 25 centres sont déjà équipés en France, plus de 1250 dans le monde et la moitié des prostatectomies totales sont réalisées grâce au robot aux USA.<sup>(2)</sup>



## Quelles sont les conséquences d'une prostatectomie totale ?

L'objectif de la prostatectomie totale est de guérir le cancer de la prostate mais l'ablation de cette glande sexuelle, dont le rôle est la sécrétion du liquide séminal et qui est située au carrefour des voies urinaires et génitales, est responsable d'altération des fonctions sexuelles et urinaires.

### ■ Troubles de la continence urinaire

Les modifications des fonctions urinaires touchent essentiellement la continence urinaire. Il s'agit d'une incontinence urinaire à l'effort qui s'améliore dans les semaines qui suivent l'intervention et dont la rapidité et la qualité de la récupération peuvent être améliorées par une rééducation sphinctérienne pré et postopératoire. Ces troubles de la continence urinaire sont la conséquence de modifications du fonctionnement du système sphinctérien liées à l'opération : le sphincter strié peut être fragilisé lors de la section de ses fibres à l'apex prostatique et le sphincter lisse doit parfois être enlevé au niveau du col vésical soit en raison d'un risque d'envahissement par le cancer ou parce que la prostate est le siège d'un

lobe médian qui modifie la forme de ce sphincter. Les séries s'accordent pour évaluer à 10- 15% le pourcentage de patients chez qui persistent des fuites d'urines après 2 ans. Ces fuites d'urine prennent le plus souvent la forme d'une goutte en fin de journée lors d'un changement de position et ne nécessitent pas le port de protection. Les fuites d'urines constituant un handicap pour la vie sociale ou personnelle des patients sont rares et touchent 5 à 7% des patients. Il s'agit de patients qui présentent le plus souvent des facteurs de risques (âge > 65 ans, fuites d'urines préopératoires, troubles mictionnels liés à un adénome obstructif, absence de rééducation préopératoire) et qui seront candidats à la mise en place d'un sphincter artificiel si leur dextérité le permet ou d'un système passif de compression urétrale (ballons ProACT, bandelette sous urétrale).<sup>(1,2)</sup>

Ces modifications peuvent également perturber les fonctions sexuelles, en effets certains patients se plaignent de fuites d'urines lors des orgasmes. Ces fuites sont liées à l'ouverture réflexe du sphincter strié au moment de l'orgasme alors que le sphincter lisse normalement fermé à ce moment là est déficient. Ces fuites sont le plus souvent occasionnelles mais peuvent être responsables d'un évitement des rapports sexuels. Elles peuvent être prévenues par la préservation du col vésical lors de l'intervention et en conseillant aux patients de vider la vessie avant les rapports sexuels.<sup>(3)</sup>

### ■ Troubles sexuels

La prostate et les vésicules séminales sécrètent la presque totalité du liquide constituant le sperme et lors de l'intervention les canaux déférents permettant le transport des spermatozoïdes sont bouchés, il en résulte donc une absence d'éjaculation et une impossibilité de concevoir un enfant naturellement.



#### Les orgasmes

Ils sont en général conservés après l'opération. Ceci est très important car ces orgasmes peuvent être déclenchés par des contacts sexuels ou au cours de pénétrations vaginales quelque soit la qualité de l'érection et sont donc une motivation importante pour la rééducation sexuelle qui sera nécessaire après l'intervention. Cependant, les études rapportent pour un tiers des patients une diminution de la sensation orgasmique et pour près d'un tiers une absence d'orgasme le plus souvent liée à l'absence de rapports sexuels.<sup>(3)</sup>



#### Les érections

Trois facteurs sont importants pour la récupération d'une fonction érectile après une prostatectomie radicale : la qualité du geste chirurgical qui détermine la rapidité et la qualité de

la récupération, la motivation du couple ou du patient s'il est seul et la prise en charge précoce que nous qualifierons de « rééducation érectile ».

L'altération de la qualité des érections est la conséquence de lésions parfois définitives des nerfs caverneux au cours de la dissection latérale de la prostate. Ces nerfs associent des fibres parasympathiques post-ganglionnaires non myélinisées et probablement des fibres sensitives, situés entre 2 et 5 mm des bords latéraux de la prostate et invisibles lors de l'intervention. Il faut, lors de cette phase de l'intervention éviter toute coagulation électrique et d'exercer une traction trop importante sur la prostate.<sup>(1)</sup>

Les informations obtenues à partir du toucher rectal, des biopsies ou de l'IRM peuvent faire évoquer une effraction capsulaire. Ainsi l'urologue peut décider qu'il est nécessaire de sacrifier la bandelette vasculo-nerveuse du côté où le cancer est proche de celle-ci voire les deux bandelettes dans les cas d'un risque d'effraction capsulaire bilatérale.

La qualité du geste opératoire est l'élément déterminant de la récupération d'érections naturelles. La qualité de ces érections et la rapidité de leur réapparition sont, elles, dépendantes de plusieurs facteurs.

Les études montrent que près d'un tiers des hommes qui doivent être opérés d'un cancer de la prostate ont déjà des difficultés sexuelles et que leur partenaire souffre également bien souvent de troubles du désir, de l'excitabilité, d'insuffisance de lubrification voire de difficulté à obtenir du plaisir lors de rapports sexuels qui sont parfois devenus rares. La plus part de ces couples ne s'en sont jamais ouverts à un médecin et c'est l'occasion d'aborder ces problèmes avec l'urologue qui, le cas échéant, pourra orienter le couple vers un autre spécialiste s'il le juge opportun.

Cette évaluation pré-opératoire est nécessaire pour pouvoir adapter les modalités de la prise en charge à chaque couple. Il est reconnu aujourd'hui qu'une prise en charge précoce (dans les 2-3 mois) qui suivent l'intervention permet de limiter le risque de fibrose des corps caverneux liée à l'ischémie chronique relative secondaire à l'absence d'érections diurnes mais aussi nocturnes. Les modalités de cette rééducation restent à définir mais incluent des rapports sexuels réguliers aidés par la prise d'inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5, d'injection intracaverneuses de PGE1 voire d'un érecteur à dépression (vacuum).<sup>(4)</sup>

#### ▶▶▶▶ Le désir

Il n'y a pas de conséquence directe de l'opération sur le désir sexuel mais il n'est pas rare que les patients ressentent une diminution du désir, de l'envie d'avoir des relations sexuelles. Ceci doit être compris comme une conséquence de l'annonce du cancer et de la nécessité d'un traitement avec son cortège d'effets indésirables. L'annonce d'un cancer est souvent

responsable de l'effondrement du projet de vie pour le patient et pour sa compagne et les réactions émotionnelles sont variées : anxiété, culpabilité, honte, déni, colère, révolte, régression, dépression, isolement... et constituent les étapes du deuil. Le cancer associé à l'idée de mort va s'opposer à la sexualité porteuse de vie. Les conséquences de l'intervention sont perçues comme le prix à payer pour la survie. Le cancer de la prostate et son traitement portent atteinte à l'image corporelle et à l'identité sexuelle de l'homme. La perte du désir est fréquente lors de la phase dépressive réactionnelle aggravée par la passivité du patient qui se soumet au traitement. La maladie rompt la balance des pouvoirs dans le couple et le plus souvent apparaissent des réactions de maternage qui inhibent tout désir. La perte de l'éjaculation, les dysfonctions érectiles et la modification de la perception des organes génitaux externes (sensation de pénis froid ou de diminution de la taille du pénis) modifient la perception que l'homme a d'une relation sexuelle témoin de son amour pour sa compagne. Le patient se trouve en état d'inhibition sexuelle psychologiquement et physiquement. La rémission de la maladie et la disparition des troubles de la continence lui permettront de lever progressivement ses inhibitions et de retrouver les conditions propices à une rééducation sexuelle.<sup>(4)</sup>

### ● ● ● ● ● Les alternatives à la chirurgie permettent-elle de conserver une meilleure qualité de vie ?

Si au début de leur développement les techniques de radiothérapie conformationnelle, de curiethérapie et d'ultrasons focalisés (HIFU) ont laissé espérer pouvoir limiter les séquelles sexuelles, urinaires et intestinales en traitant efficacement le cancer de la prostate, les résultats après plusieurs années d'évaluation sont moins optimistes. En effet, la nécessité pour traiter le cancer d'irradier ou de détruire par les ultrasons toute la prostate avec une zone de sécurité, fait que les nerfs érecteurs sont également lésés et qu'ainsi, 5 ans après le traitement, les résultats en termes de préservations des érections ne sont pas meilleurs avec une technique ou l'autre.

Dans la série du MD Anderson, Frank et al rapportent les résultats d'une enquête réalisée auprès de 960 patients traités environ 4 ans auparavant pour un cancer de la prostate localisé par prostatectomie totale, curiethérapie ou radiothérapie externe. Les résultats sur les fonctions urinaires font apparaître une proportion significativement plus importante de patients rapportant des fuites d'urines après prostatectomie et une proportion significativement plus importante de patients rapportant des symptômes irritatifs après radiothérapie externe ou interstitielle. Ainsi le handicap global liée aux troubles

urinaires n'était pas différent quelque soit le traitement subi. En ce qui concerne les fonctions intestinales et la gêne ressentie elle est significativement plus importante après irradiation externe ou interstitielle. Enfin, en ce qui concerne les fonctions sexuelles, si les patients rapportaient de meilleurs scores après curiethérapie, la gêne perçue par les patients était identique dans les trois groupes.<sup>(5)</sup>

En ce qui concerne les traitements multimodaux, l'évaluation de la base de données CaPSURE qui regroupe plus de 13 000 patients permet d'apprécier l'effet des associations thérapeutiques sur les différents domaines de la qualité de vie. L'association d'un blocage androgénique adjuvant de 6 mois à une prostatectomie totale altère modérément la qualité de vie générale et ne change pas les scores ni la gêne ressentie au niveau urinaire. En revanche comme on pouvait s'y attendre les scores de fonction sexuelle et la gêne ressentie sont significativement modifiées au cours des premiers mois. Les scores de qualité de vie sexuelle restent altérés chez ces patients au cours des 2 premières années. Même si la plupart d'entre eux récupèrent une testostérone normale l'évaluation d'un éventuel déficit en testostérone doit être réalisée en cas de troubles du désir persistant plus de 12 mois après l'arrêt du traitement.<sup>(6)</sup>

Les nouvelles recommandations communes des sociétés internationales impliquées dans la prise en charge du syndrome de déficit en testostérone autorisent le traitement par la testostérone des patients hypogonadiques en rémission complète d'un cancer de la prostate après un délai raisonnable.

Si l'adjonction d'une radiothérapie complémentaire après une prostatectomie totale ne change pas les scores de qualité de vie en rapport avec les fonctions urinaires au cours des premiers mois mais il semble qu'un déclin apparaît à partir de 21 mois. En ce qui concerne les fonctions sexuelles la radiothérapie complémentaire ne modifie pas les scores au cours des 21 premiers mois.<sup>(6)</sup>

La comparaison entre les différentes techniques est difficile car le plus souvent les patients qui sont opérés ou subissent une curiethérapie sont plus jeunes que les patients traités par radiothérapie externe, ces derniers ont en général plus de comorbidités que les patients traités par curiethérapie qui en ont également plus que les patients opérés. Enfin, la gravité du

cancer est plus importante chez les patients traités par radiothérapie externe que chez les patients opérés ou traités par curiethérapie. Cependant, si l'on tente une comparaison des différents domaines deux ans après le traitement, les pourcentages de patients qui disent souffrir d'un problème « modéré ou sévère » se répartissent comme suit :

- **Troubles urinaires** (incontinence et troubles irritatifs) 7% après prostatectomie totale, 11% après radiothérapie externe et 16% après curiethérapie.

- **Troubles sexuels** : 43% après prostatectomie totale, 37% après radiothérapie externe et 30% après curiethérapie

- **Troubles intestinaux** : 1% après prostatectomie totale, 11% après radiothérapie externe et 8% après curiethérapie.

Lorsque l'on interroge les patients et les partenaires sur l'importance des différents domaines de la qualité de vie, ils s'accordent pour classer par ordre décroissant la vie sexuelle, la vitalité, les troubles urinaires irritatifs et obstructifs, l'incontinence et les fonctions intestinales.

Chacune des modalités thérapeutiques de première intention du cancer de la prostate possède un profil spécifique de modifications des domaines de la qualité de vie sexuelle, urinaire, intestinale et de la vitalité. L'hormonothérapie exacerbe les altérations liées à la curiethérapie et à la radiothérapie externe alors que la technique de préservation nerveuse limite les effets indésirables de la prostatectomie totale. Les autres facteurs associés à une altération de la qualité de vie sont l'obésité, l'âge, la taille de la prostate, un initial PSA élevé.<sup>(7)</sup>

## Conclusion

Le traitement chirurgical du cancer de la prostate localisé permet de guérir les hommes au prix d'altérations de la qualité de vie qui touchent les fonctions sexuelles et urinaires. Après 25 ans d'évolution technique et d'amélioration de l'environnement médicale et psycho-sexologique, les séquelles fonctionnelles peuvent être prévenues et traitées et les altérations de la qualité de vie limitées par une prise en charge globale adaptée à chaque patient. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Walsh, P.C. and Donker, P.J.: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*, 128: 492, 1982.
2. Berryhill R., Jhaveri J, Yadav R et al. Robotic prostatectomy : a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches – *Urology* 2008, Jul, 72 (1) : 15-23
3. Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P et al. The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2004 Sep; 94(4) : 603-5.
4. Schover LR, Fouladi R T, Warneke C L, Neese L, Klein E, Zippe C, Kupelian P, Defining Sexual Outcomes after Treatment for Localized Prostate Carcinoma. *Cancer* 2002, 15 (8); 95, 1773-1785.
5. Frank S J, Pisters L L, Davis J, Lee A K, Bassett R and Kuban D A. An Assessment of Quality of Life Following Radical Prostatectomy, High Dose External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy Iodine Implantation as Monotherapies for Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2007, 177, 2151-2156.
6. Wu A.K, Cooperberg M R, Sadetsky N and Carroll P R. Health Related Quality of Life in Patients Treated With Multimodal Therapy for Prostate Cancer. *J Urol* 2008; 180, 2415-2422.
7. Sanda M G, Dunn R L, Michalski J, Sandler H M, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield T K, Litwin M S, Saiga C S, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters L L, Kuban D, Irving Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei J T. Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate-Cancer Survivors. *N Engl J Med* 2008; 358:1250-61.

