

# Hormonothérapie Cancer de la prostate



**Docteurs Alain TOLEDANO et Françoise PENE**

**CENTRE DE RADIOTHERAPIE HARTMANN**

**LEVALLOIS-PERRET**



centre de radiothérapie  
Hartmann

# Hormonothérapie Cancer de la prostate



Le cancer de la prostate, est avec le cancer du sein, l'une des premières tumeurs où l'intérêt du traitement médical est connu depuis plusieurs décennies: Charles Brenton Huggins (*The first series of patients with prostatic cancer treated by orchiectomy comprised 21 patients with far advanced metastases; only 4 of them survived for more than 12 years. Despite regressions of great magnitude, it is obvious that there were many failures of endocrine therapy to control the disease, but on the whole, the life span had been extended by the novel treatments and there had been a decrease of man-pain hours.* **Huggins, R.E. Stevens Jr., C.V. Hodges. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg. 1941;43:209**), chirurgien anglais, pratiqua des castrations pour des tumeurs bénignes et malignes de la prostate et observa des réponses chez les patients cancéreux. Il reçut pour cette découverte le prix Nobel de Médecine en 1966.

L'hormonothérapie reposa longtemps sur la castration chirurgicale, puis chimique dans les années 70; malgré des chiffres de survie importants liés à cette HT, l'hormono résistance finit toujours par s'installer

Il fallut attendre les années 2000 pour que le mécanisme de cette HR **commence à être connu**

# Hormonothérapie Cancer de la prostate



Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers diagnostiqués chez l'homme dans les pays industrialisés (le troisième dans le monde) où son incidence augmente régulièrement. D'après les registres de santé, les pays peuvent être classés en :

- **haut risque** : U. S. A. **deuxième cause de mortalité par cancer**, Canada, Suède, Australie, France, avec des taux d'incidence) ajustés de 137 à 48,1 pour 100.000 ; risque X 2 à 4 pour population d'origine africaine +++
- **moyen risque** : Danemark, Grande-Bretagne, Italie, Espagne, Israël (TI 31 à 23,9 pour 100.000)
- **bas risque** : Singapour, Japon, Hong-Kong, Inde, Chine (TI 4,3 à 1 pour 100.000)

**Parallélisme** assez remarquable avec les pays endémiques de cancer du sein (BCRA1/BCRA2, IGF1, facteurs de risque....)

# Hormonothérapie Cancer de la prostate



Les facteurs de risque ne sont pas pour autant superposables à ceux du cancer du sein.

- 1) Facteurs alimentaires importants : régime à base de lycopène
- 2) Facteurs héréditaires responsables d'un cancer sur trois (rôle possible de BCRA<sub>2</sub>) dans les familles à risque (d'où l'intérêt d'une consultation d'oncogénétique à partir de trois formes chez des hommes apparentés pour instituer un dépistage)
- 3) PSA des familles à risque (dés l'âge de 40 ans???)

