

Stratégies thérapeutiques du cancer de la prostate résistant à la castration

(Entretien avec le Pr. Thierry Leuret - Hôpital Foch, Suresnes)

Comment traiter les cancers prostatiques résistant à la castration ?

Face à la résistance à la castration d'un cancer prostatique, la connaissance de la biologie tumorale a mis en évidence l'implication de nouvelles cibles thérapeutiques comme le récepteur aux androgènes.

Des œstrogènes aux nouveaux anti-androgènes, les traitements disponibles ou en développement sont multiples. Les inhibiteurs de l'endothéline, l'abiratéron, le MDV3100 ou le RD162 en sont les exemples les plus prometteurs.

Comment s'assure-t-on de cette résistance ?

La résistance à la castration s'illustre par une ascension biologique du taux de PSA survenant après une période de stabilisation sous agonistes de LH-RH ou après pulpectomie (ablation du testicule). La vérification de cet échec de suppression androgénique de première ligne passe par un dosage de testostéronémie.

De quelles options dispose le médecin ?

Il y a d'abord l'abstention thérapeutique. Pour un patient en situation de résistance à la castration, un bilan général doit rechercher la présence d'une maladie métastatique. Une analyse de la chronologie de la maladie doit permettre d'évaluer le risque de décès par cancer prostatique en fonction des délais d'apparition des différentes récidives. Le temps de doublement de PSA, le taux de PSA sous hormonothérapie et le délai d'apparition de la résistance à la castration sont des éléments prédictifs de l'évolution du cancer prostatique et doivent être confrontés à l'âge et à l'état général du patient.

Dans l'histoire naturelle de la maladie, la survenue d'une résistance à l'androgéno-suppression alourdit le pronostic mais les chances de survie à 5 ans s'élèvent à 62 % et la médiane de progression métastatique est de 3 ans.

La prise de décision entre abstention thérapeutique assortie d'une surveillance et traitement actif dépend des bénéfices recherchés par rapport aux toxicités connues ou éventuelles.

Et si il faut agir ?

Le médecin peut recourir aux œstrogènes. Leur utilisation dans le traitement du cancer de la prostate existe depuis 70 ans.

La posologie habituelle de 1 mg/kg correspond à un consensus d'experts. Son efficacité en seconde ligne varie de 62 à 13 % sur la réponse biologique, selon qu'il s'agit d'une première manipulation hormonale ou non.

Cliniquement, l'efficacité serait de 63 % sur la survie à 2 ans et de 83 % sur les symptômes à 6 mois. Mais il faut savoir que les œstrogènes sont toxiques pour l'appareil cardio-vasculaire, avec un doublement de cette morbi-mortalité sur une période d'utilisation de 4 ans. L'utilisation des œstrogènes en seconde ligne doit donc être prudente sur le plan cardio-vasculaire et elle ne doit pas retarder une éventuelle chimiothérapie. Elle doit par ailleurs être précoce dans les premières lignes de manipulation hormonale pour être efficace.

De quelles autres armes dispose le médecin ?

Il y a les inhibiteurs spécifiques du récepteur de l'endothéline A. Les endothélines sont des peptides vasoconstricteurs impliqués dans la carcinogenèse. L'évaluation de leurs inhibiteurs relève actuellement du domaine de l'essai thérapeutique. Leurs propriétés ne sont pas cytotoxiques ou anti-hormonales mais anti-prolifératives, anti-apoptotiques et anti-angiogéniques.

Ces inhibiteurs pourraient avoir une place dans le traitement des cancers de la prostate métastatiques ou résistants à la castration. Une étude a démontré en 2009 un gain de survie globale de 7 mois pour les patients sous zibotentan (ZD4054) par rapport à un groupe contrôle¹.

Dans cette étude étaient inclus des patients métastatiques et des patients avec cancer résistant à la castration. Les effets clinico-biologiques étaient dissociés, avec une amélioration clinique sans amélioration biologique. Le profil de tolérance était acceptable. Il serait actuellement possible d'inclure un patient en résistance à la castration, asymptomatique, avec PSA ascendant et sans métastase dans un essai clinique de phase 3 pour cette molécule à 10 mg, et pour laquelle le critère principal est la survie globale.