# Acte expliqué au patient. La scintigraphie osseuse

ERIC ZERBIB

Médecine nucléaire, Clinique du Val d'Or, Saint-Cloud

## Ce que doit savoir le patient

La scintigraphie osseuse est un examen qui explore le métabolisme osseux. Ce n'est pas un examen spécifique de cancérologie même s'il est fréquemment pratiqué dans ce contexte.

Lors de la prise du rendez-vous, la secrétaire explique au patient la seule vraie contrainte : la disponibilité de temps. Il faut en effet prévoir 3 à 4 heures de disponibilité (voir déroulement de l'examen).

Il n'y a aucune précaution à prendre, aucune prémédication, aucun médicament à arrêter. Il est totalement inutile d'être à jeun. Il est possible de mettre un patch cutané 2 heures avant le rendez-vous au niveau du pli du coude, site habituel d'injection.

Il n'y a aucune contre-indication à l'examen ; comme tout examen utilisant les radiations ionisantes, on évitera la réalisation en cas de grossesse en cours, sauf si nécessité. L'existence de prothèse, de porth à cath ne pose aucun problème. Il n'y a pas de risque allergique au produit injecté. Il n'y a aucune interaction avec d'autres substances pharmacologiques. L'examen peut être groupé avec des examens radiologiques (scanner, radiographies ou IRM) ; en revanche, il n'est pas possible de faire 2 scintigraphies le même jour et un délai de 24 ou mieux 48 heures est nécessaire pour que l'élimination de la radioactivité soit suffisante.

L'examen se déroule de la manière suivante :

- Le patient est accueilli par une secrétaire qui crée son dossier (ne pas oublier la carte vitale car l'examen est intégralement pris en charge en secteur 1 dès lors que l'on a déclaré un médecin traitant et que l'on suit un parcours de soin).
- L'indication de l'examen est vérifiée par l'équipe médicale avant l'injection du produit. Le poids est demandé puisque la dose injectée est calculée en fonction du poids.
- L'injection du produit radioactif est réalisée dans une veine périphérique. Aucune injection ne peut être pratiquée dans un porth à cath. Des images dites précoces peuvent être réalisées en cas de douleurs focalisées car elles permettent l'étude du temps inflammatoire.
- Il y a ensuite un délai d'attente incompressible de 2 H 00 à 2 H 30 en fonction du produit utilisé. Pendant ce temps, le patient est libre de rester dans le service ou de sortir. Le patient est invité à boire de l'eau ce qui permet d'éliminer rapidement le produit non fixé sur l'os et procure de plus belles images. Si d'autres examens d'imagerie (Scanner, IRM) sont programmés ce temps peut être mis à profit pour les réaliser.
- Juste avant les images, le patient est invité à uriner pour vider la vessie, (qui pourrait gêner l'examen du bassin) car une partie du produit s'élimine par voie urinaire.



Figure 1 : Gamma caméra avec système de transmission rayon X

- En salle d'examen, Le patient reste habillé ; sont juste ôtés les vêtements contenant du métal (ceinture, vestes, pièces de monnaie, bijoux) en raison de la génération possible d'artéfacts.
- Les images sont ensuite réalisées : le patient est placé allongé sur le dos sur une table d'examen autour de laquelle est placée une gamma caméra double tête dont une tête recueille les photons par l'avant et l'autre par l'arrière (Figure 1). La caméra « balaye » le patient de la tête au pied pendant une vingtaine de minutes. Elle peut être ensuite repro-

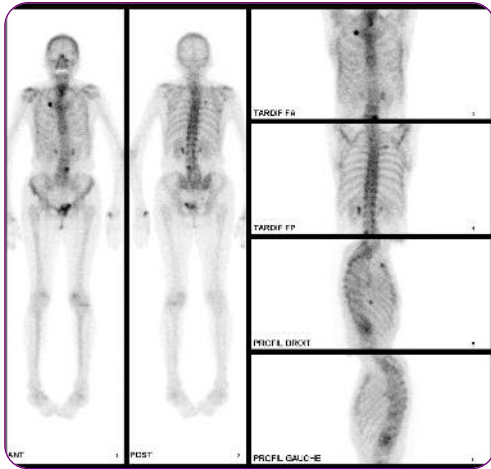


Figure 2a : Bilan d'une tumeur bronchopulmonaire. Présence de foyers costaux dont l'un semble suspect (1ère cote droite) et d'un foyer sur L4 d'allure dégénérative

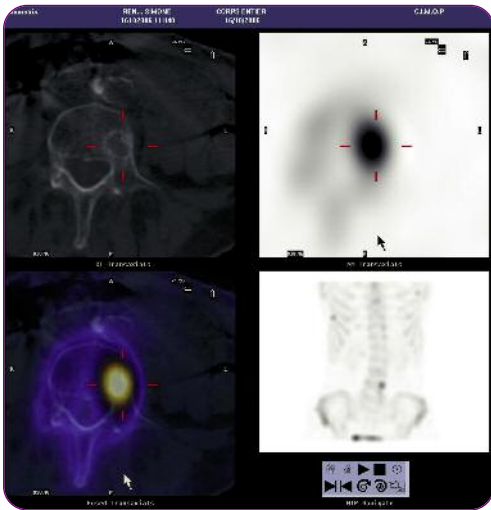


Figure 2b : L'étude tomographique avec rayons X montre une lésion lytique de l'hémicorps vertébral gauche de L4

grammée pour tourner autour d'une région (rachis dorso-lombaire le plus souvent) : c'est l'étude tomographique. Pendant ce temps, le patient doit rester immobile. Le système est ouvert, non anxiogène ; les patients claustrophobes posent assez peu de problèmes et ne sont qu'exceptionnellement prémédiqués.

- Dès l'acquisition finie, le patient est invité à retourner en salle d'attente ; les images sont alors traitées sur un ordinateur et interprétées par le médecin

- Le patient est vu par le médecin qui lui explique les résultats et lui remet son compte-rendu et ses images. La durée totale de l'examen est donc voisine de 4 heures entre l'accueil et le départ avec le compte-rendu.

A la fin de l'examen, le patient récupère sa carte vitale et repart. La conduite automobile ne pose bien sûr aucun problème. Aucune précaution particulière n'est nécessaire car l'émission de photons est peu significative pour l'entourage (certains conseillent d'éviter d'approcher des femmes enceintes ou des jeunes enfants immédiatement après l'examen). Seuls les patients hospitalisés portant des couches sont problématiques (l'élimination est urinaire) car les déchets hospitaliers sont éliminés tellement rapidement qu'ils déclenchent les alarmes de détection de radioactivité des incinérateurs.

### ● ● ● ● ● Ce que doit savoir le médecin

Le principe de la scintigraphie osseuse repose sur l'administration intraveineuse d'un couple vecteur-traceur comprenant respectivement une molécule de la famille des diphosphonates à fort tropisme osseux associé à un isotope radioactif, le Technétium 99m, qui émet des rayons gammas. En cas de métastase osseuse, les foyers hyperfixants ne sont que le reflet de la reconstruction osseuse liée à la lyse ou l'ostéocondensation. Ceci permet d'expliquer le phénomène de « flair up » qui montre une impression d'aggravation des métastases osseuses sur la scintigraphie après le début d'une chimiothérapie alors qu'elle est directement liée en fait à son efficacité : la destruction de cellules cancéreuses engendre une majoration de l'activité ostéoblastique.

La scintigraphie osseuse en cancérologie est toujours largement indiquée dans la recherche de localisations secondaires des cancers ostéophiles (prostate, sein, rein, poumons) qu'il s'agisse du bilan d'extension ou de la suspicion de récurrence. La sensibilité dans cette indication varie de 80 à 95 % et la spécificité de 70 à 80 %<sup>(1)</sup>.

Ces dernières années, les techniques dites tomographiques (ou SPECT pour Single Photon Emission Computed Tomography) se sont généralisées permettant une meilleure exploration des corps vertébraux atténués sur les

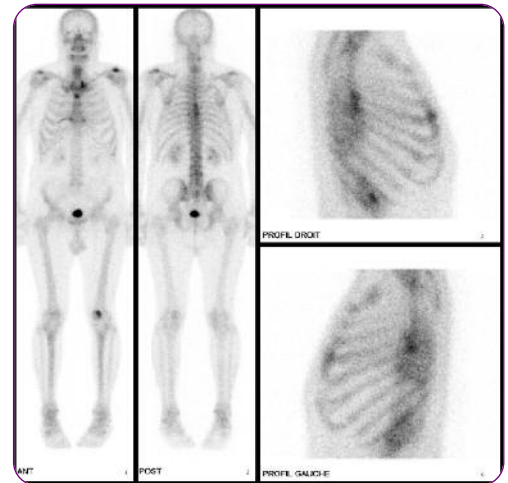


Figure 3a : Bilan d'une lésion prostatique, PSA à 6 ng/ml foyers dorsaux et sternoclaviculaire gauche sur l'image corps entier

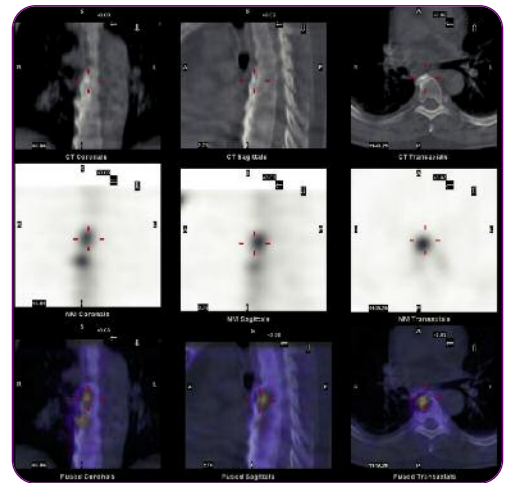


Figure 3b : Aspect d'ostéophyte caractéristique : lésion arthrosique.

images antérieures par les tissus mous de l'abdomen et en postérieur par les apophyses. Cette technique a permis d'améliorer la sensibilité [2]. La réalisation d'une tomographie n'est pas plus irradiante puisque le produit est déjà fixé sur le squelette ; l'examen dure seulement plus longtemps. Mais la plupart des machines aujourd'hui comportent en outre un système d'émission rayon X qui permettent un repérage anatomique précis et une fusion d'image permettant ainsi aisément de distinguer un ostéophyte d'une ostéocondensation. Ce principe permet donc d'améliorer considérablement la spécificité pour une faible dose de rayons X délivrés.

La dose équivalente délivrée au patient est de 7 mSv ce qui est très inférieur à un scanner abdominal par exemple. La scintigraphie osseuse peut, bien sûr, être réalisée chez l'enfant (indication classique du bilan d'ostéosarcome). Les délais d'obtention d'une scintigraphie osseuse sont de quelques jours ; il est toujours possible en cas d'urgence de rajouter un examen en contactant directement le médecin du centre. Des plaquettes d'information sont disponibles dans les services de médecine nucléaire ; il est possible de s'en procurer pour les distribuer aux patients.

Comme le reste de l'imagerie, la scintigraphie osseuse a évolué ; les logiciels de traitement d'images permettent la généralisation des études tomographiques - d'une durée d'une quinzaine de minutes - mais permettant l'obtention d'images tridimensionnelles et des images de fusion rayons X. De nouvelles caméra à détection semi conducteur sont en train d'être développées et «risquent» de diminuer le temps sous la machine à... quelques minutes seulement ! ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- [1] Hamaoka T et al, *J Clin Oncol* 2004, 2942-53  
[2] Schirrmeyer H et al, *J Nucl Med*, 2001, 1800-4

# Bulletin d'abonnement

Réflexions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

▶ Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :  
**Abonnez-vous**

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

**Bulletin à retourner à :**  
JBH Santé,  
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS  
Une facture justificative vous sera adressée

<b>Médecin</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
<b>Institution</b>	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €
<b>Interne/Étudiant</b> (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
<b>Etranger</b> (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 63 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 100 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

### Règlement :

- Chèque à l'ordre de JBH Santé  
 Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

# La nouvelle classification TNM (7<sup>ème</sup> édition) du cancer bronchique

LAURENT ZELEK

Hôpital Avicennes

La classification TNM mise au point par le Professeur Pierre Denois et adoptée en 1966 par l'Union International Contre le Cancer (UICC). Elle a été publiée par Mountain en 1997<sup>[1]</sup>. Cette classification a été élaborée à partir d'une analyse d'une base de données chirurgicales monocentriques de 5319 cas de cancers bronchiques regroupés entre 1975 et 1988.

Eu égard aux avancées récentes obtenues tant sur le plan de l'imagerie que de la thérapeutique, une mise à jour de la classification TNM s'est révélée plus que nécessaire, pour stratifier les patients en groupes pronostics relativement homogène et permettre ainsi d'offrir le bon choix thérapeutique.

Ainsi partant de l'initiative de l'IASLC (*International Association of Study of Lung Cancer*) la nouvelle classification TNM<sup>[2]</sup> publiée par l'UICC en 2009 s'appuie sur une analyse des données rétrospectives et multicentriques internationales sur la période de 1990 à 2000. Une cohorte de 81015 cas, parmi lesquels 67725 cancers bronchiques non à petites cellules et 13290 cancers à petites cellules, avec notamment 41 % de cas chirurgicaux, 23% chimiothérapie seule, 11% radiothérapie seule et dans 45% des cas une combinaison de radiochimiothérapie<sup>[3]</sup>.

