

Prise en charge de l'ostéoporose secondaire à l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate

Thomas GONZALEZ (CCA rhumatologie- Service du Pr VILLANI)

Epidémiologie

- ▶ 1^{er} Cancer chez l'homme

En 2017, en France

- ▶ 48 427 nouveaux cas estimés / an
- ▶ 8 207 décès estimés / an
- ▶ 94% survie à 5 ans

- ▶ Différents traitements possibles selon stade
- ▶ Traitements prolongés dans le temps
- ▶ Nécessité de prévenir les effets indésirables à plus ou moins long terme

Traitement par suppression en androgène

- ▶ Traitement de référence pour cancer localement avancé ou métastatique androgène dépendant (1-2)
- ▶ Principe du traitement = hypogonadisme
- ▶ Baisse de testostérone (3) => baisse prolifération des cellules prostatiques androgènes sensibles
- ▶ Soit chirurgical (orchidectomie bilatérale), soit hormonothérapie

(1) Mottet N, et al. European Association of Urology. 2015
(2) Gilbert SM, et al. Urol Oncol. 2011
(3) Leuprolide Study Group.. N Engl J Med. 1984

Anciennes hormonothérapies

Agonistes LHRH de longue action

- ▶ Leuproréline (ENANTONE)
- ▶ Goséréline (ZOLADEX)
- ▶ Triptoréline (DECAPEPTYL)

Antagonistes LHRH

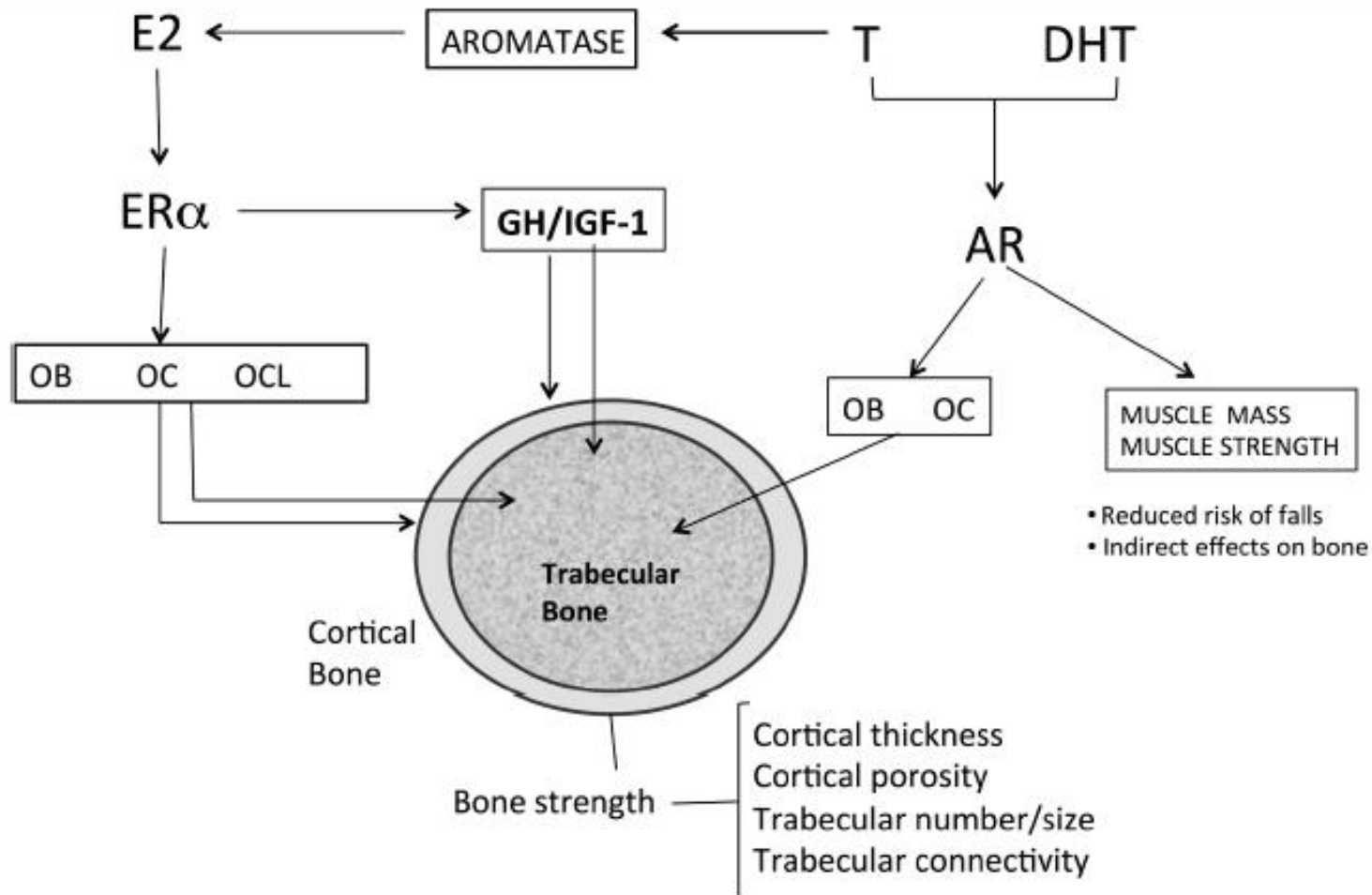
- ▶ Degarélix (FIRMAGON)