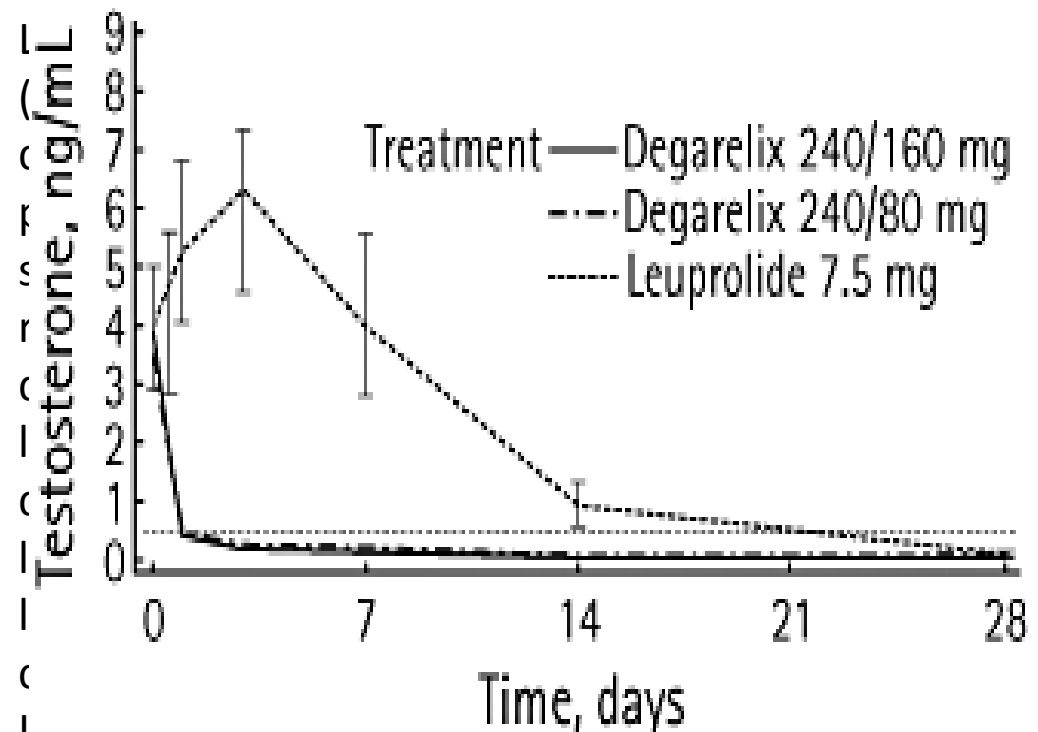
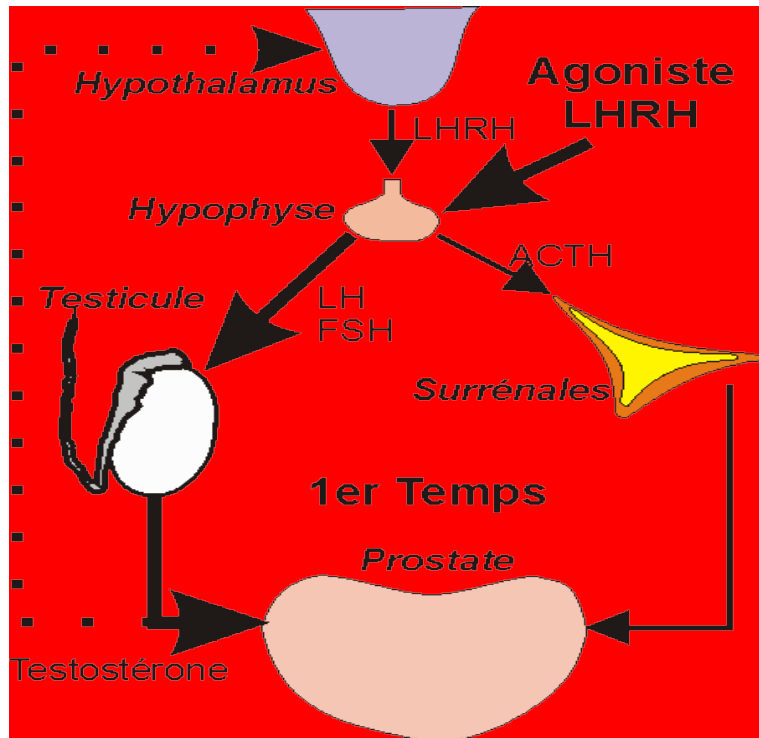
# Hormonothérapie du cancer de la prostate



Formes métastatiques , mais pas seulement: formes localement avancées en adjuvant des traitements conservateurs notamment radiothérapie externe, pour une durée variable et qui dépend des facteurs de risque (taux préthérapeutique de PSA, Gleason, stade); 6 mois si Gleason 6, T2, PSA  $\leq 15$ , 3 ans si T3 ou Gleason 8, 9, 10, ou PSA  $\geq 20$ )