Les éléments les plus pertinents de cette nouvelle classification TNM, concernent

**Tableau 1 :**  
Description et proposition T /M et regroupement par stade selon Goldstraw et coll.<sup>(4)</sup>.  
TNM (7<sup>ème</sup> édition).  
Les changements de stades sont représentés en italique

Description (T/M) ( 6 <sup>ème</sup> édition)	T/M proposé	N0	N1	N2	N3
T1 (<= 2cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (<= 5 cm)	T2a	IB	<i>IIA</i>	IIIA	IIIB
T2 (> 5-7 cm)	T2b	<i>IIA</i>	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7 cm)	T3	<i>IIIB</i>	<i>IIIA</i>	IIIA	IIIB
T3 par invasion	-	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nodule dans le même lobe)	-	<i>IIIB</i>	<i>IIIA</i>	IIIA	IIIB
T4 par extension	T4	<i>IIIA</i>	<i>IIIA</i>	IIIB	IIIB
M1( nodule pulmonaire homolatéral)	-	<i>IIIA</i>	<i>IIIA</i>	<i>IIIB</i>	<i>IIIB</i>
T4 ( atteinte pleurale)	M1a	<i>IV</i>	<i>IV</i>	<i>IV</i>	<i>IV</i>
M1 (nodule pulmonaire controlatéral)	-	IV	IV	IV	IV
M1 (métastase à distance)	M1b	IV	IV	IV	IV

d'abord la taille de la tumeur. Celle-ci représente un facteur pronostic important qui sépare les tumeurs T2 des T3 si la taille est supérieure à 7 cm, et si la taille est de 5 cm, elle sépare les tumeurs T2 en T2a et T2b. Ainsi la tumeur T2a N0M0 est classée IB, et la tumeur T2b N0M0 est classée IIA, or le stade IB anciennement regroupe les T2 N0 M0. Cette nouvelle classification

va permettre de classer les petites tumeurs qui peuvent bénéficier d'un traitement adjuvant en fonction de leurs tailles<sup>[4]</sup>.

La tumeur T3 N0 M0 passe du stade IIB au stade IIA, et les tumeurs T4 N0-1 M0 passent de IIIB à IIIA, qui sont potentiellement opérables.

En présence de nodules dans un autre lobe homolatéral à la tumeur primitive, la tumeur est classée T4 et non stade IV. Les métastases (M) sont réparties en stade M1a, (nodule tumoral distinct dans un lobe controlatéral ou une tumeur avec des nodules pleuraux ou

un épanchement pleural ou péricardique malin) et enfin les métastases à distance sont classées M2b.

Par ailleurs, la nouvelle classification TNM, a permis d'identifier certains facteurs pronostiques : le stade, le PS (performans status), le sexe et l'âge qui

sont des variables pronostiques indépendants et le sous type histologique est en faveur du carcinome épidermoïde<sup>[3]</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- [1] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1711-1717
- [2] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2: 706-14, 2007.
- [3] Sculier JP. La nouvelle classification TNM du cancer bronchique. *Rev Mal Respir* 2008; 25: 3540-3547
- [4] Strauss G.M. et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008; 26:5043-5051.

## RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE DE LA PAGE 214

### Les antidépresseurs en cancérologie

- 1- Rouby P, La dépression en oncologie, *Réflexions en Médecine Oncologique*; 2008; 27(5):295-97
- 2- Dewan MJ, Huszonek J, Koss M, Hardoby W, Ispahani A. The use of antidepressants in the elderly: 1986 and 1989. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1992 Jan-Mar; 5(1):40-4.
- 3- American Psychiatric Association, practice guideline for major disorder in adults. *Am J Psychiatry*, 1993, 150, 4:1-26
- 4- Montgomery SA. New antidepressant and 5-HT uptake inhibitor. *Acta Psychiatr Scand*, 1989, 80:107-116
- 5- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005 Dec 5; 118(3):289-305
- 6- Pezzella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat*. 2001 Nov; 70(1):1-10
- 7- Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, Passik S, Jung SH, Shen J, Arquette MA, Brames MJ, Einhorn LH. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2003 May 15; 21(10):1937-43
- 8- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001 Mar 29; 344(13):961-6.
- 9- Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *Natl Cancer Inst*. 2005 Jan 5; 97(1):30-9
- 10- Lash TL, Pedersen L, Cronin-Fenton D, Ahern TP, Rosenberg CL, Lunetta KL, Silliman RA, Hamilton-Dutoit S, Garne JP, Ewertz M, Sørensen HT. Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram. *Br J Cancer*. 2008 Aug 19; 99(4):616-621
- 11- Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, Raubertas RF, Andrews PL, Flynn PJ, Hynes HE, Banerjee TK, Kirshner JJ, King DK. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15; 21(24):4635-41
- 12- Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Mustian KM, Griggs JJ, Matteson SE, Bushnow P, Qazi R, Smith B. Effect of paroxetine hydrochloride on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Feb; 89(3):243-9
- 13- Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, Ullmer L, Gallagher A, Cullen J, Gehan E, Hayes DF, Isaacs C. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1; 23(28):6919-30
- 14- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, Novotny PJ, Dakhil SR, Rodger K, Rummans TA, Christensen. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *BJ. Lancet*. 2000 Dec 16; 356(9247):2059-63.
- 15- Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, Novotny PJ, Wolf S. Newer antidepressants for hot flashes--should their efficacy still be up for debate? *Menopause*. 2009 Jan-Feb; 16(1):184-7
- 16- Songer DA, Schulte H. Venlafaxine for the treatment of chronic pain. *Am J Psychiatry*, May 1996, 153(5) p737
- 17- Costa D, Mogos I, Toma T. Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1985; 320:85-92
- 18- van Heeringen K, Zivkov M. Pharmacological treatment of depression in cancer patients. A placebo-controlled study of mianserin. *Br J Psychiatry*. 1996 Oct; 169(4):440-3.

# Les antidépresseurs en cancérologie



## Introduction

Après avoir considéré les spécificités de la dépression en cancérologie dans un article précédent<sup>[1]</sup>, nous abordons ici la question de l'utilisation des traitements antidépresseurs en cancérologie. Concernant leur emploi en cancérologie, l'indication première est bien évidemment relative au traitement de l'épisode dépressif. Cependant les antidépresseurs, en raison de leurs usages multiples en cancérologie, peuvent être employés dans des indications psychiatriques plus larges : troubles anxieux, troubles de l'adaptation...mais aussi dans le traitement de symptômes liés à la maladie ou à ses traitements (douleur, insomnie...). C'est dans cette perspective, que nous aborderons la mise en œuvre d'un traitement antidépresseur en considérant successivement les aspects pharmacologiques, les particularités propres à leur usage en cancérologie, ainsi que les conditions d'une prescription adéquate du traitement.



## Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs

Les actions pharmacologiques et thérapeutiques des antidépresseurs sont multiples, il en résulte un large profil d'utilisation.

### ■ Etats dépressifs

En population générale, 70% des patients présentant une dépression

PASCAL ROUBY

Psychiatre, Unité de Psycho-Oncologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif

(épisode dépressif majeur) répondent en première intention à la prescription d'un antidépresseur dans un délai moyen d'un mois<sup>[2]</sup>. Concernant leur efficacité, il n'est pas retrouvé de différences sensibles entre les différents produits<sup>[3]</sup>. Les antidépresseurs de nouvelle génération (ISRS et IRSNa) sont cependant supérieurs en termes de tolérance<sup>[4]</sup>. Leur prescription en cancérologie repose cependant essentiellement sur l'expérience du clinicien en raison du peu d'études rigoureuses menées en oncologie, contrastant avec l'abondance de la littérature en psychiatrie générale.

### ■ Troubles Anxieux

Les antidépresseurs possèdent des propriétés anxiolytiques indépendantes de leur action antidépressive, leur efficacité est d'ailleurs plus rapide sur la composante anxieuse que sur la composante dépressive. Ils sont un traitement au long cours, à contrario des anxiolytiques, des troubles anxieux voire des troubles de l'adaptation avec anxiété. Ces affections sont fréquemment rencontrées en cancérologie, et peuvent faire recourir à la prescription d'antidépresseurs. Dans cette indication, l'emploi en première intention des antidépresseurs de nouvelle génération s'est généralisé.

### ■ Douleurs neuropathiques

Une action antalgique concernant les douleurs neuropathiques, indépendante

des propriétés antidépressives, est reconnue pour certains antidépresseurs. Cette caractéristique est importante à connaître en raison de la fréquence de phénomènes douloureux au cours de la maladie cancéreuse. Les tricycliques (Anafranil®, Laroxil®...) et plus récemment les inhibiteurs spécifique de la sérotonine et de la noradrénaline (Effexor®, Cymbalta®) ont démontré une efficacité dans les douleurs neuropathiques ou mixtes souvent retrouvées au cours de la maladie cancéreuse. Ils sont avec les antiépileptiques les traitements de première intention dans le cadre de douleurs neuropathiques<sup>[5]</sup>.

### ■ Troubles du sommeil

Il peut s'agir d'une action rapide, corrélée à l'action anti-histaminique de certains antidépresseurs ou secondaire à l'amélioration des anomalies du sommeil liées à la maladie dépressive. Ces propriétés sont susceptibles pour certains patients d'éviter la co-prescription d'hypnotique en prise vespérale. Parmi les antidépresseurs les plus sédatifs, on retrouve classiquement les tricycliques (Laroxyl®, Anafranil®) mais aussi des médicaments comme la miansérine (Athymil®) ou le milnacipran (Norset®).

### ■ Une action psychostimulante

Une action psychotonique propre est décrite pour certains antidépresseurs

DCI	SPECIALITE	PRESENTATION ORALE	PRESENTATION INJECTABLE
amitriptyline	Laroxyl® Elavyl®	cp. 25 et 50 mg sol buv 1mg/gtte cp 10 et 25 mg	Amp de 50 mg pour perfusion IV
clomipramine	Anafranil®	cp 10 et 25 mg cp sec 75 mg	Amp de 25 mg IM ou perf IV
imipramine	Tofranil®	cp 10 et 25 mg	IM 25 mg

Tableau 1 : Présentation des principaux antidépresseurs tricycliques

tels que la fluoxétine (Prozac®), la viloxasine (Vivalan®), l'imipramine (Tofranil®) ou la venlafaxine (Effexor®)

### ■ Addictions

Le tabagisme et l'alcoolisme sont des comportements fortement corrélés à certains cancers. Les antidépresseurs peuvent alors se révéler utiles dans les circonstances suivantes :

- présence d'un trouble anxieux et/ou dépressif préexistant et favorisant l'addiction tabagique ou alcoolique
- apparition d'un état dépressif et/ou anxieux au décours du sevrage favorisant la rechute

Les IRS par leurs action sur la 5-HT pourraient réduire l'appétence alcoolique chez les patients pour lesquels l'alcoolisme est sous tendu par l'impulsivité.

## ● ● ● ● ● Classification, précautions d'emploi et effets secondaires

La classification des antidépresseurs peut s'effectuer selon leurs structures chimiques, leurs caractéristiques biochimiques ou en terme d'activité clinique. En voici les principales caractéristiques en fonction de leurs utilisations en cancérologie.

### ■ Les antidépresseurs tricycliques (ATC)

Il s'agit des produits les plus anciens, dont le mécanisme d'action passe par l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Tableau 1).

En raison de nombreux effets secondaires (tab 2), essentiellement anticholinergiques, ils ne sont pas un premier choix de prescription en cancérologie. Ils abaissent le seuil épiléptogène, et représentent un risque de toxicité cardiaque avec certaine chimiothérapie telle que l'adriamycine. Ils peuvent cependant être utiles chez des patients déjà traités par ATC pour des douleurs neuropathiques et pour lesquels il est nécessaire de majorer la posologie afin de prendre en charge un syndrome dépressif. Il existe des formes intraveineuses, clomipramine (Anafranil®), amitriptyline (Laroxyl®) qui peuvent s'avérer nécessaire dans certaines situations cliniques. Ils ont pour contre-indications : troubles du rythme, glaucome à angle fermé,

adénome prostatique et certains effets secondaires essentiellement anticholinergiques. (Tableau 2)

### ■ Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les ISRS (Tableau 3) ont montré une efficacité comparable à celles des ATC avec moins d'effets secondaires et une plus grande sécurité d'utilisation. Ils apparaissent donc comme un traitement de choix de la dépression en cancérologie [6,7]. Proposés de manière préventive, avant la mise en oeuvre de traitements connus pour leurs effets dépressogènes tel que l'interféron-2b, ils ont réduit significativement la fréquence des troubles dépressifs [8]. Il ne partage pas avec les tricycliques et les IRSNa les mêmes propriétés antalgiques dans les douleurs neuropathiques.

### ▶▶▶▶ Effets secondaires et précautions d'emploi

Pour de faibles doses initiales, les trois-quarts des patients ne ressentent aucun effet secondaire. Les effets secondaires les plus fréquents sont :

- céphalées, nervosité, troubles du sommeil, tremblements, vertiges
- nausées, diarrhées, sécheresse buccale, prise de poids
- troubles de l'érection
- hypersudation

Effets anticholinergiques	Effets sur le système nerveux central	Effets cardio-vasculaires Autres
∞ sécheresse buccale ∞ constipation ∞ troubles de la vision ∞ rétention urinaire, ∞ difficultés d'érection	∞ sédation ∞ confusion mentale ∞ inversion de l'humeur avec virage maniaque ∞ abaissement du seuil épiléptogène ∞ tremblement des extrémités, dysarthrie...	∞ hypotension orthostatique ∞ tachycardie ∞ troubles de la repolarisation ∞ prise de poids : fréquente, elle est une cause d'arrêt ou de non observance. ∞ rares troubles allergiques et hématologiques

Tableau 2 : Effets secondaires et précautions d'emploi

DCI	Spécialité	Présentation Orale	Préparation injectable
fluoxétine	Prozac®	gel 20 mg sol buv 20 mg/5 ml	
fluvoxamine	Floxifral®	cp. sec. 50 et 100 mg	
citalopram	Seropram®	cp. sec. 20 mg sol buv à 40 mg/ml	Ampoules (1 ml) à 20 mg
paroxétine	Deroxat®	cp. sec. 20 mg sol buv	
escitalopram	Seroplex®	cp 10mg et 20mg	
sertraline	Zoloft®	gel 50 mg	

Tableau 3

Dans certaines situations de surdosage ou d'interactions médicamenteuses, un syndrome sérotoninergique peut apparaître et mettre en jeu le pronostic vital. Celui-ci se caractérise par la présence d'au moins trois des symptômes suivants : modifications de l'état mental avec confusion et/ou hypomanie, agitation, myoclonies, hyperreflexie, hypersudation, frissons, tremblements, diarrhées, troubles de la coordination, fièvre.

