

Prise en charge des cancers de prostate résistants à la castration métastatiques après échec du docétaxel

Management of metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel

Philippe Beuzebec¹, Stanislas Ropert², François Goldwasser², Marc Zerbib³

¹ Institut Curie, département d'oncologie médicale, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

<philippe.beuzebec@curie.net>

² Hôpital Cochin, service d'oncologie médicale, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

³ Hôpital Cochin, service d'urologie, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Article reçu le 19 novembre 2011,

accepté le 5 mars 2012

Tirés à part : P. Beuzebec

Pour citer cet article : Beuzebec P, Ropert Stanislas, Goldwasser F, Zerbib M. Prise en charge des cancers de prostate résistants à la castration métastatiques après échec du docétaxel. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : S66-S72.
doi : 10.1684/bdc.2012.1560.

Résumé. Après échec du docétaxel, deux traitements, l'acétate d'abiraterone et le cabazitaxel ont démontré un impact sur la survie globale des patients atteints de cancer de prostate métastatique résistant à la castration et viennent d'être enregistrés dans cette indication. La recherche, le suivi et la caractérisation des cellules tumorales circulantes (CTC) pourraient s'avérer utiles dans l'évaluation de la réponse et le choix entre ces traitements. Tout récemment, l'alpharadin (radium-223) vient de montrer aussi un avantage en survie globale dans une large étude de phase III. D'autres hormonothérapies comme le MDV3100 ou le TAK700 sont très prometteuses. Dans les tumeurs indifférenciées à composante neuroendocrine, les associations de sels de platine et d'étoposide se sont révélées assez décevantes. ▲

Mots clés : cancer de prostate métastatique résistant à la castration, post-docétaxel, acétate d'abiraterone, cabazitaxel, alpharadin, MDV3100, TAK700

Abstract. Abiraterone acetate and cabazitaxel have shown an overall survival benefit in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel failure. Both have been approved in this indication. The search, follow-up and characterisation of circulating tumor cells should help for the response evaluation and the choice between the two treatments. Recently, alpharadin (radium-223 chloride) has demonstrated also an overall survival advantage in a large phase III trial. Other hormone therapies as MDV3100 or TAK700 are very promising. In undifferentiated cancers with neuroendocrine features, etoposide and platinum salts combinations have shown low efficiency ▲

Key words: metastatic castration-resistant prostate cancer, following docetaxel, abiraterone acetate, cabazitaxel, alpharadin, MDV3100, TAK700

L'hormonodépendance des cancers de prostate est transitoire aboutissant toujours à une hormonorésistance. Ce terme apparaît actuellement obsolète et il faut dorénavant parler de résistance à la castration depuis l'émergence de nouvelles hormonothérapies (abiraterone, MDV3100) efficaces après les hormonothérapies classiques. Depuis une décennie, après la démonstration dans deux essais randomisés (TAX 327, SWOG Intergroup 99-16) d'un bénéfice en survie [1, 2], le docétaxel reste la pierre angulaire du traitement des cancers de prostate métastatiques résistants à la castration (CRPCm). À l'échec de ce traitement, il n'y avait aucun traitement

agréé jusqu'à cette année où deux traitements différents, une hormonothérapie (l'acétate d'abiraterone) et une chimiothérapie (le cabazitaxel) viennent d'être enregistrés dans cette indication.

Le développement actuel de nouvelles hormonothérapies est le fruit d'une meilleure compréhension des mécanismes biologiques qui sous-tendent la prolifération tumorale à ce stade [3]. Les cellules du cancer de prostate développent une résistance à la castration par l'acquisition de modifications biologiques caractérisées par une surexpression du récepteur aux androgènes (RA) et une surexpression d'enzymes impliquées dans la synthèse des androgènes. Les résultats

cliniques de l'acétate d'abiratérone, un inhibiteur du CYP17 qui régule la synthèse des androgènes, et du MDV3100, un antiandrogène de deuxième génération, viennent de confirmer ces concepts. Une privation hormonale par agoniste ou antagoniste de la LH-RH dans les CRPCm doit être maintenue (en l'absence de castration chirurgicale).

Les nouvelles hormonothérapies

L'acétate d'abiratérone s'inscrit comme une innovation majeure

La synthèse des androgènes dépend d'une enzyme, le CYP 17 qui catalyse deux réactions clés (la 17 alpha-hydroxylase et la 17,20 lyase) (figure 1). L'acétate d'abiratérone est une petite molécule, biodisponible par voie orale, inhibant de façon puissante et sélective CYP 17. Elle bloque la production de testostérone au niveau des testicules, des glandes surrénales mais aussi des cellules tumorales prostatiques. L'acétate d'abiratérone n'entraîne pas d'insuffisance surrénalienne. La synthèse de corticostérone, un corticostéroïde plus faible que le cortisol, est préservée. Il en résulte une élévation de l'ACTH avec un syndrome d'hypersecrétion de minéralocorticoïdes, caractérisé par une rétention hydrosodée, une hypokaliémie et

une hypertension. L'utilisation d'une corticothérapie supprime cette élévation d'ACTH et les signes d'hyperaldostéronisme.