- Traitements les plus prescrits: **agonistes de la LHRH** utilisés depuis 1976 pour réaliser une castration chimique. Injectable et leur effet dure de 3 à 6 mois en fonction du produit choisi: Décapeptyl<sup>®</sup>, Zoladex<sup>®</sup>, Enantone<sup>®</sup>, Eligard<sup>®</sup>,
- Firmagon<sup>®</sup> (dégarelix) **antagoniste de la LHRH** : bloque directement les récepteurs dans l'hypophyse ce qui entraîne une castration rapide et sans flare- up
- Hormonothérapie de seconde génération: leur cible EXCLUSIVE: LE **RA**; ces traitements (acétate d'abiratérone ou Zytiga<sup>®</sup>, Enzalutamide ou Xtendi<sup>®</sup> sont advenus grâce à la compréhension des mécanismes d'hormonorésistance)

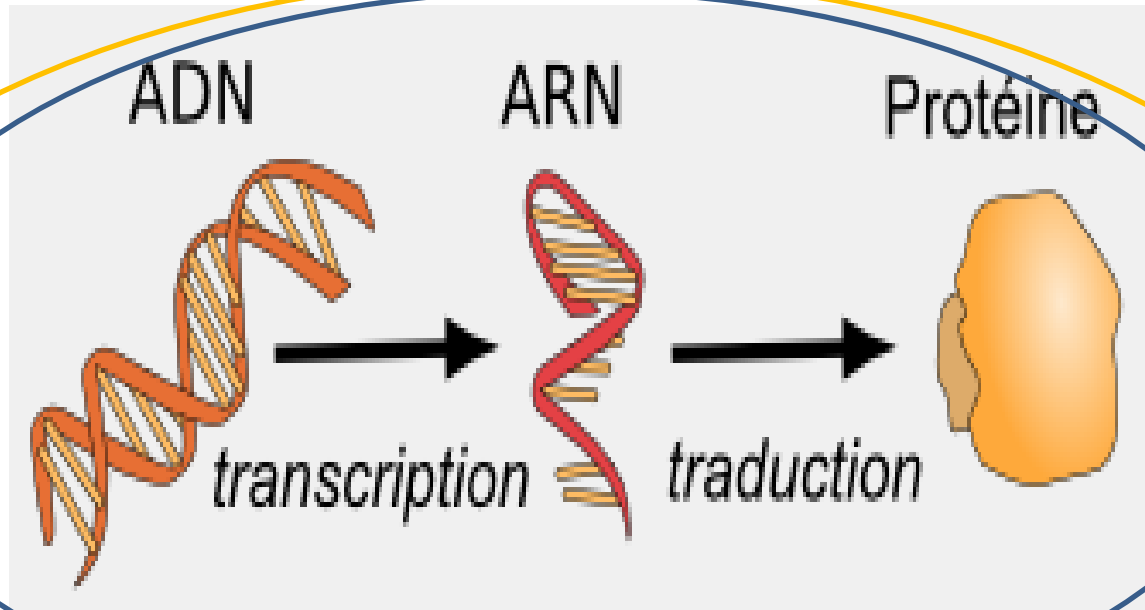
# Hormonothérapie de première génération du K de prostate



Les antagonistes de la GnRH (LHRH agonistes) ont un effet...