#### ▶▶▶▶

#### ISRS et cytochrome p450

Les IRS sont des substrats du cytochrome P450, et peuvent s'accumuler chez les métaboliseurs lents, ou en cas d'inhibition de celui-ci. Les IRS sont aussi des inhibiteurs du cytochrome P450, de façon variable suivant les molécules (sur des isoenzymes différents). Le risque d'interaction est donc présent, avec un risque majeur en cas d'hormonothérapie par tamoxifène avec une réduction majeure du taux plasmatique<sup>[9]</sup>. A ce titre les ISRS tels que la paroxétine (Deroxat®) et la fluoxétine (Prozac®) inhibent puissamment le cytochrome P450, leurs co-prescriptions avec le tamoxifène devraient donc être évitées. Cette interaction ne concernerait pas le citalopram (Seroplex®)<sup>[10]</sup>.

#### ▶▶▶▶

#### ISRS et fatigue

Si une action psychotonique propre est décrite pour certains antidépresseurs tel que les IMAO, la viloxasine (Vivalan®)..., l'amélioration du ralentissement psychomoteur tient essentiellement à la réduction du syndrome dépressif. A ce titre, des travaux récents ont étudié les effets de la paroxétine (Deroxat®) sur une population de patients traités par chimiothérapie et présentant à la fois une dépression et une asthénie<sup>[11, 12]</sup>. Les résultats ont montré une réduction des scores de dépression mais aucun effet sur la fatigue. Fatigue et dépression ne semble donc pas relever du même mécanisme.

#### ▶▶▶▶

#### ISRS et bouffées de chaleur

Divers travaux ont montré l'intérêt des ISRS et plus particulièrement de la paroxétine (Deroxat®) dans la réduction des bouffées de chaleur<sup>[13]</sup>. Comme pour la paroxétine, la venlafaxine (Effexor®) aurait pour vertu de réduire, la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleurs<sup>[14]</sup>. Ceci est cependant à mettre en balance avec les effets secondaires de tels traitements et les interférences avec une éventuelle hormonothérapie par tamoxifène. De plus des difficultés méthodologiques, liées à l'absence de ligne de base avant traitement, en limite leur indication en pratique quotidienne<sup>[15]</sup>.

DCI	Spécialité	Présentation Orale
venlafaxine	Effexor®	cp à 25 et 50 mg cp à libération prolongée 37.5 mg et 75mg LP
milnacipran	Ixel®	gel à 50 mg
duloxétine	Cymbalta®	gel gastro résistante à 30 et 60 mg

Tableau 4

#### ■ Les inhibiteurs spécifiques de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

Comme pour les ATC, les IRSNa ont pour effets d'augmenter la concentration de sérotonine et de noradrénaline au niveau de la fente synaptique. Leur action plus sélective permet de réduire les effets secondaires observés chez les ATC relatifs à leurs effets sur les récepteurs muscariniques, histaminiques et alpha-1 adrénergiques. Trois produits sont actuellement disponibles en France, il s'agit de la venlafaxine (Effexor®), du milnacipran (Ixel®) et de la duloxétine (Cymbalta®). (Tableau 4)

Des travaux ont mis en évidence des propriétés antalgiques pour la venlafaxine<sup>[16]</sup> et pour la duloxétine qui a l'AMM dans cette indication en France.

#### ▶▶▶▶

#### Effets secondaires et précautions d'emploi

Les effets secondaires sont relativement superposables à ceux des ISRS. On retrouve de manière plus spécifique pour la venlafaxine la possibilité d'une augmentation de la pression artérielle si la posologie est supérieure à 300mg, l'utilisation doit être prudente chez l'hypertendu, ainsi que des troubles mictionnels plus particulièrement pour le milnacipran, qui est à utiliser avec prudence en cas d'hypertrophie prostatique.

### ■ Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les IMAO, sont contre-indiqués avec de nombreux médicaments, dont un certain nombre susceptible d'être utilisés en cancérologie. Ces interactions graves peuvent se produire avec de nombreux médicaments : anesthésiques, médicaments contre l'asthme, morphiniques, antihypertenseurs, sympathomimétiques, ISRS... Les IMAO ne représentent donc pas un traitement adapté au patient de cancérologie.

### ■ Autres antidépresseurs

Deux médicaments, la miansérine et la mirtazapine ont un mécanisme d'action essentiellement alpha-2 pré synaptique et possèdent un intérêt particulier en cancérologie.

La miansérine (Athytil®) est un des rares antidépresseurs ayant prouvé son efficacité dans le traitement de la dépression en cancérologie dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo<sup>[17]</sup>, avec un bon profil de tolérance<sup>[18]</sup>.

Plus récemment la mirtazapine (Norset®) a montré un profil d'action similaire, avec une action sédatrice et orexigène marquée. (Tableau 5)



### Prescription d'un antidépresseur

La prescription d'un antidépresseur en cancérologie tient compte des effets pharmacologiques propres à chaque médicament, en termes d'effets thérapeutiques ou indésirables, mais aussi des règles de prescription relatives à sa mise en œuvre et à sa surveillance.

### ■ Initiation du traitement et surveillance du traitement

Le traitement est initié en monothérapie, généralement en raison de leur meilleure tolérance. Les ISRS voire IRSNa sont prescrits en première intention. En fonction de l'état somatique ou de l'âge du patient, démarrer à demi dose, puis majorer la posologie en fonction de la

tolérance et de l'effet thérapeutique. A noter sur le plan de la galénique que le citalopram (Seroplex®) est le seul ISRS disponible en voie intraveineuse, ce qui peut se révéler utile dans les situations de réanimation, de mucite intense...

Il est essentiel lors de l'initiation du traitement de tenir compte d'une éventuelle expérience antérieure du patient. Une expérience négative avec un produit compromet l'adhésion du patient, dans ce cas reprendre les raisons de cet échec et proposer un produit différent.

Dans cette logique, l'information du patient est primordiale afin d'éviter un risque d'arrêt prématuré du traitement ou une mauvaise observance. On abordera plus spécifiquement :

- les effets secondaires possibles en début de traitement mais le plus souvent transitoires et spontanément régressifs (nausées, vertiges...)
- le délai d'action de 15 j à 4 semaines
- la durée minimale du traitement de 6 mois en deçà de laquelle le risque de rechute est supérieure à 80%

L'effet anxiolytique et hypnotique des ISRS survient dès la fin de la première semaine. La prescription d'anxiolytique ou d'hypnotique n'est donc pas systématique. Cependant elle peut s'avérer pertinente en cas d'anxiété associée, afin d'avoir une action immédiate et de limiter le risque d'arrêt prématuré du traitement antidépresseur (risque de majoration de l'anxiété en début de traitement).

Concernant le suivi du traitement, le patient sera revu à 8-15 jours pour s'assurer de la bonne tolérance et de la bonne observance.

En cas d'absence ou d'insuffisance d'effet sur le plan thérapeutique, majorer la posologie de l'antidépresseur en s'assurant de la bonne tolérance et de l'absence d'effets indésirables, si le traitement demeure inefficace il est préférable de changer de classe et de prescrire plutôt un IRSNa.

L'arrêt du traitement se fera progressivement, en informant le patient de la possibilité d'une rechute.

DCI	SPECIALITE	PRESENTATION ORALE
miansérine	Athytil®	Cp à 10, 30 et 60 mg
mirtazapine	Norset®	cp à 15 mg Solution buvable 15 mg/ml

Tableau 5

effet sédatif	effet psychostimulant	efficacité sur une anxiété associée	Effet antalgique	effet orexigène
-Deroxat®	-Prozac®	-Deroxat®	- ATC	-Athytil®
-Athytil®	-Ixel®	-Seroplex®	- Cymbalta®	-Norset®
-Norset®	-Effexor®	-Anafranil®	- Effexor®	-ATC
-Laroxyl®	-Vivalan®	(doses faibles)		
	-Tofranil®			

Tableau 6

## ■ Choix centré sur un effet thérapeutique

Les principaux effets associés à l'action antidépressive, susceptibles de présenter un intérêt dans la prise en charge du patient cancéreux sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 6).

## ■ Choix du produit en fonction de ses particularités métaboliques

### ▶▶▶▶ Présence de métabolites actifs

Ils peuvent augmenter le risque de toxicité d'un produit, notamment en cas de ralentissement métabolique, par risque accru de surdosage et par augmentation de la demi-vie. Chez les patients fragilisés, âgés, polymédiqués, chez lesquels on craint cette accumulation, on choisira des produits dépourvus de métabolites actifs : c'est le cas du Deroxat® ou du Floxyfral®. L'Ixel® a un métabolite très peu actif, comme le Seroplex®.

### ▶▶▶▶ Demi-vie

Pour la majeure partie des antidépresseurs, la demi-vie est à peu près la même, entre 24 et 36 heures, ce qui inclut éventuellement la demi-vie du principal métabolite actif. L'état d'équilibre est donc atteint en quelques jours. Une prise quotidienne suffit en général, même si en raison de la tolérance on la fragmente parfois. Des exceptions existent :

- demi-vie < à 24 heures pour l'Effexor® d'où plusieurs prises par jour dans sa forme à libération immédiate.
- la demi-vie longue du Prozac® est à connaître (4 à 7 jours pour la fluoxétine, 7 à 14 jours pour son métabolite actif la norfluoxétine).

### ▶▶▶▶ Liaison aux protéines plasmatiques

Elle est en général forte avec les antidépresseurs, supérieure à 90%. Elle n'est pas en pratique responsable d'interactions médicamenteuses. Elle est plus faible pour le Floxyfral®, l'Ixel®, le Seroplex®, l'Effexor®.

### ▶▶▶▶ Elimination

Le plus souvent les antidépresseurs sont éliminés après métabolisation hépatique, par voie rénale et hépatique. Des variations existent en fonction des produits. En pratique on peut retenir l'absence de contre indication dans l'insuffisance rénale ou hépatique modérée, avec nécessité d'utiliser les doses les plus faibles, en démarrant en général par la moitié de la dose minimale efficace.

En cas d'insuffisance rénale sévère le Zoloff® est peut-être le plus sûr en raison de la très faible excrétion rénale sous forme active et de l'absence de métabolite actif. En cas d'insuffisance hépatique sévère, la prescription d'Ixel® reste possible.

### ▶▶▶▶ Interactions médicamenteuses

Les interactions sont rares avec l'Athymil® et le Norset®. Comme nous l'avons vu les IRS sont, à des degrés variables, des inhibiteurs du cytochrome P450. Le Seroplex® est plutôt moins impliqué que les autres IRS dans ces interactions liées à la voie du cytochrome P450, l'Effexor® n'est que faiblement inhibiteur enzymatique.

## ●●●● Conclusion

Comme nous avons pu le voir, les antidépresseurs, outre leur indication princeps, présentent des vertus théra-

peutiques multiples. Qu'il s'agisse de troubles psychiatriques : troubles anxieux, troubles de l'adaptation...mais aussi de symptômes tel que la douleur ou l'insomnie...leur intérêt est fréquent en cancérologie.

Ils apparaissent donc, dans une logique de prise en charge de soins de support, comme un traitement de référence. A ce titre, la connaissance de leurs indications possibles, de leurs caractéristiques pharmacologiques ainsi que les conditions de mise en œuvre du traitement déterminent la réussite du traitement.

## ●●●● Les clés de l'échec d'un traitement antidépresseur en 7 points :

- ne pas s'être assuré d'une reconnaissance minimum de l'intérêt du traitement par le patient ;
- reprendre sans explications un produit qui lors d'un traitement précédent n'a pas réussi ou a engendré des effets secondaires importants ;
- ne pas expliquer les principaux effets secondaires (possibles) aux patients ;
- omettre une co-prescription d'anxiolytiques en début de traitement en cas d'anxiété associée ;
- ne pas informer du délai d'action de 2 à 4 semaines ;
- ne pas majorer la posologie en cas d'effet thérapeutique insuffisant ;
- ne pas indiquer la nécessité d'un traitement minimum de 6 mois ■

Conflits d'intérêts : aucun  
Références en page 213

# Savoir prescrire le Taxotère® dans le traitement du cancer de la prostate

MARINE GROSS-GOUPIL

Institut Gustave Roussy, Villejuif

Le Taxotère®, ou docétaxel, est un alcaloïde synthétisé en France (1989), appartenant à la famille des taxanes (ou taxoïdes), à partir des aiguilles de l'if européen (*Taxus baccata*). Il agit par stabilisation des microtubules, en inhibant leur dépolymérisation par liaison stable à la tubuline, et de ce fait provoque un blocage de la cellule en phase de mitose.

## Pharmacologie Clinique

Après administration selon une perfusion intra-veineuse d'une heure, la cinétique est triphasique et linéaire. Les concentrations plasmatiques et l'AUC de docétaxel sont en effet directement proportionnelles à la dose administrée. La clairance est elle, indépendante de la dose et du schéma d'administration. Le docétaxel est fortement lié aux protéines plasmatiques (95%), tout particulièrement l'albumine. Son métabolisme est hépatique, impliquant le cytochrome P 450. L'élimination est majoritairement biliaire, l'élimination urinaire quant à elle négligeable (<9%)<sup>[1,2]</sup>.

Compte-tenu de ces données pharmacocinétiques, la dose de docétaxel doit être adaptée en cas d'altération de la fonction hépatique (ASAT, ALAT > 1,5 N, PAL > 2,5N). Par contre, il n'est pas recommandé d'ajustement de dose en

cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients insuffisants rénaux sévères (Clairance de la créatinine < 30ml/min)<sup>[1,2]</sup>. Aux vues des données de pharmacocinétiques, il n'y a pas de recommandation particulière concernant la nécessité d'adaptation de doses chez les patients âgés.