Vous avez aussi évoqué l'abiratérone

Pour la quasi-totalité des patients devenus résistants à la castration, le niveau d'expression intra-tumorale du récepteur aux androgènes est élevé et vaut les niveaux d'expression observés avant castration, d'où le rôle, déterminant, de cible biologique que joue la voie du récepteur aux androgènes.

La production des androgènes est multi-sites et leur suppression peut passer par différents moyens : pulpectomie, agonistes de la LH-RH, kétoconazole pour la production surrénalienne.

La découverte récente d'un site de production intratumorale d'androgènes à partir de formes précurseurs d'origine surrénalienne incite à cibler la production des androgènes à ce niveau. L'abiratérone permet une inhibition de la synthèse des métabolites surrénaliens. En association avec la prednisone afin d'éviter les effets tensionnels et métaboliques, l'abiratérone a permis, en clinique, d'obtenir une réponse biologique sur le PSA chez 80 % des patients chimio-naïfs et chez 50 % des patients ayant eu une chimiothérapie.

Les limites actuelles de l'indication de l'abiratérone pour cancer prostatique résistant à la castration sont le niveau de preuve qui reste insuffisant en l'absence de résultats d'études de phase 3, la méconnaissance de la tolérance, notamment en association avec la prednisone au long cours, et la fermeture récente des essais cliniques l'évaluant.

¹ James ND, Caty A, Borre M, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 2009;55:1112-23.

Mais il existe aussi de nouveaux anti-androgènes ?

De nouvelles molécules sont apparues qui ciblent directement le récepteur aux androgènes pour contrer l'activation intra-tumorale de la voie du récepteur aux androgènes.

Ces nouveaux anti-androgènes comme le RD162 ou le MDV3100 ont été développés après screening de centaines d'anti-androgènes. Leurs propriétés, sur lignées cellulaires ou sur modèles animaux, sont une meilleure affinité pour le récepteur aux androgènes, une réduction de la translocation nucléaire de celui-ci, une altération des liaisons ADN et une diminution de l'activation de ses co-facteurs.

L'efficacité de ces molécules a été confirmée chez l'homme en phase 1-2 avec une baisse de PSA de moitié chez 56 % des patients. Ils n'ont par ailleurs pas d'action agoniste.

Les essais cliniques actuellement ouverts avec le MDV3100 concernent des patients en échappement thérapeutique après chimiothérapie. Une étude de phase 3 incluant des patients métastatiques chimio-naïfs doit ouvrir fin 2010.

L'inclusion dans des essais cliniques portant ces nouvelles molécules est une opportunité qui doit être proposée aux patients.

Enfin, y a-t-il des avancées en chimiothérapie de 2^{ème} ligne ?

Oui et c'est très important. Il s'agit des résultats de l'étude TROPIC (en fait c'est la première chimiothérapie qui montre un effet en seconde ligne sur le cancer qui résiste à la castration et à la première ligne de chimiothérapie).

Le Cabazitaxel ouvre une nouvelle voie thérapeutique. En effet, sur le cancer de prostate qui résiste à la castration chirurgicale, le seul traitement de référence était jusqu'à présent le Docétaxel (Taxotere). Ce traitement permettait un gain de survie de 18 mois.

En deuxième ligne, il n'y avait aucun traitement disponible efficace. Aujourd'hui, grâce au Cabazitaxel, l'étude TROPIC nous a montré qu'il existait une possibilité de traiter de nouveau avec un Taxane, concluant à un bénéfice en termes de survie.

Le Cabazitaxel démontre une amélioration significative de la survie globale contre la Mitoxantrone : survie globale médiane (15.1 mois versus 12.7 mois) avec deux fois plus de patients en vie à 2 ans et une réduction de 30 % du risque de décès.

Le Cabazitaxel est donc le premier traitement à démontrer un bénéfice en termes de survie pour les patients résistants à la castration chirurgicale et au Taxotere. En résumé, la Mitoxantrone avait démontré un bénéfice clinique sans gain de survie. Le Taxotere un bénéfice en termes de survie globale avec un bénéfice clinique. Le Cabazitaxel démontre un bénéfice en termes de survie en deuxième ligne.