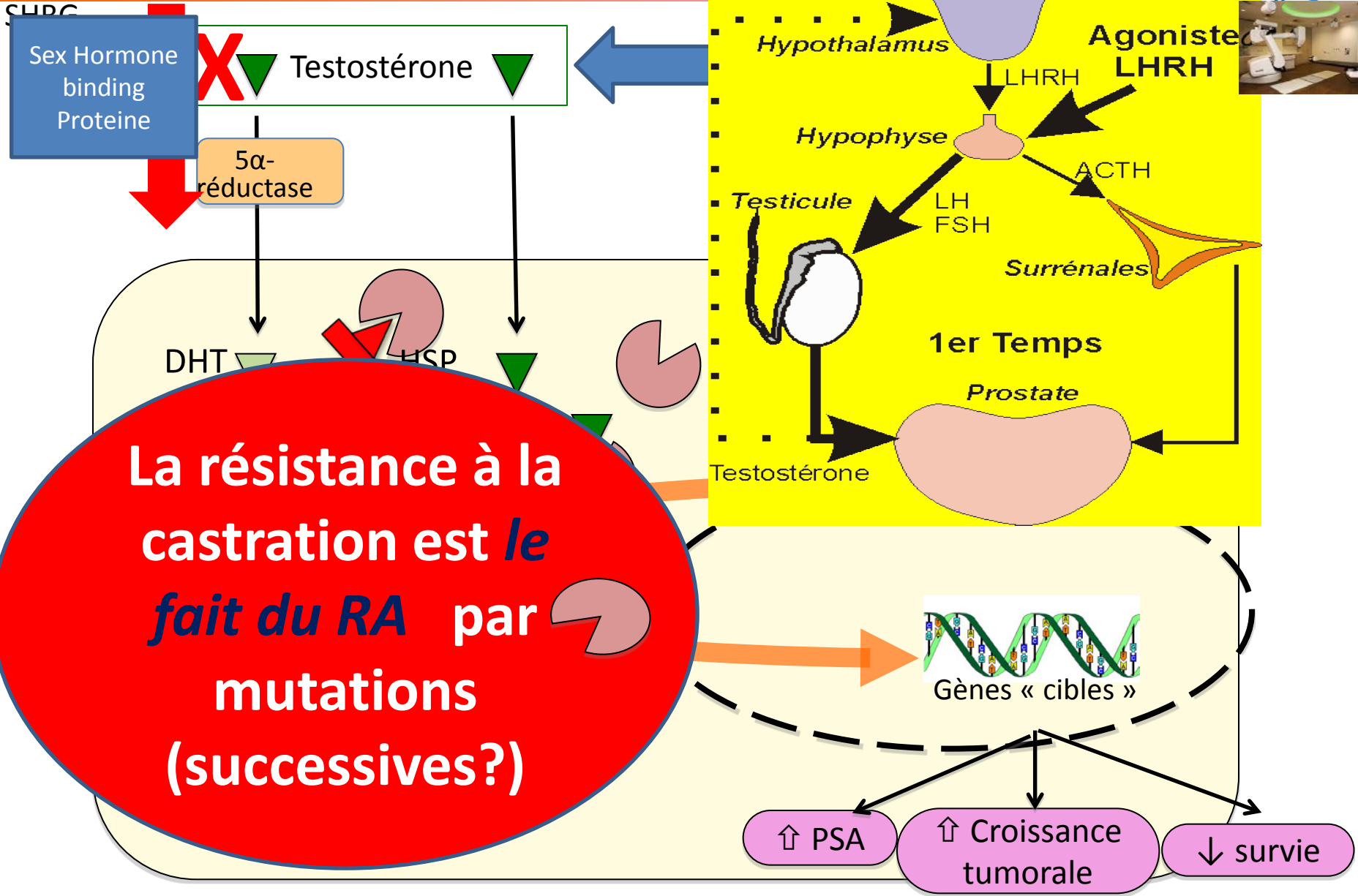
**« Flare-up » pour le compenser mise sous anti androgènes pendant la premier mois**