## Indications (AMM)

Le Taxotère® a démontré son efficacité dans le traitement d'entités tumorales diverses, cancer du sein, du poumon non à petites cellules, gastrique, voies aérodigestives supérieures, ainsi que du cancer de la prostate métastatique hormono-réfractaire. Deux essais multicentriques randomisés de phase III, le TAX 327 et le SWOG 99-16 ont montré pour la première fois, que la chimiothérapie pouvait apporter un bénéfice, au-delà des réponses biologiques et cliniques, sur le plan de la survie. Dans cette situation, la chimiothérapie, à base de Taxotère® a permis d'obtenir une amélioration de la qualité de vie, de la survie sans progression, et plus récemment de la survie globale<sup>[3,4]</sup>. Le bénéfice en terme de survie globale reste limité avec une survie médiane de 19 mois dans les récents essais de

phase III randomisés et de 14 mois chez les patients symptomatiques<sup>[3]</sup>. Le schéma d'administration validé au cours des essais TAX-327 est un schéma classique toutes les 3 semaines, à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle. L'administration selon un schéma hebdomadaire à la posologie de 30 mg/m<sup>2</sup>, j1,8,15,22,29, toutes les 6 semaines, s'est avérée moins efficace en terme de réponse et de survie<sup>[3]</sup>.

## Administration et toxicité

Le docétaxel, après reconstitution, peut être administré par dilution dans une solution saline isotonique ou glucosé à 5%. Le volume recommandé est de 250 ml, hormis pour une dose supérieure à 240 mg, où une dilution dans 500 ml est recommandée. Le produit peut être administré par voie veineuse périphérique sans obligation de recours à un site implantable<sup>[1]</sup>.

Le schéma d'administration du docétaxel dans l'indication spécifique du cancer de la prostate, comprends une administration quotidienne continue de prednisone, 5mg deux fois par jour. La prémédication par dexaméthasone, 8 mg à 12 heures, 3 heures et 1 heure avant l'administration du docétaxel est par ailleurs recommandée afin de

prévenir les réactions hypersensitives potentielles et réduire l'incidence et la sévérité des syndromes de rétention hydrique.



## Effets secondaires

### ■ Toxicités aiguës

Les principaux effets secondaires observés avec le docétaxel dans cette indication ont été : la myélosuppression avec 32% de neutropénie de grade 3-4, rarement compliquée, la toxicité digestive à type de nausées, vomissements et de diarrhées<sup>[3]</sup>.

### ■ Toxicités cumulatives

Par ailleurs, des toxicités neurologique à type de neuropathie périphérique sensorielle, unguéale et les syndromes de rétention hydrique ont également été rapportés<sup>[3]</sup>.

Les contre-indications sont l'hyper-sensibilité au docétaxel ou à l'un des excipients, l'insuffisance hépatique sévère (ASAT, ALAT > 3,5 N, PAL > 6 N), un état septique évolutif<sup>[1, 2]</sup>.

Les hommes traités par docétaxel ne doivent pas recevoir de vaccins vivants (ex : vaccin contre fièvre jaune, ROR, BCG, Varicelle, Thyphoïde).



## Pour le médecin...

Surveillance de l'hémogramme et du bilan hépatique

Poursuite de la castration recommandée, par maintien de l'analogue de la LHRH<sup>[5]</sup>

Arrêt de l'antiandrogène initialement combiné<sup>[5]</sup>

Poursuite des traitements associés au contrôle des symptômes, en particulier de l'acide zolédronique<sup>[5]</sup>

Activité renforcée par la combinaison possible avec l'estramustine, sous réserve des précautions d'emploi<sup>[6]</sup>  
Risque d'interaction avec les inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 (ritonavir, ketoconazole, erythromycine par exemple)



## Pour le patient...

Chute des cheveux prévenue par le port d'un casque réfrigérant avant, pendant l'administration de la chimiothérapie  
Soins préventifs des ongles, coupés courts, solidité renforcée par application de vernis, possibilité de port de mouffles réfrigérées pendant la perfusion<sup>[7]</sup>.

En cas de fièvre, se mettre en contact avec le médecin traitant ou référent. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Taxotere-summary of product characteristics ; URL : <http://www.oncology.sanofi-aventis.com/tcl/cp/en/layout.jsp?cnt=37FEoFB1-4F15-4663-8oDg-076CB95CFB1B>
2. Bruno R, Vivier N, Vrgniol JC, De Phillips SL, Montay G, Scheiner LB. A population pharmacokinetic model for docetaxel (Taxotere) : model building and validation. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24(2) : 153-172.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, for the TAX 327 investigators. Docétaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351 : 1502-1512.
4. Petrilak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moynour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351 : 1513-1520.
5. Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, Carducci MA, Higano CS, Hussain MH, Scher HI. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Non-hormonal Therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33) : 5313-5318.
6. Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, Logothetis CJ, Pignon JP, Michiels S; Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer : a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007; 8 : 994-1000.
7. Scotté F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, Magherini E, Fabre-Guillevin E, Andrieu JM, Oudard S. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 2005; 23(19) : 4424-4429.

# Dose-intensité et dose-densité du témozolomide dans les gliomes en rechute

## Bases rationnelles et expériences cliniques

F. C. BIDARD, CH. DREYER, S. FAIVRE ET E. RAYMOND

Service Inter Hospitalier de Cancérologie Bichat Beaujon, Clichy

Le témozolomide (TMZ) est utilisé dans le traitement des gliomes de haut grade en association avec la radiothérapie ou en monothérapie.

En association avec la radiothérapie dans la prise en charge initiale du glioblastome multiforme, le schéma de référence est de 75mg/m<sup>2</sup>/j pendant 42 jours en continu administré 1 heure avant la radiothérapie, suivi de 6 cycles 200mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours tous les 28 jours.

En monothérapie, pour les gliomes progressifs ou en rechute, le schéma conventionnel est de 200mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours tous les 28 jours (après un premier cycle à 150mg/m<sup>2</sup>/j en cas d'antécédents de chimiothérapie). Les connaissances acquises sur les capacités de réparation de l'ADN des cellules tumorales de gliomes suggèrent qu'il est possible d'en exploiter les failles afin d'optimiser l'efficacité des chimiothérapies. Les caractéristiques biologiques exploitables dans cette stratégie sont résumées dans le **Tableau 1**.

Ces caractéristiques propres aux cellules gliales malignes suggèrent qu'il est possible de saturer les principaux mécanismes de réparation de l'ADN du témozolomide : soit en intensifiant les doses, soit en augmentant la fréquence d'administration. Dans les deux cas, les enzymes dont le rôle est de reconnaître et de réparer les lésions de l'ADN sont susceptibles de se trouver saturées par un grand nombre de lésions et ainsi capable de déclencher l'apoptose (sous réserve que ce mécanisme reste fonctionnel). Ainsi, en dehors du schéma

classique d'administration de ce médicament, plusieurs autres schémas d'administration ont été explorés dans le cadre d'essais cliniques, explorant l'augmentation de la dose-densité et de la dose-intensité du témozolomide.



### Rationnel de l'augmentation de la dose unitaire (dose-intensité)

Le témozolomide est une prodrogue passant la barrière hémato-méningée, chimiquement formée d'un noyau imidazole sur lequel s'implante une chaîne latérale repliée sur elle-même, et qui va être libérée par une simple réaction d'hydrolyse à pH physiologique, sans métabolisme hépatique. Cette chaîne latérale devient alors

« donneuse » d'un groupement méthyl. Les adduits méthyls se placent essentiellement sur l'oxygène en position 6 des bases guanines de l'ADN (O<sup>6</sup>-MeG). Ces adduits méthyls peuvent être directement enlevés par l'enzyme O<sup>6</sup>methyl-guanine methyl-transferase (O<sup>6</sup>MGMT), dont le niveau d'expression est inversement corrélé à l'activité du témozolomide<sup>(1)</sup>. Cette enzyme peut être saturée par un excès d'adduits méthyl, ces adduits devenant alors cytotoxiques. En effet, les guanines méthylées (O<sup>6</sup>-MeG) du brin « père » sont reconnues par le système de réplication de l'ADN comme une base adénine, conduisant à l'incorporation d'une thymidine dans le brin « fils » en cours d'élaboration. Bien que potentiellement responsables de dysfonctionnements des cellules filles, ces mutations et mésappariements G-T n'empêchent pas la survie des cellules en elles-mêmes. La toxicité des adduits

Mécanismes	Caractéristiques dans les gliomes malins
O <sup>6</sup> MGMT	Faible niveau d'expression dans les gliomes Niveau d'expression réduit sous traitement par témozolomide
Mésappariement de bases	Rarement déficient dans les gliomes malins
P53	Fonctionnel dans la majorité des cas

Tableau 1 : Caractéristiques des gliomes malins.

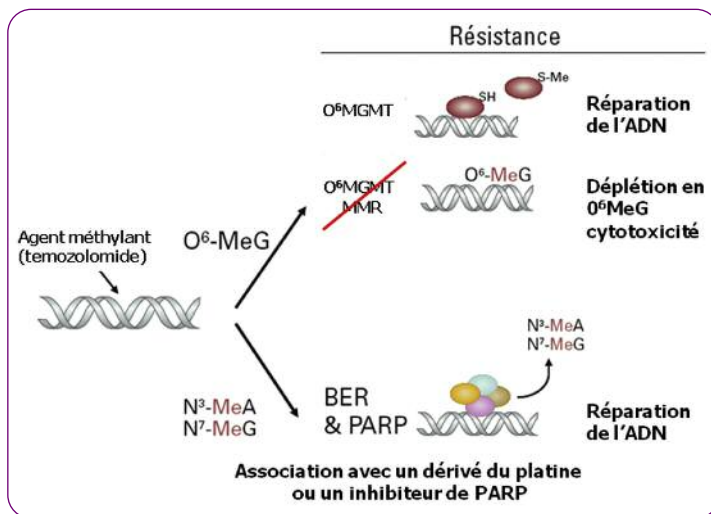


Figure 1 : Stratégies pour optimiser les effets des agents alkylants ou méthylants de l'ADN.

- Maximiser l'effet pro-apoptotique (signal de stress) des agents alkylants
  - Augmenter les doses de chimiothérapie
  - Augmenter la fréquence d'administration de la chimiothérapie
- Lutter contre la résistance intrinsèque aux agents alkylants
  - Dépléter en  $O^6$  AGT
  - Combiner les alkylants et nitrosurées avec d'autres agents anticancéreux aux mécanismes d'action différents.

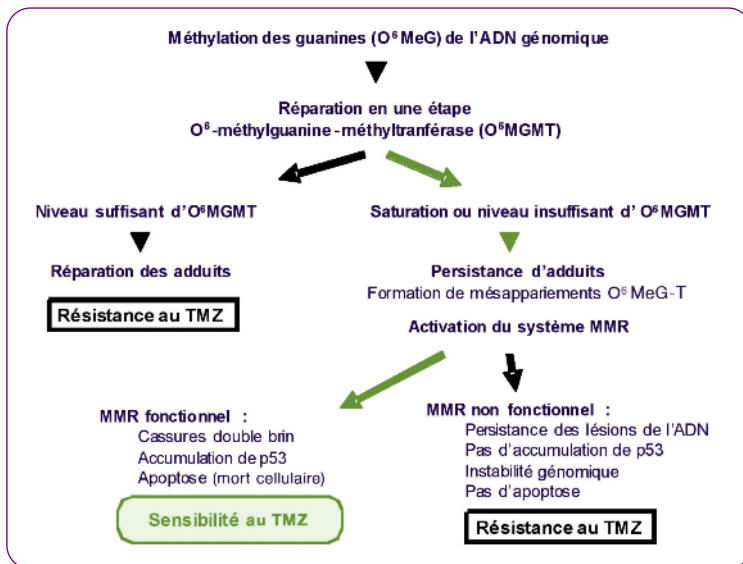


Figure 2 : Mécanismes principaux de l'action du témozolomide.

méthyls est en fait générée par les systèmes de réparation de l'ADN qu'ils déclenchent : la reconnaissance des mésappariements G-T active le système de réparation des mésappariements des bases (MisMatch Repair, MMR) qui excise les bases défectueuses et leur voisines, créant alors une cassure double brin (Figure 1). La multiplicité des cassures double brin active les

fonctions antiprolifératives et pro-apoptotiques de p53, conduisant finalement à la mort cellulaire. Outre un faible niveau d'expression de l' $O^6$ MGMT, la cytotoxicité du témozolomide nécessite donc que les systèmes MMR et d'apoptose p53-induite soient fonctionnels dans les cellules tumorales (Figure 2). Les adduits méthyl peuvent aussi se fixer sur des atomes d'azote

de la guanine ( $N^7$ -MeG) ou de l'adénine ( $N^7$ -MeA). Ces adduits sont alors reconnus et réparés par le système d'excision-réparation des bases (Base-Excision Repair, BER). Cette réparation n'implique qu'une cassure simple-brin et est généralement efficace. Toutefois, la mort cellulaire peut survenir en cas d'échec de cette réparation (dysfonction ou inhibition de PARP, de XRCC1, de l'ADN polymérase... ) (Figure 3).

Finalement, la mise en jeu de la cytotoxicité des systèmes MMR et BER nécessite la saturation de l' $O^6$ MGMT, système de réparation de première intention et non cytotoxique. Cette saturation peut se traduire par l'obtention de nombreuses lésions synchrones, ce qui correspond à une augmentation de la dose intensité du témozolomide.