+ ou -

Antagonistes des récepteurs aux androgènes

- ▶ Flutamide
- ▶ Nilutamide (ANANDRON)
- ▶ Bicalutamide (CASODEX)

Action de l'hormonothérapie sur l'os



Luisella Cianferotti, et al. *Oncotarget* 2017

► Testosterone via l'aromatisation

⇒ Estradiol

Freedland SJ, et al. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009

► 44 H sous leuprolide

⇒ ∼ 75% taux d'oestradiol à 24 semaines

Smith MR, et al. *New Engl J Med.* 2001

Action de l'hormonothérapie sur l'os

- ▶ ∨ Oestrogènes
 - ⇒ Stimule NF-κB (RANKL) et Inhibe Ostéoprotégérine
 - ⇒ Active recrutement des osteoclastes
 - ⇒ Effet indirect sur os via GH/IGF-1

- ▶ ∨ Testosterone (2)
 - ⇒ Perte action modérée sur l'ostéoformation
 - ⇒ Perte action sur masse musculaire (Sarcopénie)
 - ⇒ ↗ risque de chute

(1) Cauley JA. Steroids. 2015

(2) Vanderschueren D, et al. Endocr Rev. 2014

Action de l'hormonothérapie sur l'os

- ▶ ∇ oestrogènes corrélé à perte densité minérale osseuse (DMO) et un risque fracturaire (1-3)
- ▶ Perte osseuse 4-4,6% /an (4)
- ▶ 2 fois + que sous anti-aromatases lors de cancer du sein (5)

(1) Shahinian VB, et al. New Engl J Med. 2005

(2) Smith MR, et al. J Urol. 2006

(3) Amin S, et al. Am J Med. 2006

(4) Brown SA, et al. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2009

(5) Greenspan SL, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005

Epidémiologie de l'ostéoporose dans les cancers de la prostate

- ▶ Prévalence ostéoporose (OP) avant traitement supprimeur en androgènes (1) :

4-38%

Plus importante pour stade avancé/ maladie au diagnostic

- ▶ Prévalence ostéoporose (OP) sous traitement supprimeur en androgènes (2-3) :

9-53%

Selon:

- durée de l'hormonothérapie /
- le stade de la maladie /
- l'ethnie /
- le site de réalisation de l'ostéodensitométrie (DPX)

- (1) Alibhai SM, et al. Osteoporos Int. 2013
- (2) Lassemillante Ac, et al. Endocrine. 2014
- (3) Saad F, et al. J Clin Oncol. 2008

Quel risque osseux ? Quels autres risques ?