# Hormonothérapie



HORMONOTHERAPIE

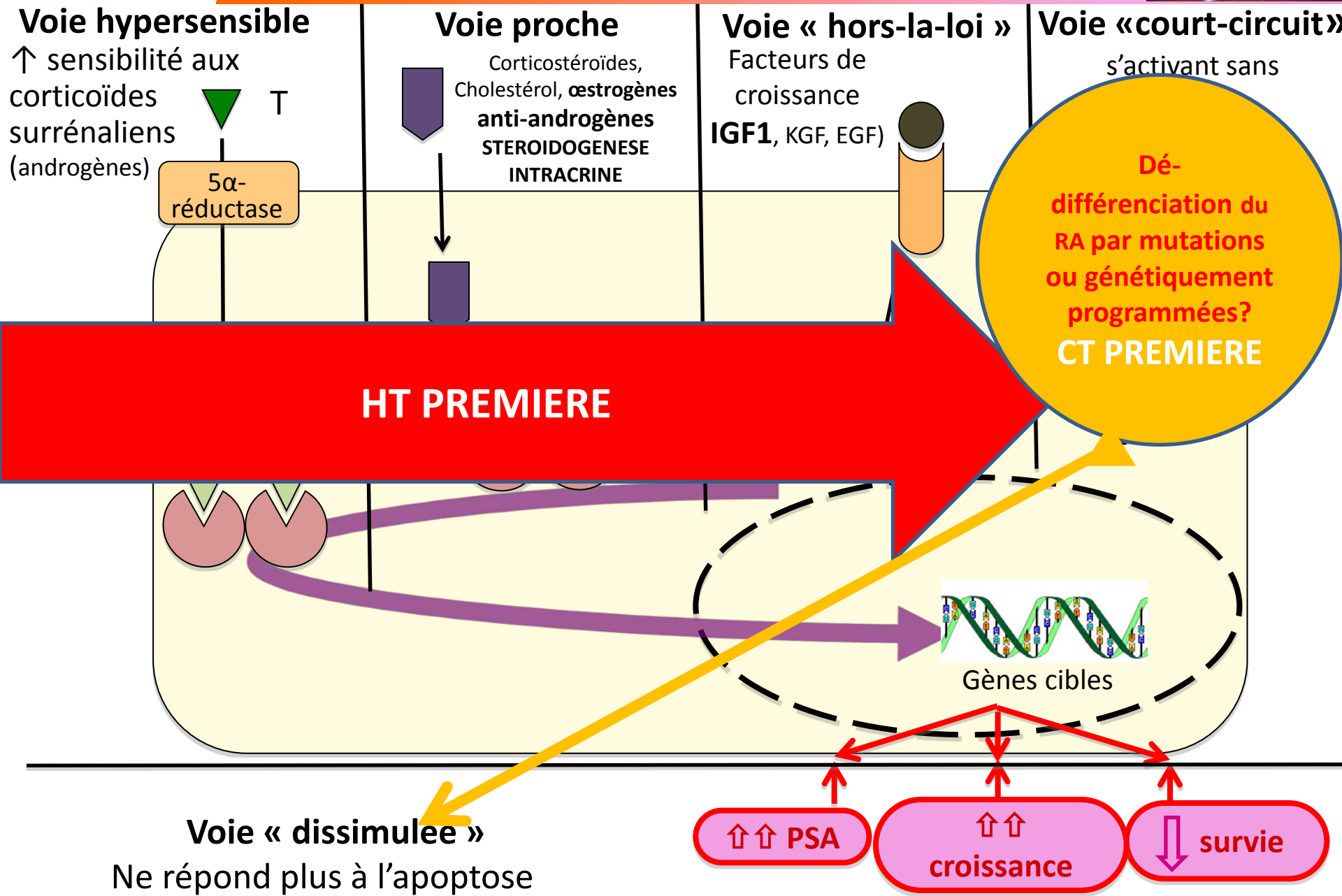
# Le RA normal <sup>RA</sup> son action post-transcriptionnelle, le cas du cancer de la prostate hormonosensible





# Résistance à la castration : mécanismes

Voies de l'indépendance aux androgènes, adapté de Feldman, *Nature Cancer* rev



# Mutation du RA et gènes de fusion: résistance à la castration



1) Gènes de fusion **TMPRSS2** et gènes de transcription **ETS**, **ERG**, **ETV1**, **ETV4** 2008 <sup>[1]</sup> biopsies ou pièces opératoires (FISH) mais aussi présents dans le PIN

2) Altérations génomiques : **délétion dans le chromosome 21 (E-del +)** sous-type moléculaire *monoclonal agressif et presque toujours mortel de KPHR*. **Edel 2** retrouvée chez 39 à 60% des pts HR d'emblée et  $\geq 93\%$  des formes devenues HR

[1] Mehra R *Cancer Res.* 2008;68: 3584–90. Characterization of *TMPRSS2-ETS* Gene Aberrations in Androgen Independent Metastatic Prostate Cancer