### Rationnel de l'augmentation de la fréquence d'administration (dose-densité)

Le niveau d'expression de l'enzyme réparant les principales lésions de l'ADN induite par le témozolomide, l' $O^6$ MGMT, diminue après l'exposition des cellules à cet agent. L'action méthylante du témozolomide favorise en effet la méthylation des îlots CpG du promoteur de l' $O^6$ MGMT, ce qui est responsable de la diminution de la transcription du gène, et finalement une plus grande sensibilité au témozolomide pour la plupart des tumeurs concernées. Par ailleurs, l'accumulation de ces adduits provoque l'activation de p53 et l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2-M pour permettre la réparation des lésions de l'ADN avant la prochaine phase de synthèse de l'ADN. *In vitro*, après exposition à l'agent méthylant, les cellules de gliomes possédant une p53 fonctionnelle entrent donc dans une

phase de quiescence d'une durée estimée de quinze jours, et reprennent leur prolifération une fois les adduits méthyls réparés. Les cellules de gliomes p53-déficientes n'arrêtent pas leur cycle cellulaire après exposition au Temodal, conduisant à une mort cellulaire par catastrophe mitotique dans les quinze jours suivants l'exposition. L'augmentation de la dose-densité (par rapport au schéma d'administration sur 5 jours une fois par mois) pourrait ainsi empêcher que les cellules de gliomes n'aient le temps de réparer complètement les lésions de l'ADN entre deux administrations de chimiothérapie.

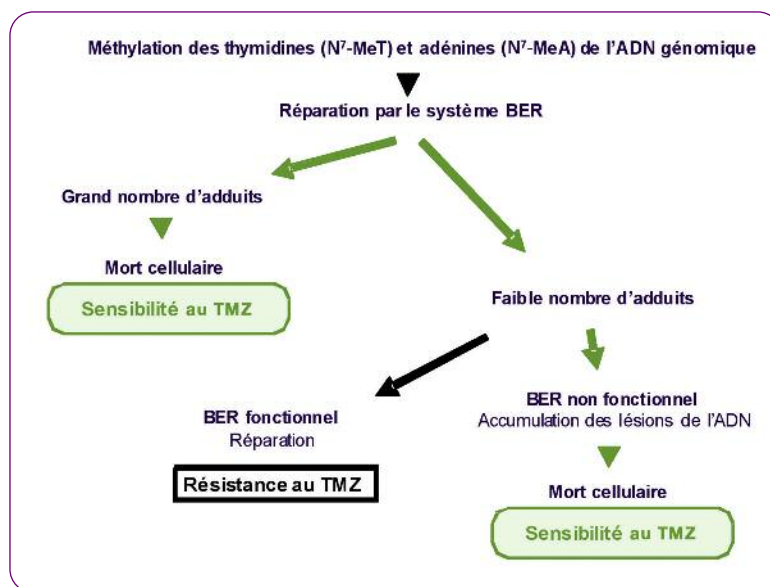


Figure 3 : Mécanismes auxiliaires de l'action du témozolomide.

## Schémas testés (hors autogreffe)

L'intensification de l'administration de témozolomide s'est développée jusqu'à la nécessité de réinjection de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre de véritables autogreffes, qui ne seront pas discutées ici.

Une phase I/II menée sur des gliomes en rechute ou progression, multiprétraités a combiné une exposition au témozolomide supérieure à 48 heures, et une augmentation de la dose-densité et de la dose-intensité. Un schéma d'administration sur 3 jours, bi-mensuel a donc été testé avec une augmentation progressive de la dose reçue par paliers de patients, la dose finalement retenue étant déterminée d'après les toxicités enregistrées<sup>(2)</sup>. 70 patients ont été traités, et le schéma retenu correspondait à l'administration de 300mg/m<sup>2</sup>/j pendant 3 jours, tous les 14 jours. Ce schéma permettant une augmentation de la dose intensité et de la dose densité n'est responsable que de toxicités hématologiques (essentiellement thrombopénies retardées et neutropénies) de grade 3 ou 4 que chez moins de 20% de patient/cycle. Les toxicités extra-hématologiques n'atteignaient pas les grades 3, ce qui

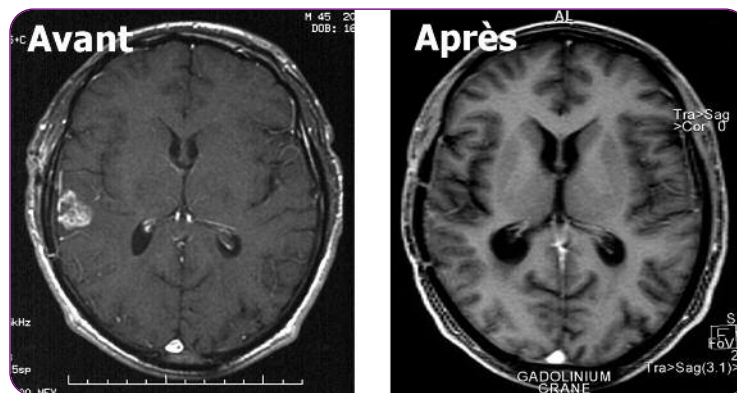


Figure 4 : Glioblastome multiforme : réponse complète en IRM sous dose dense de témozolomide

correspond à un profil de toxicité jugé acceptable pour une dose intensité 1,8 fois plus importante que le schéma standard. La réponse au traitement, telle qu'évaluée sur cette étude préliminaire, rapportait douze réponses objectives (Figure 4) et une PFS médiane variant entre 5,9 mois pour les glioblastomes (n=21) et 9,2 mois pour les astrocytomes anaplasiques (n=11), ce qui pouvait correspondre à une amélioration par rapport aux résultats des essais de monothérapie « classique ».

Un essai allemand a administré 150mg/m<sup>2</sup>/j pendant 7 jours, tous les 14 jours, chez 90 patients<sup>(3)</sup>. Avec un profil de tolérance comparable, cet essai

rapporte une PFS médiane identique pour les glioblastomes, à 5,9 mois. L'activité de l'O<sup>6</sup>MGMT dans les cellules tumorales, telle que mesurée lors de l'inclusion dans l'essai, ne corrélait pas avec l'efficacité du témozolomide. Si la première explication de cette non-corrélation reste la faible taille de l'échantillon, on pourrait aussi suggérer que l'administration répétée rapidement du témozolomide permet de s'affranchir de niveaux initiaux élevés de l'enzyme, grâce à la méthylation de son promoteur, comme évoqué précédemment.

Cette approche d'intensification a par ailleurs été testée par une équipe marseillaise, en situation « néo-

adjuvante », avant radiothérapie curative chez 29 patients présentant un glioblastome multiforme inopérable<sup>(4)</sup>. Le schéma retenu était le même que celui de l'essai allemand, pour 4 cycles de 28 jours. Avec un profil de toxicité là encore acceptable (20% de thrombopénie et 17% de neutropénie de grade 3-4), cette approche s'est traduite par une survie globale médiane de 6,1 mois, jugée décevante pour une première ligne de traitement. Dans cet échantillon restreint, l'activité de l'O<sup>6</sup>MGMT corrélait avec la survie, ne confirmant pas les données de l'essai allemand.

D'autres schémas thérapeutiques permettent une intensification de la dose totale de témozolomide administrée à chaque cycle. Ces schémas exploitent la bonne tolérance des doses journalières de ce médicament et s'efforcent de prolonger la durée d'exposition en maintenant une dose journalière élevée.

Des doses de 75 à 100 mg/m<sup>2</sup> ont ainsi été évaluées sur une durée d'administration prolongée de 21 jours tous les 28 jours (étude italienne sur 30 gliomes en rechute ou progression<sup>(5)</sup>), des doses de 90 mg/m<sup>2</sup> matin et soir pendant 9 jours tous les 28 jours (phase II new yorkaise chez 120 patients<sup>(6)</sup>) ou de façon continue sans interruption<sup>(7)</sup>. La réponse au traitement dans l'étude new yorkaise rapporte une PFS médiane variant entre 4,2 mois pour les glioblastomes, 5,8 mois pour les astrocytomes anaplasiques et 7,7 mois pour les oligodendrogliomes, et une survie

globale médiane de respectivement 8,8 mois, 14,6 mois et 18 mois.

L'étude canadienne<sup>(7)</sup> de phase II a eu pour but d'évaluer l'intérêt d'un traitement continu par témozolomide sans interruption à la posologie de 50 mg/m<sup>2</sup> 28/28 jours dans les glioblastomes (GBM) en première progression après radio-chimiothérapie concomitante. Cette étude incluant 120 patients a permis d'étudier séparément les patients qui rechutaient soit pendant la phase adjuvante classique (6 cycles de témozolomide mais la rechute devait avoir lieu après deux mois de traitement de monothérapie au moins pour limiter le nombre de patients en pseudo-progression) (Groupe 1), soit pendant la phase adjuvante prolongée de témozolomide (patients initialement répondeurs ou stables chez lesquels le témozolomide est poursuivi au-delà de 6 cycles) (Groupe 2) soit pendant la phase de surveillance après l'arrêt du schéma classique du témozolomide (au-delà des 6 cycles de monothérapie) (Groupe 3). La PFS à 6 mois était de 28,6% dans le groupe 1, de 9,5% dans le groupe 2 et de 30,4% dans le groupe 3. La survie à 1 an était de 27% dans le groupe 1, 14% dans le groupe 2 et 30% dans le groupe 3. Ainsi, la PFS était plutôt encourageante dans les groupes 1 et 3 mais moins dans le groupe 2. Le principal effet secondaire était une lymphopénie de grade 3 – 4 chez 21,6% des patients mais sans aucune infection opportuniste. De façon intéressante, les auteurs ont pu évaluer le statut MGMT chez 71/120 patients et ont ainsi montré qu'il n'y avait pas

de différence en termes de survie sans progression ni en termes de survie globale dans le groupe méthylé versus non méthylé. C'est ce qui fait dire aux auteurs qu'un schéma continu de témozolomide pourrait permettre de renverser la résistance au témozolomide des patients non méthylés.

Au total, les résultats des essais précoces semblent encourageants et mériteront d'être confirmés par des essais contrôlés.

## Conclusion

Indépendamment du développement actuel des thérapies moléculaire ciblées, l'optimisation des schémas d'administration des cytotoxiques devrait encore permettre d'améliorer le pronostic encore catastrophique de ces tumeurs. Le témozolomide est un médicament bien toléré et dont le schéma d'administration par voie orale peut facilement être modulé. Pour le témozolomide, les schémas dose-denses/doses-intenses reposant sur un rationnel biologique intéressant ont démontré leur faisabilité, et pourraient se développer avec des molécules « modulatrices » de la réparation de l'ADN (inhibiteurs de PARP...). De nombreux essais cliniques sont en cours pour répondre à ces questions, notamment l'étude RTOG 0525 comparant le schéma témozolomide classique à un schéma intensifié 100 mg/m<sup>2</sup> 21 jours sur 28. ■

## RÉFÉRENCES

- (1) Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, Mehta MP, Gilbert MR. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 1;26(25):4189-99.
- (2) Dose-dense regimen of temozolomide given every other week in patients with primary central nervous system tumors. Vera K, Djafari L, Favre S, Guillamo JS, Djazouli K, Osorio M, Parker F, Cioloca C, Abdulkarim B, Armand JP, Raymond E. *Ann Oncol*. 2004 Jan;15(1):161-71.
- (3) Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herlinger U, Platten M, Blaschke B, Meyermann R, Reifenberger G, Weller M, Wick W. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3357-61.
- (4) Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in inoperable newly diagnosed glioblastoma patients treated with neoadjuvant temozolomide. Chinot OL, Barrié M, Fuentes S, Eudes N, Lancelot S, Metellus P, Muracciole X, Braguer D, Ouafik L, Martin PM, Dufour H, Figarella-Branger D. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1470-5.
- (5) Multi-institutional phase II study of temozolomide administered twice daily in the treatment of recurrent high-grade gliomas. Balmaceda C, Peereboom D, Pannullo S, et al. *Cancer*. 2008; 112:1139-1146.
- (6) Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschi E, Biscuola M, Blatt V, Crinò L, Ermani M. *Br J Cancer*. 2006 Nov 6;95(9):1155-60.
- (7) The temozolomide RESCUE study: a phase II trial of continuous (28/28) dose intense temozolomide (TMZ) after progression on conventional 5/28 day TMZ in patients with recurrent malignant glioma. Perry JR, Mason WP, Belanger K et al. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 2010, communication orale.

# Docétaxel dans le cancer de prostate hormono-résistant : Les promesses de nouvelles associations

ASCO génito-urinaire 2009

NATHALIE GARNIER-VIOUGEAT

Institut Curie - Paris

Le cancer de prostate est la 2<sup>ème</sup> cause de décès chez l'homme dans les pays occidentaux.

L'hormono-résistance dans le cancer de prostate est un phénomène d'échappement qui se produit en moyenne au bout de 2 ou 3 ans d'hormonothérapie essentiellement chez les stades T3 ou métastatiques et se définit par la progression de la maladie (biologique et/ou clinique) alors que l'hormonothérapie avait été efficace initialement et que son effet s'épuise.

Les alternatives possibles sont alors la chimiothérapie, la radiothérapie.

La radiothérapie est indiquée plus spécifiquement à visée antalgique dans le cadre du CPHR métastatique en évolutivité osseuse localisée. La chimio-

thérapie s'intègre dans une thérapeutique plus adaptée à une maladie métastatique diffuse ou et/ou une évolutivité biologique.

L'histoire naturelle de la maladie montre que la survie est en moyenne de 1 an au stade HRPCM et la mitoxantrone a montré un bénéfice clinique sans augmenter la survie.