Deux études de phase II ont été réalisées pour évaluer l'efficacité après docétaxel :

- dans la première [4], 47 patients ont été traités par 1000 mg/j d'acétate d'abiratérone. Des baisses de PSA supérieures ou égales à 30 %, supérieures ou égales à 50 % et supérieures ou égales à 90 % ont été observées respectivement chez 68, 51 et 15 % des patients. Le temps moyen jusqu'à progression biologique était de 169 jours (IC 95 % : 113 à 281 jours). Sur les 27 patients qui avaient plus cinq cellules tumorales circulantes (CTC), 41 % ont présenté une baisse de leurs CTC.

- dans la seconde [5], 58 patients, dont environ la moitié avaient reçu du kétoconazole, ont aussi été traités à la dose de 1000 mg/j avec 5 mg x 2/j de prednisone. Une baisse du PSA \geq 50 % a été confirmée chez 36 % des patients (26 % pour ceux traités par kétoconazole et 45 % pour les autres). Le temps médian jusqu'à progression biologique était de 169 jours (IC 95 % : 82 à 200 jours). Des baisses des CTC ont aussi été constatées dans 34 % des cas.

Les résultats de l'étude randomisée (2/1) de phase III COU-AA-301 comparant acétate d'abiratérone (797 patients) versus placebo (n=398) après une à deux lignes de chimiothérapie dont une à base

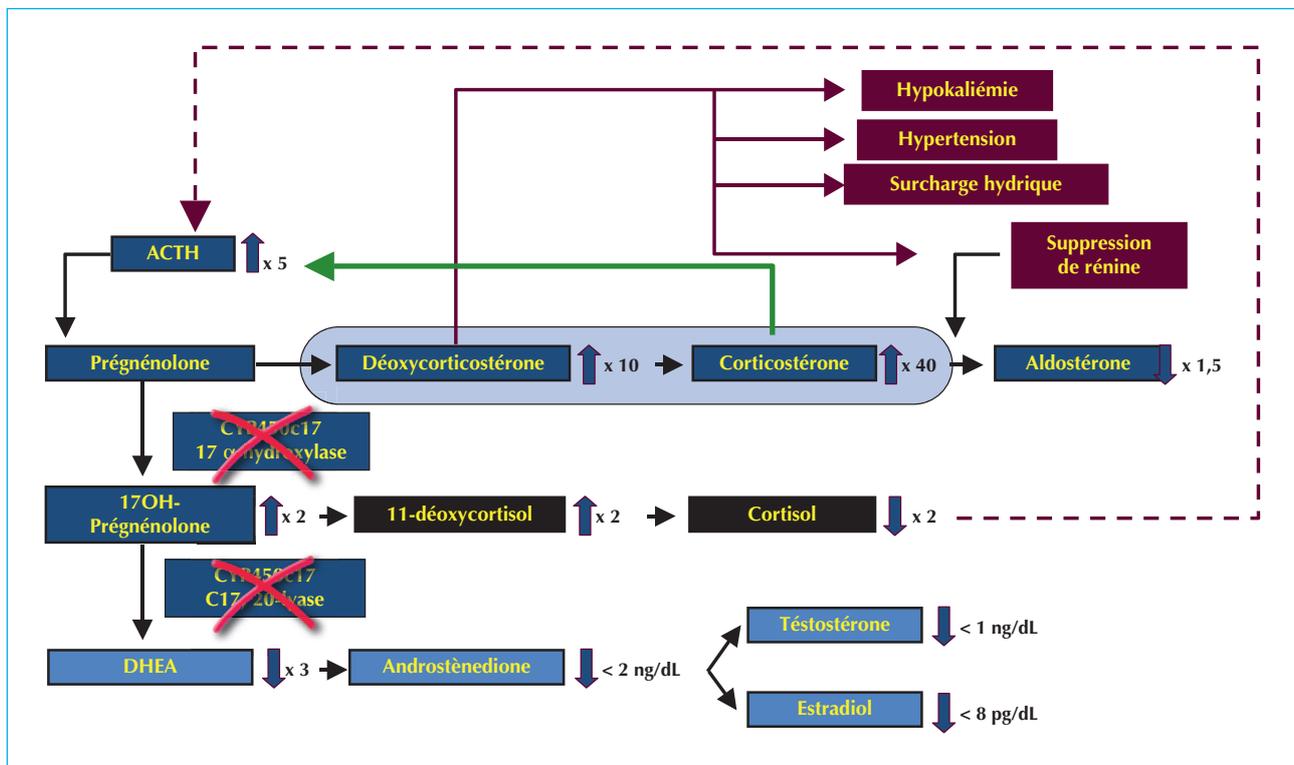


Figure 1. L'acétate d'abiratérone bloque la synthèse des androgènes en inhibant CYP 17 qui catalyse deux réactions clés, la 17 alpha-hydroxylase et la 17,20 lyase.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978692>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978692>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)