- ▶ Corrélation entre DMO et le risque fracturaire
- ▶ Augmentation du risque fracturaire suite à déprivation en androgènes

- ▶ Méta-analyse des + grosses études (1) : > 100 000 hommes
- ▶ RR 1.23 (95% CI, 1.10-1.38) toutes fractures
- ▶ RR 1.39 (95% CI ,1.20-1.60) fractures vertébrales

- ▶ Augmentation taux de fractures de 19,9/ 1000 patients-année si > 18 doses d'hormonothérapie (2)

- ▶ **Blocage androgénique complet** => augmente risque fracturaire (3)

- ▶ Fracture associé à **risque mortalité** accru chez l'homme (4)

(1) Taylor LG, et al. Cancer. 2009

(2) Shao YH, et al. BJU Int. 2013

(3) Wang A, et al. BMC Cancer. 2015

(4) Oefelein MG, et al. J Urol. 2002

Nouvelles hormonothérapies

Blocage action androgénique intra-cellulaire

▶ Acétate d'abiraterone (ZYTIGA) + prednisone
inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (CYP17)

▶ Enzalutamide (XTANDI)

Inhibiteur compétitif des récepteurs des androgènes

Réservé principalement aux cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration

Ostéoporose et nouvelles hormonothérapies

- ▶ Prévention évènements osseux dans le cadre de cancer de la prostate résistant à la castration (1-2)
(Radiothérapie / chirurgie osseuse / fracture pathologique / compression médullaire / changement de traitement oncologique pour traiter la douleur)
- ▶ Action sur DMO et OP ?
- ▶ In vitro : Acetate d'abiraterone (AA) => inhibition osteoclastes (\searrow CTX) et stimulation prolifération osteoblastes (\nearrow PAL et ostéocalcine) (3)
- ▶ Prednisone administré concomitamment à AA = FDR additionnel d'OP
- ▶ Dans Vidal : risque fracturaire pour les 2
- ▶ Action synergique traitement anti-ostéoclastique + nouvelle hormonothérapie ?

(1) Karim Fizazi et al.. LANCET Oncol 2014

(2) Christopher J Logothetis et al. LANCET Oncol 2012

(3) Iuliani M et al. Oncotarget 2015

Evaluer l'ostéoporose et le risque fracturaire

► Chez qui ?

tous les patients présentant un cancer de la prostate en particulier ceux qui vont débiter une hormonothérapie

Evaluer l'ostéoporose et le risque fracturaire

► Comment ?

Autres FDR d'ostéoporose chez l'homme : CTC long cours /OH /Hypogonadisme (1)

Evaluation risque de chute (2)

Antécédents de fracture de fragilité

DPX

Rx rachis dorsolombaire (recherche fractures vertébrales)

Score FRAX (si ADT => cocher « ostéoporose secondaire ») (3)

Bilan biologique (diagnostics différentiels / ostéoporose secondaire)

(1) Bilezikian JP. J Clin Endocrinol Metab. 1999

(2) Harvey NC, et al. Osteoporos Int. 2016

(3) Binkley N, et al.. Curr Osteoporos Rep. 2014

Outil de Calcul

Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Pays: **France**Nom/Identité: [A propos des facteurs de risques](#)

Questionnaire:

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance

Âge:

Date de Naissance:

A: M: J:

2. Sexe

 Masculin Féminin3. Poids (kg) 4. Taille (cm)

5. Fracture antérieure

 Non Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche.

 Non Oui

7. Actuellement Fumeur

 Non Oui

8. Glucocorticoïdes

 Non Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde

 Non Oui

10. Ostéoporose secondaire

 Non Oui

11. Acool trois unités par jour ou plus

 Non Oui12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)

Choisissez BMD



Effacer

Calculer



Weight Conversion

Pounds kg

Convert

Height Conversion

Inches cm

Convert

00323979

Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Quand traiter ?

Recommandations générales IOF experts :

basées sur combinaison recommandations US-based National Osteoporosis Foundation et Osteoporosis Canada

- ▶ T score (col fémoral ou rachis lombaire) < -2,5 DS

et / ou

- ▶ FRAX > 20% pour risque de fractures majeures ou > 3% pour risque fracturaire à la hanche

et / ou

- ▶ Présence d'au moins **une fracture vertébrale**

Comment traiter ?