# Résistance à la castration: définition



- Un KP devient réfractaire à la castration lorsque, **après une réponse la progression reprend**, malgré la poursuite d'un traitement hormonal bien conduit, (après retrait éventuel des anti androgènes)<sup>[1]</sup>
- CPRC : Cancer demeurant hormonosensible **et accessible à de nouvelles thérapeutiques hormonales**
- CPHR : Cancer véritablement hormono résistant

## Critères biochimiques de résistance à la castration :

- **Augmentation du PSA** sur 3 dosages consécutifs espacés d'au moins une semaine avec deux dosages > 50% du nadir
- ET castration confirmée par l'effondrement du taux sérique de testostérone (< 0,5 ng/mL ou 1,7 nM)

## -Critères cliniques de résistance à la castration en cas de maladie métastatique :

### - **Progression sur l'imagerie :**

- SCINTIGRAPHIE OSSEUSE OU PET-SCAN A LA CHOLINE : Progression ou apparition de  $\geq 2$  lésions
- TDM : Progression (RECIST) avec taille minimale ganglionnaire  $\geq 2$ cm

[1] Mottet : EAU guidelines on prostate cancer. Part II : treatment of advanced, relapsing and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59: 572-8



## Acétate d'abiratéronne : ZYTIGA® Jansen

**INHIBITEUR DE LA BIOSYNTHÈSE DES ANDROGÈNES** par son action d'inhibiteur sélectif irréversible du cytochrome P450c17 (synthèse de testostérone)

L'étude<sup>[1,2]</sup> : de phase 3, prospective, randomisées, en double aveugle COU-AA-301: 1200 patients porteurs d'un CP « hormonorésistant » précédemment traités par TAXOTERE

- Traitement par abiratéronne + PREDNISONNE vs placebo + PREDNISONNE
- Amélioration du contrôle du PSA, de la survie sans progression, et gain de 4,6 mois en survie globale après 20,2 mois de suivi moyen.

AMM : Septembre 2011 (Indication post-TAXOTERE) et AMM européenne « si contre-indications à la CT » Coût : 3600€/mois; Extension 2014

[1] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. **N Eng J Med** 2011 May;364:1995-2005

[2] Fizazi K, Scher HI, molina A, Logothetis CJ et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer : final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double blind, placebo-controlled phase 3 study. **Lancet Oncol** 2012 Oct;13(10):983-92

## (2) Les nouvelles hormonothérapies



Enzalutamide (MDV3100): XTANDI® ASTELLAS

**ANTIANDROGÈNE DE 2<sup>ÈME</sup> GÉNÉRATION** bloque plusieurs étapes des voies de signalisation du RA (fixation au ligand, translocation nucléaire, fixation à l'ADN)

Etude AFFIRM<sup>[1]</sup> : de phase 3, prospective®, en double aveugle

- 1199 patients HR **précédemment traités par TAXOTERE**
- Traitement par enzalutamide (4 cps x 40 mg/1fois/j) vs placebo
- Amélioration du contrôle du PSA, de la SSP, et **survie globale (18,4 vs 13,6 mois p>0.01)**. **Etude interrompue** après 8,3 mois de suivi moyen et pts placebo traités par MTV 3100 pour raisons éthiques.

AMM : 23 juillet 2012 par la FDA aux Etats-Unis (indication post-TAXOTERE)  
*Avant/après Zytiga®/ à la place?/séquentiel?*

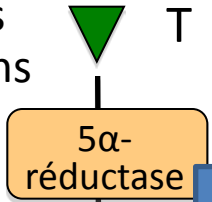
***Même prix; hormonrésistance croisée avec ZYTIGA; en cours d'obtention  
extension AMM première ligne***

[1] Scher : Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Eng J Med. Septembre 2012 367(13):1187-97*