Les résultats de l'essai de phase III, TAX327 ont montré un **bénéfice en survie globale statistiquement significatif** d'un traitement par docétaxel-prednisone (75mg/m<sup>2</sup>,

administré toutes les 3 semaines) chez des patients atteints de cancer de prostate hormono-résistant (CPHR) métastatique (19,2 mois *versus* 16,3 mois, p=0,002) comparé au schéma mitoxantrone-prednisone. Cette étude randomisée internationale multicentrique réalisée sur plus de 1000 patients atteints d'un cancer de prostate métastatique hormono-réfractaire et dont 55% des patients étaient peu ou pas symptomatiques, consistait d'une part en l'administration sur 3 bras de 5 mg, deux fois par jour de prednisone puis de

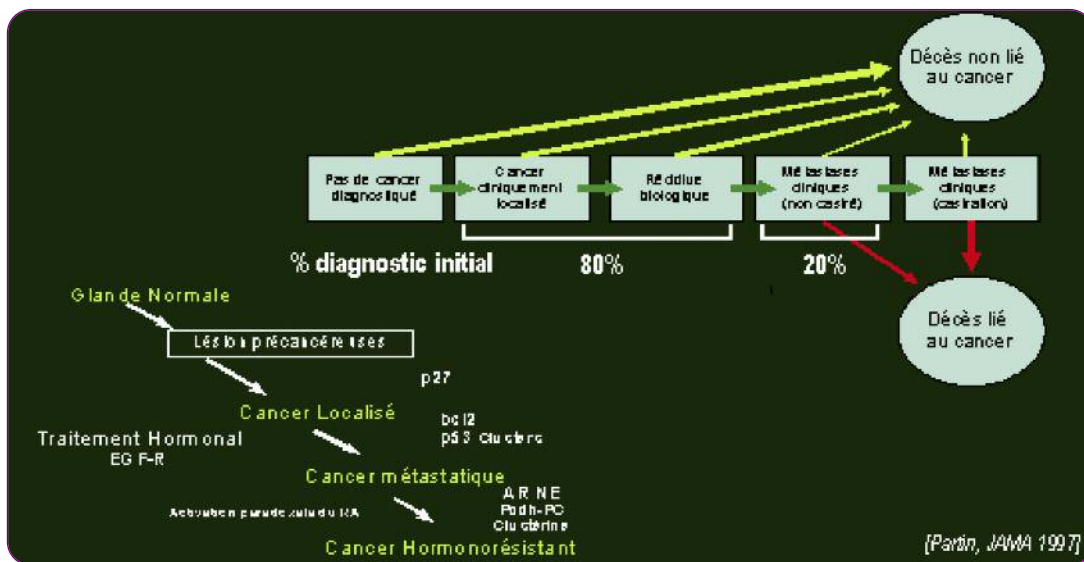


Figure 1

mitoxantrone (12mg/m<sup>2</sup>, administré toutes les 3 semaines) pour le bras de référence et docétaxel (75mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines) ou bien administré de façon hebdomadaire à la dose de 30mg/m<sup>2</sup>, 5 semaines consécutives sur 6. Le critère principal était la survie globale. Les critères secondaires étaient l'évaluation de la diminution de la douleur, la diminution du taux de PSA>50% et la qualité de vie.

Notons alors que le bras docétaxel hebdomadaire a également démontré une supériorité en survie globale de 17,4 mois cependant non significative par rapport au bras mitoxantrone.

Ces résultats ont été par contre hautement significatifs chez les patients ayant un PSA initial élevé ( $\geq 115$ ng/ml) avec un HR de 0,83 dans le bras docétaxel-prednisone contre 0,73 dans le bras mitoxantrone-docétaxel.

Les patients présentant un PS>90% vivent en moyenne 8 mois plus longtemps que ceux dont le PS<80%. Cependant le HR de ces 2 groupes était similaire et respectivement de 0,75 et 0,82 pour le bras traité par docétaxel-prednisone et celui traité par mitoxantrone-prednisone.

Les 456 patients présentant des douleurs à l'inclusion dans l'étude (définis par un PPI>2 ou AS>10) présentaient une durée de vie moins importante que ceux non douloureux au début de l'étude. Le HR pour les patients douloureux ainsi définis, était de 0,73 et 0,85 respectivement pour les patients traités par docétaxel-prednisone et mitoxantrone-prednisone.

Pour une population mineure de patients symptomatiques (FACT-P score>128, PPI>2 et AS >10) le maintien en bénéfice de survie était obtenu avec l'association docétaxel-prednisone.

En Grande-Bretagne, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recommande depuis 2006, l'usage du docétaxel dans le traitement des CPHR métastatiques. Peu de datas permettent cependant de

préciser la différence en terme de médiane de survie entre les patients traités avant ou après l'apparition des symptômes.

NICE, dans une étude observationnelle faite dans 4 centres UK analysant chez des patients traités par (abstract .....) - du docétaxel hebdomadaire après un cycle de chimiothérapie, les variables suivantes : présence ou absence de douleurs, PSADT, score de gleason, PAL et nombre d'hormonothérapies de première ligne.

La médiane de survie des 79 patients éligibles était de 16 mois. 39 étaient asymptomatiques au moment de débiter la chimiothérapie et 40 étaient douloureux. La médiane de survie (MS) était de 12 mois (95% CI 9,23 14,77) dans le bras symptomatique et 22 mois (95% CI 15,18 24,81) dans le groupe asymptomatique. La différence de MS entre les deux groupes est significative (p=0,014). La réponse en terme de diminution du taux de PSA  $\geq 50\%$  est équivalente dans les 2 groupes jusqu'à 60% en fin de traitement. Pas de différence entre les 2 groupes en termes de médiane de PSADT (67,7 jours), ni en termes de taux de PAL, ou de nombre de lignes d'hormonothérapie avant traitement chimiothérapique ou de score de Gleason.

Il en résulte, dans cette étude, qu'il est important de ne pas différer l'initiation de la chimiothérapie à l'apparition des symptômes dans le CPHR métastatique afin d'optimiser son efficacité, notamment en terme de médiane de survie. (General poster Session C (Board A76))

Une étude rétrospective (General Poster Session C, board A5) sur une période de 2 ans des pratiques de prescription du docétaxel dans le CPHR a été réalisée à l'hôpital Princess Margaret au Canada. Celle-ci était initiée pour 96 patients éligibles, dans un contexte de rising PSA (90%), l'apparition de symptômes douloureux (71%). 18% seulement recevaient du docétaxel dans

un contexte de rising PSA.

7 cycles ont été administrés en moyenne. La réponse en terme de PSA était de 61%, le temps jusqu'à progression de 1,5 mois et la durée de réponse de 6,8 mois. L'évolution de la maladie était le motif le plus fréquent d'arrêt de la thérapeutique (36%). Les toxicités les plus fréquentes étaient la fatigue (32%) et les neuropathies (22%). En pratique, le docétaxel est bien toléré dans le traitement du CPHR métastatique. Les taux de réponse et la toxicité étaient comparables à ceux qui étaient observés dans les essais randomisés. Il a été observé un taux de 22% de réponse en seconde ligne de traitement avec une médiane de durée de réponse de 4 mois.

▶▶▶▶

#### L'étude des mécanismes directs :

- altérations du récepteurs aux androgènes (surexpression (region Xp11-q13), autophosphorylation, mutation du récepteur dans la lignée LNCaP) ;
- rôle des facteurs de croissance et de leurs récepteurs (EGF-TGF, EGF-R et EGF sont surexprimés dans le cancer de prostate en comparaison avec l'adénome et associés à une activité autocrine) ;
- modification de l'expression des récepteurs des facteurs de croissance comme c-erbB2-HER-2/neu, FGF, IFG (IGFBP5 et IGFBP2) ;
- résistance aux gènes responsables de l'apoptose comme Bcl-2 (p53, clusterine) et acquisition d'un phénotype neuroendocrine.

▶▶▶▶

#### Et des mécanismes indirects :

- dégradation de la matrice extracellulaire,
- néoangiogenèse
- molécules d'adhésion cellulaire (E-Cadherine et beta-caténine) dont pourrait résulter l'hormono-échappement dans le cancer de prostate, ouvrent la voie aux thérapeu-

tiques ciblées qui potentialiseraient les effets déjà mesurables du docétaxel. Vous trouverez à la suite la liste non exhaustive des essais présentés lors de l'ASCO GU, Orlando 2009, suggérant une association intéressante du docétaxel à diverses thérapeutiques ciblant les voies d'échappement annoncées précédemment.

L'immunothérapie GVAX pour le traitement du cancer de prostate (oral abstract Session A, General poster session B et LBA150, general poster session C), est étudiée dans 2 essais randomisés multicentriques de phase III réalisés sur 1200 patients atteints d'un cancer de prostate métastatique hormono-réfractaire. Elle consiste en l'administration par voie sous-cutanée de cellules dérivées de 2 lignées de cancer de prostate, secondairement modifiées pour synthétiser du GM-CSF, puis irradiées.

**La première étude, VITAL-1**, initiée en 2004, réalisée chez 626 patients asymptomatiques, compare GVAX au traitement de référence associant prednisone et docétaxel. CG1940/CG8711 (500 million/ 300 millions de cellules transfectées doses, toutes les 2 semaines pour 13 doses ont été administrées aux patients du bras expérimental. A l'issue de cette étude, la médiane de surveillance était de 66 semaines. Les caractéristiques de la population de chaque bras étaient superposables. Le Halabi predicted survival (HPS) était de 16 mois pour chaque bras. Plus de 48% des patients avaient un Gleason >8. Les effets secondaires ont été observés dans seulement 8,8% des cas contre 43% dans le bras de référence.

La médiane de survie fut de 20,7 mois dans le bras GVAX contre 21,7 mois dans le bras de référence (1.03 95% IC (0.83, 1.28)) avec un p non significatif cependant de 0,78. Le calcul des courbes de Kaplan Meier montre un croisement à 22 mois. Les patients caractérisés par un HPS >18 mois ont

une médiane de survie prolongées de 29,7 mois pour le bras vacciné contre 27,1 mois pour le bras de référence avec un hazard ratio de 0,90 (0,61-1,33) et un p non significatif de 0,60.

Cette étude a donc permis de suggérer un effet favorable tardif de la vaccination antitumorale par GVAX, malgré des résultats non significatifs en terme de médiane de survie comparé à la chimiothérapie, pour une toxicité favorable. Par ailleurs, les patients avec un HPS >18 mois bénéficieraient plus de la vaccination.

**La seconde étude VITAL-2**, compare la combinaison immunothérapie-docétaxel au traitement de référence, docétaxel-prednisone chez les patients symptomatiques, atteints d'un cancer de prostate hormono-résistant, rapporte une supériorité en terme de survie globale (14,1 mois versus 12,2 mois) en faveur du bras contrôle.

Il s'agit d'une étude randomisée de phase III, multicentrique réalisée en Amérique du Nord et en Europe, à 2 bras, effectuée sur une population de 408 patients (au lieu des 600 prévus, du fait d'une recrudescence des décès de 67 dans le bras D+G contre 47 dans le bras D+P) Les patients devaient être naïfs d'une chimiothérapie par docétaxel, atteints d'un CPHR, douloureux et traités par antalgiques opioïdes. Le critère principal était la survie globale. Chaque bras reçut 75mg/m<sup>2</sup> de docétaxel tous les 3 mois, à raison de 10 cycles. Seul le bras contrôle reçut 10mg de prednisone par jour. CG1940/CG8711 était administré 48h après chaque perfusion de docétaxel dans le bras expérimental, toutes les 3 semaines pendant 10 cycles poursuivis par une vaccination d'entretien toutes les 4 semaines.

La médiane de survie estimée sur les facteurs pronostiques du nomogramme Halabi était de 13 mois dans chaque bras.

Il est à noter que les patients inclus dans le bras docétaxel-GVAX ont reçu en

moyenne moins de cycles de docétaxel que dans le bras contrôle (5 contre 7) avec un p significatif de 0,01. Il n'a pas été observé de toxicité supérieure dans le bras D+G permettant d'expliquer la surmortalité.

La survie globale était plus faible avec une médiane de survie de 12,2 mois dans le bras G+D contre 14,1 mois dans le bras D+P avec un HR de 1.7, un intervalle de confiance de 95% (1.15, 2.53) avec un p=0,0076

Une analyse de sous-groupe permettant de mettre en évidence une catégorie de patients pouvant bénéficier de cette association est en cours, mais l'homogénéité des 2 bras évaluée par les nomogrammes laissent peu d'espoir à cette thérapeutique.

Il n'existe pas de traitement standard de seconde ligne après docétaxel dans le CPHR métastatique. Le VEGF est un des facteurs de croissance des vaisseaux nourriciers de la tumeur qui fait l'objet du développement de nombreuses thérapeutiques. Le Cediranib est une petite molécule inhibiteur du récepteur tyrosine kinase au VEGF. Son usage est testé dans le CPHR, chez des patients présentant des signes cliniques ou/et radiographiques de progression sous docétaxel, sans limite de nombre de ligne de traitement par chimio ou radiothérapie. La dose initiale administrée était de 20mg/j. Une évaluation pré et post traitement était effectuée par scanner DCE-MRI. Une réduction des volumes des ganglions métastatiques, métastases pulmonaires, hépatiques et osseuses a été observée. Les taux de PSA n'étaient pas corrélés aux réponses radiologiques. Les effets secondaires étaient ceux attendus pour les anti-angiogéniques : HTA, dysphonie.

L'Imatinib est également un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase qui module le PDGFR-beta. L'hypothèse supportée par une étude de phase I suggère que son association au docétaxel prolonge

le TTP (time to progression) dans le traitement du CPHR. L'étude de phase I I a d'abord associé un traitement par docétaxel 60mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines à l'Imatinib à la posologie de 400mg/j, secondairement diminuée à 400mg, 10 jours sur 21 du fait de la toxicité du médicament. Le critère principal était le TTP. Les critères secondaires étaient la baisse du PSA et la survie globale (General Poster Session, board A43).

L'étude phase I CNTO 328 (General poster session C, board A16), expose l'association d'un anticorps anti-IL6 monoclonal au docétaxel dans le CPHR métastatique. L'IL-6 serait responsable de la résistance à l'apoptose sous chimiothérapie de la cellule tumorale prostatique.

Le CNTO 328 est administré en combinaison avec le docétaxel (75mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines) selon 3 bras avec escalades de dose : 1 bras à 6mg/kg tous les 15 jours, 1 bras à 9mg/kg toutes les 3 semaines enfin un autre à 12mg/kg toutes les 3 semaines, après un premier cycle de docétaxel seul afin d'évaluer l'influence du CNTO 328 sur la pharmacocinétique du docétaxel.