- ▶ 1^{ère} recommandation : Mesures hygiéno-diététiques (1)
 - ⇒ Exercice physique (2)
 - ⇒ Nutrition (apports calciques > 1200mg/j)
 - ⇒ Supplémentation en Vitamine D (800UI/j)

(1) Rizzoli R, et al. Osteoporos Int. 2013

(2) Cheung AS, et al. Endocr Relat Cancer. 2014

Bisphosphonates

- Pamidronate IV :

1^{er} RCT

47 cancers prostatiques non métastatiques sous leuprolide

Pamidronate 60mg IV vs placebo (Pbo); toutes les 12 semaines

↘ DMO 8,5% sous Pbo / Maintien DMO si pamidronate

Aux 2 sites : hanche et rachis lombaire

Smith MR, et al. N Engl J Med. 2001

Bisphosphonates

- Zolendronate:

Plusieurs essais avec Zometa 4mg IV vs pbo (1-5)

A 1 an ; \nearrow DMO 7,8% au rachis et 3,9% au fémur Vs \searrow DMO dans groupe Pbo

Efficace même avec 1 dose (6)

Efficacité similaire Zometa 4mg 1/mois vs /2 mois vs /3 mois vs /6 mois (7)

Effet sur risque fracturaire ? (8)

Pas d'étude sur Aclasta 5 mg annuel

- (1) Smith MR, et al. J Urol. 2003
- (2) Ryan CW, et al. BJU Int. 2007
- (3) Israeli RS, et al. Clin Genitourin Cancer. 2007
- (4) Bhoopalam N, et al, J Urol. 2009
- (5) Kapoor A, et al. Prostate Cancer. 2011
- (6) Michaelson MD, et al. J Clin Oncol. 2007;
- (7) Denham JW, et al. BJU Int. 2014;
- (8) Casey R et al. Can J Urol. 2010;

Bisphosphonates

- Bisphosphonates oraux

Alendronate / Risendronate

1 étude / 2 études (2-3) => efficacité sur DMO (rachis; col et fémur total)

- (1) Klotz LH, et al. Eur Urol. 2013;
- (2) Choo R, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013
- (3) Kearns AE, et al. Support Care Cancer. 2010

Bisphosphonates

- ▶ BP oral ou IV => effet DMO; pas de données sur risque fracturaire
- ▶ Meta-analyse 10 RCT
- ▶ Efficacité BP sur DMO à 12 mois;
- ▶ Efficacité sur prévention fracturaire non évaluable => peu de fractures
- ▶ Zolendronate (ZOMETA) apparait le plus efficace

- ▶ Observance médiocre BP oraux

(1) Ding H, et al. Asian Pac J Cancer Prev. 2013
(2) Wang F, et al. Med Oncol. 2013

Denosumab

- ▶ Etude HALT : RCT multicentrique en double aveugle
- ▶ 1468 cancers de la prostate non métastatiques sous hormonothérapie
- ▶ Tous à haut risque fracturaire
- ▶ Denosumab vs Pbo /6mois pdt 24mois
- ▶ ↗ DMO 5,6% au rachis lombaire/ 4,8% au col du fémur
- ▶ ↘ incidence des nouvelles fractures vertébrales (FV)
- ▶ 1,5% de FV sous Denosumab Vs 3,9% sous Pbo à 36 mois
- ▶ RR 0,38 /réduction de 62%

Prevention 1ere métastase

- ▶ Etude ZEUS (1) et RADAR (2)

cancers prostate non métastatiques à haut risque

Pas d'amélioration du taux de survie avec Zometa

- ▶ Denosumab (3)

Retarderait délai de survenue de la première métastase (médiane 4,1 mois)