# Hormonorésistance: mécanismes

**Voie hypersensible**  
↑ sensibilité aux corticoïdes surrénaliens (androgènes)



**Voie proche**  
Corticostéroïdes, Cholestérol, œstrogènes  
**anti-androgènes**  
**STEROIDOGENESE INTRACRINE**



**Voie « hors-la-loi »**  
**H<sub>o</sub>**  
croissance  
**IGF1, KGF, EGF**



**Voie « court-circuit »**  
s'activant sans ligand

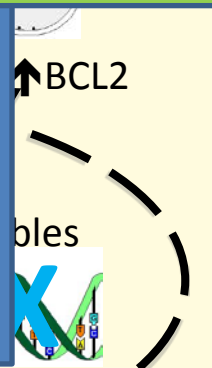
**ABIRATE**  
**cross o**

Nouvelles HT à ARN 509 et l'ODM 201 (essai Lancet Oncol 2014 chez des patients naïfs et prétraités (essai phase 1 et phase 2 européen))

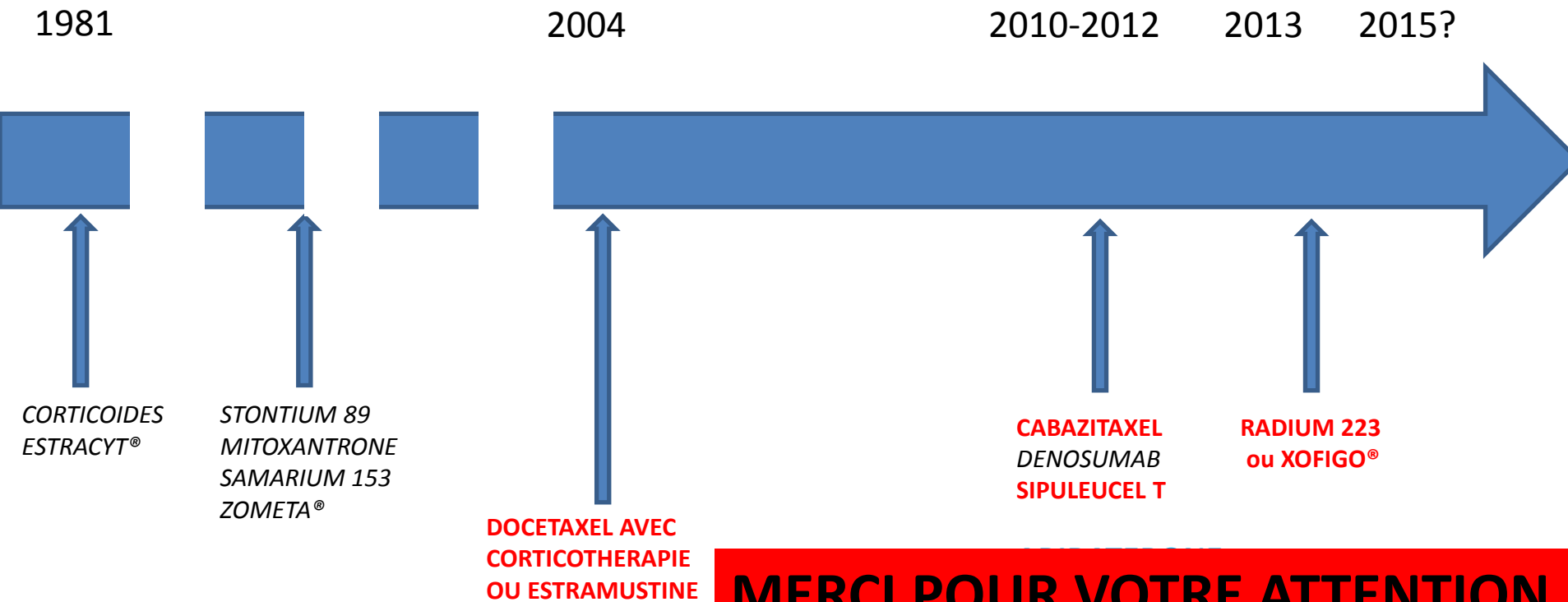
l'épissage est un processus par lequel les ARN transcrits à partir de l'ADN génomique peuvent subir des étapes de coupure et ligature qui conduisent à l'élimination de certaines régions dans l'ARN final. Les segments conservés s'appellent des exons et ceux qui sont éliminés s'appellent des introns

**Voie « dissimulée »**

Ne répond plus à l'apoptose



# Traitement du CPRC métastatique en fonction des années



**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**