Réponse tumorale et PSA sont évalués. La CRP est également mesurée. 33 patients d'un âge médian de 66 ans ont reçu 6 cycles de docétaxel. 29 patients ont reçu une dose de CNTO 328 combinée au docétaxel.

L'association CNTO 328 et docétaxel a été bien tolérée : neutropénies (69%), fatigue (14%), dyspnée (21%) pour les plus fréquents, une tolérance correcte comparable au docétaxel seul. Aucun décès toxique dû à l'association n'a été noté. L'étude préliminaire objective une baisse de plus de 50% du PSA chez 55% des patients qui suggère l'évaluation du CNTO 328 dans d'autres études dans le traitement du cancer de prostate, notamment dans la potentialisation de l'action du docétaxel.

L'étude de phase I/II associant le Dasatinib (inhibiteur de tyrosine-kinase

BCR-ABL) et le docétaxel chez les patients atteints d'un cancer de prostate hormono-résistant suggère une potentialisation de l'action anti-tumorale et anti-ostéoclastique à la posologie quotidienne de 100mg/j de Dasatinib et 75mg/m<sup>2</sup>/21j de docétaxel avec une toxicité acceptable marquée par une majorité de troubles gastro-intestinaux et toxicités cutanées de grade 1-2 (General poster session C, board A29).

L'étude de phase II associant l'Ezastaurin au docétaxel+prednisone suivi d'ezastaurin en entretien dans le cancer de prostate hormono-résistant est en cours d'évaluation (général poster session C, board 30).

L'étude de phase II/III évaluant l'association du docétaxel à l'acide zolédronique+/-strontium-89 dans le CPHR en cours d'évaluation est très prometteuse (General Poster Session C, board A32).

Par ailleurs s'appuyant sur un premier essai utilisant du picoplatin (modélisation d'un platine pour les tumeurs platinorésistantes) chez les malades atteints de CPHR avec des taux de réponse autour de 25%, a été proposé un essai de phase I/II, l'associant au docétaxel dont les résultats préliminaires sous-entendent une réponse biologique chez près de 78% des patients avec une toxicité acceptable (General Poster Session C, board A38). Une seconde ligne après échappement au docétaxel propose l'association du satraplatin au bevacizumab. La phase II est en cours (General poster Session C, board A42).

Dans ce même contexte, une étude d'actualisation des pratiques rapporte qu'un traitement en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie par docétaxel dans le CPHR chez des patients ayant répondu en 1<sup>ère</sup> ligne au docétaxel avec une période de rémission biologique peut être envisagé et permet d'obtenir des taux de réponse notables avec une médiane de survie globale de 15,9 mois

(General poster session C, board A37). Cette étude a été réalisée sur 107 patients atteints d'un cancer de prostate hormono-refractaire, qui avaient été traités par docétaxel 75mg/m<sup>2</sup>, toutes les 3 semaines associée à prednisolone 10mg/j en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie. L'âge moyen de ces derniers était de 70 ans (entre 43 et 87 ans). Le PSA médian initial était de 185 ng/ml (6,6 à 2,000). Parmi ces 107 patients, 22 furent re-traités par docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, toutes les trois semaines associé à la prednisolone) dont 7 furent encore re-traités par la même association.

Le nombre de cycles de chimiothérapie administrée ont été de 650, 119 et 88 respectivement en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>nde</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne de traitement.

59% des patients ont répondu à la première ligne de docétaxel. Chez ces initiaux répondeurs, 90% ont répondu en seconde ligne et 71% en troisième ligne selon une baisse du PSA supérieure à 50%. L'intervalle libre entre la première et la seconde ligne de traitement était de 24 semaines et 21 semaines entre la seconde et la troisième.

Les neutropénies de grade % ont été observées dans 2,9%, 4,2% et 5,2% sur l'ensemble des cycles de chimiothérapie administrés en première, seconde et troisième ligne, respectivement.

La surexpression des protéines anti-apoptotiques de la famille de Bcl-2 est comme nous l'avons précédemment évoqué une voie d'échappement à l'hormonothérapie des cancers de prostate. L'AT-101 est un pan-Bcl-2 inhibiteur et potentialise l'induction des protéines pro-apoptotiques. Son efficacité a déjà été développée *in vitro* et *in vivo* sur des modèles murins, en usage seul ou en association. L'essai de phase I/II étudiant l'association de l'AT-101 avec la prednisone et le docétaxel (75mg/m<sup>2</sup>/21j) rapporte une tolérance acceptable marquée essentiellement par de l'asthénie (47%) et des troubles

digestifs. Les résultats préliminaires rapporteraient une réponse tant sur les critères RECIST que sur le PSA.

L'essai de phase I/II étudiant l'association du docétaxel et de la gemcitabine rapporte une efficacité comparable en termes de survie globale au bras contrôle avec docétaxel avec une tolérance acceptable.

L'essai de phase I/II étudiant l'association du YM155, protéine de la famille des inhibiteurs de l'apoptose par l'inhibition des caspases et procaspases, au docétaxel administré en première étape suggère une majoration de l'activité et une prolongation des traitements.

D'autre part, il n'a pas été démontré d'intérêt (PSA, TTP-SAP, OS) de la castration androgénique lors du traitement par docétaxel. Cependant, un quart des patients ont montré une récupération de l'hormono-sensibilité après traitement par docétaxel.

L'essai de phase II évaluant la pharmacocinétique de l'association du docétaxel+prednisone+endoxan métromique+celecoxib rapporte une activité synergique intéressante, actuellement en cours d'exploration avec l'évaluation des taux sériques de TPS-1, VEGF, sVEGF-2, VE-cadherin mRNA et l'expression de TSP-1 et VEGF dans les cellules mononuclées du sang périphérique, marqueurs d'une probable activité anti-angiogénique.

L'ensemble de ces essais dont nous ne possédons que des évaluations préliminaires suggère la potentialisation des propriétés pro-apoptotiques du docétaxel par de nouvelles molécules actuellement en cours de développement dans de nombreux organes. Elle ouvre alors la voie à de nouvelles associations synergiques du docétaxel, aux thérapies ciblant les voies directes et indirectes d'échappement à l'hormonothérapie et suggère parfois, une

réactivation de l'hormono-sensibilité par la chimiothérapie.

Il convient enfin de rapporter l'étude pilote (general poster session A, board A62) menée dans 2 centres australiens visant à évaluer l'intérêt de la TEP dans la surveillance radiologique des patients traités par docétaxel. Cette étude menée chez des patients atteints de cancer de prostate à l'exclusion des stades T3/4 ou N1 ou M1 consistait à réaliser avant et après traitement néoadjuvant (et donc avant PR) par docétaxel 75mg/m<sup>2</sup>, toutes les 3 semaines, le taux de PSA ainsi qu'à réaliser un scanner TAP ainsi qu'un PET scanner au FDG et un autre à la choline. Cette étude a permis de mettre en évidence l'intérêt du scanner PET-choline, ce dernier objectivant de parfaites corrélations entre les sites tumoraux et l'analyse anatomopathologique effectuée après prostatectomie radicale. ■

Conflits d'intérêts : aucun

# Actualités en Soins de Support :

Congrès de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), Rome, 25 - 27 juin 2009

MARIO DI PALMA,

Institut Gustave Roussy



## Vous avez dit « MASCC » ?

La MASCC est, comme son nom l'indique, une association internationale multidisciplinaire et pluri-professionnelle dont le but est de favoriser la recherche, l'enseignement, et d'améliorer la prise en charge des patients dans tout ce qui concerne les Soins de Support Oncologiques. Cette société existe maintenant depuis 1990. La pluridisciplinarité est une réalité à la MASCC puisqu'une bonne partie des adhérents sont infirmiers, psychologues, kinésithérapeutes ou diététiciennes. Cette société a eu un rôle pionnier en particulier dans la définition de Bonnes Pratiques pour les soins de support avec, depuis sa création, des groupes de travail spécifiques abordant les différents aspects des Soins de Support. On doit ainsi à la MASCC en particulier un travail de référence concernant la stratégie de prise en charge des neutropénies fébriles, ayant abouti à l'élaboration d'un score permettant d'adapter le type de prise en charge (ambulatoire ou en hospitalisation) des patients souffrant d'une neutropénie fébrile.

On doit également à la MASCC la création et la mise à jour régulière de bonnes pratiques dans les traitements antiémétiques, ou la prise en charge des mucites. Les travaux de la MASCC ont donné lieu régulièrement à des réunions conjointes avec l'ASCO ou l'ESMO. Le président actuel de la

MASCC est Jorn Herrstedt. On trouve parmi ses prédécesseurs Paul Hesketh, Richard Gralla, Lawrence Einhorn ou encore Matti Aapro.

fébriles, mucites, antiémétiques ...) des travaux originaux importants sont parfois préférentiellement présentés à la MASCC.

## Le congrès 2009

Le congrès de la MASCC a, comme tous les ans, abordé les différents aspects des Soins de Support Oncologiques avec par exemple Patricia Ganz sur les problèmes des séquelles, en particulier cardiovasculaires, chez les patients traités pour un cancer parfois de nombreuses années auparavant. Une session très importante a fait le point sur les problèmes méthodologiques liés à la recherche en Soins de Support. Cette année le focus a été mis sur la prise en charge des patients souffrant d'un cancer bronchique ainsi que sur les complications cutanées, en particulier liées aux traitements ciblés lors d'une session dirigée par Mario Lacouture.

Il faut souligner que, si beaucoup de communications sur les Soins de Support sont présentées à l'ASCO, dans les domaines de prédilection de la MASCC (gestion des neutropénies

## Vers une extension de l'utilisation des anti-NK1 pour les chimiothérapies moyennement émétisantes

Un bon exemple de ces travaux originaux dévoilés à la MASCC est la présentation des résultats définitifs (résultats préliminaires à l'ASCO 2009) de l'étude évaluant l'intérêt de l'Aprépitant dans la prévention des nausées et vomissements induits par des chimiothérapies moyennement émétisantes<sup>(1)</sup>.

L'intérêt de l'Aprépitant a déjà été démontré en cas de chimiothérapie hautement émétisante<sup>(2,3)</sup> et chez des patientes souffrant d'un cancer du sein recevant une chimiothérapie adjuvante par l'association Antracycline/Cyclophosphamide : bien qu'il s'agisse d'une chimiothérapie classée comme « moyennement émétisante », du fait du contexte de ce traitement, cette situation doit être considérée comme

une situation à haut risque, et donc bénéficier en prévention du triplé Sétron, anti-NK1, et Corticoïdes.

L'étude de B. Rapoport démontre clairement l'intérêt de l'Aprépitant dans des situations classées comme moyennement émétisantes.

C'est une étude de phase III randomisée en double aveugle, concernant 848 patients traités par Sétron/Corticoïdes et Aprépitant ou placebo. Diverses chimiothérapies étaient utilisées à base de Carboplatine, Oxaliplatine, Epirubicine, Ifosphamide, Irinotécan, etc... Le critère principal était l'absence de vomissement pendant les 5 jours suivant l'administration de la chimiothérapie. Les résultats montrent une amélioration sur ce paramètre, 76 % versus 62 % ( $p < 0.01$ ), cette différence étant significative également si on considère séparément les vomissements aigus et retardés. L'amélioration concerne également l'absence de nausée et vomissement et l'absence de recours à un traitement de secours avec un taux de 69 % versus 56 % globalement ( $p < 0.01$ ), la différence étant également retrouvée si on considère séparément la phase aigüe ou la phase retardée. Cette amélioration du contrôle des nausées et vomissements existe quel que soit le type de cancer considéré.

Cette étude est importante car elle va dans le sens de l'amélioration continue de la prise en charge d'un symptôme qui reste préoccupant pour les patients. Il faut rappeler que les nausées sont aujourd'hui pour les patients l'un des effets secondaires les plus redoutés et les plus mal tolérés en terme de qualité de vie.

Malgré les recommandations de toutes les sociétés savantes<sup>(4)</sup> (MASCC, ASCO, ESMO, NCCN), une bonne partie des patients traités par des chimiothérapies hautement émétisantes, y compris du Cisplatine, aujourd'hui encore, ne reçoivent pas le triplé Sétron / Inhibiteur des récepteurs NK1 / Corticoïdes.

Or, en l'absence d'anti-NK1, c'est un patient sur deux qui va souffrir de nausées et de vomissements retardés. Un effort doit être fait pour réellement appliquer ces bonnes pratiques au quotidien et tenir compte non seulement de la chimiothérapie, mais également du contexte personnel du patient (antécédents émétiques, parce qu'il a reçu une chimiothérapie préalable ou parce qu'il souffre du mal des transports, situation psychologique difficile ...). La mise à jour officielle des recommandations de la MASCC cette année ira dans ce sens. Il convient aussi de rappeler qu'il faut donner d'emblée le traitement le plus efficace possible,

et ne pas attendre de tester un traitement antiémétique insuffisant, ce qui est le meilleur moyen de se mettre en échec.

## Les Français à la MASCC

La représentation française à la MASCC a été jusqu'ici plutôt réduite, mais il est certain que la création de l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS) (voir Réflexion Médecine Oncologique janvier 2009) devrait changer cette situation. Un symposium en français a été intégré au congrès de Rome, permettant d'aborder des sujets comme les problèmes liés à l'annonce (Florence Barruel - Psychologue, Montfermeil), la gestion des abords veineux (Didier Kamioner, Hôpital Privé de l'Ouest Parisien), ou encore avec Vincent Launay-Vacher (Pharmacien à la Pitié) l'évaluation de la fonction rénale chez des patients traités pour un cancer. Rendez-vous est donc pris pour la MASCC 2010, à Vancouver. ■

Conflits d'intérêts : aucun



## RÉFÉRENCES

- 1- Rapoport BL, Jordan K, Boice JA et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Supp Care Cancer*, July 2009, online publication
- 2- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ and al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 21 (22) : 4112-4119
- 3- Boli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD and al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 97 (12) : 3090-3098
- 4- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR and al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 24 (18) : 2932-2947

Note : L'ensemble des recommandations mises à jour est disponible sur le site de la MASCC [www.mascc.org](http://www.mascc.org).