Pas d'influence sur survie

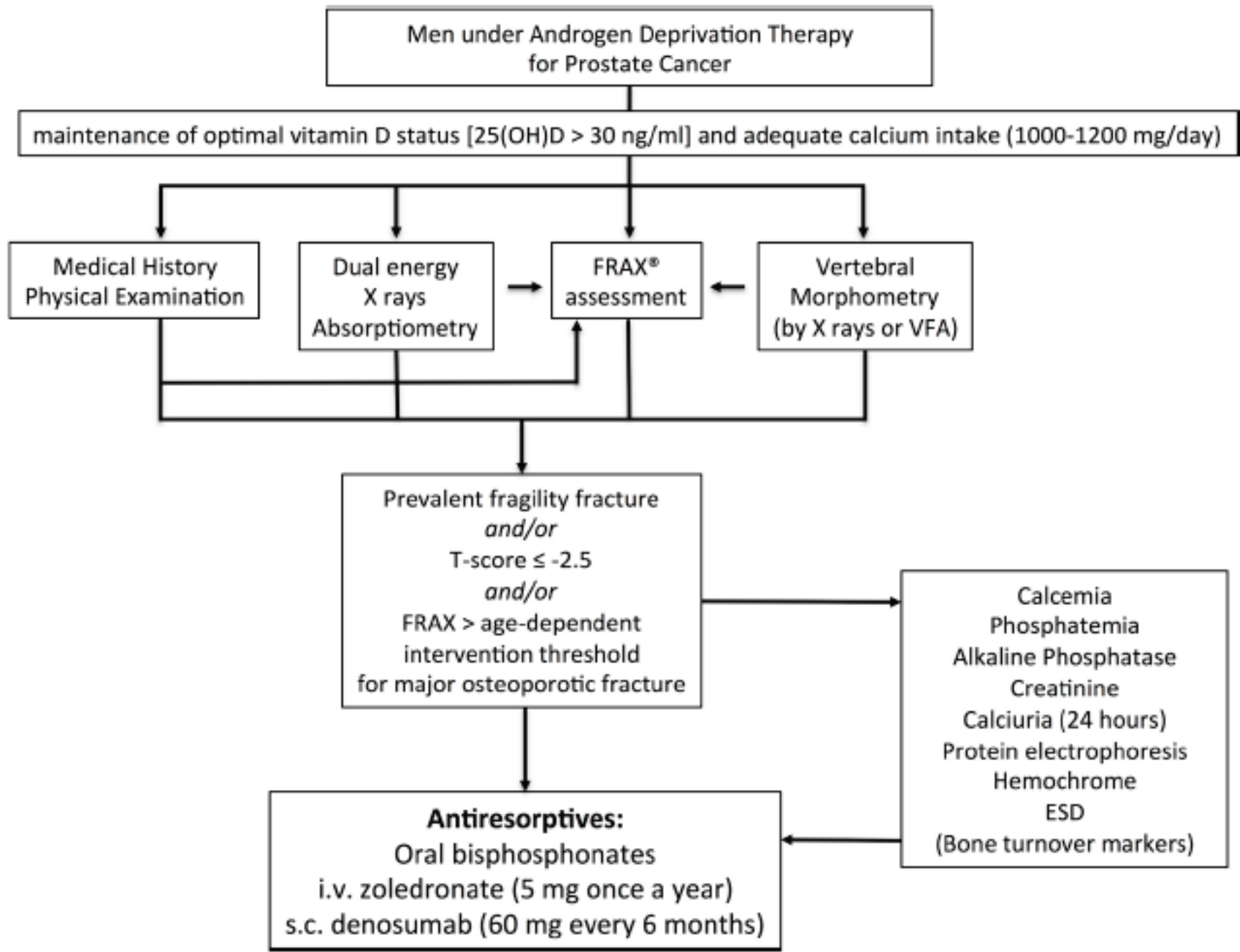
Risque d'ostéonécrose de la mâchoire

Ttt antiostéoclastique non retenu en prévention du risque de métastases

(1) Wirth M, et al. Eur Urol 2015

(2) Denham JW, et al. BJU Int. 2014

(3) Smith MR, et al. Lancet. 2012



Suivi

- ▶ Patients traités

=> DPX tous les 18-24 mois

- ▶ Patients non traités (T score entre -1,5 DS et -2,5 DS)

=>DPX tous les 12 mois si (non traités)

Conclusion

- ▶ Prise en charge globale cancer, comorbidités et EI des traitements d'autant plus chez patient âgé fragile
- ▶ Prise en charge multidisciplinaire intéressante : oncologue, gériatre et rhumato
- ▶ Atteinte osseuse fréquente lors cancer de la prostate
- ▶ Perte osseuse et sur-risque fracturaire sous hormonothérapie
- ▶ Intérêt dépistage par DPX avant mise sous hormonothérapie
- ▶ Tscore <-2,5 ou FRAX >20% ou ATCD de fracture de fragilité=> traitement
- ▶ Soit Zolendronate, soit Denosumab