Du nouveau sur le traitement du carcinome prostatique métastatique

Aurelius Omlin[a, b], Silke Gillessen[a], Arnoud Templeton[a, c]

[a] Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen
[b] The Royal Marsden NHS Foundation Trust and the Institute of Cancer Research ICR, Sutton, United Kingdom
[c] Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada

Quintessence

- Dans le carcinome prostatique métastatique, même après échec de la déprivation androgénique, il reste une dépendance hormonale.
- L'activité du récepteur des androgènes est un élément clé dans le carcinome prostatique à un stade avancé; elle peut être inhibée par différentes options thérapeutiques.
- Un nombre croissant de médicaments ayant différents mécanismes d'action a amélioré la survie globale des patients ayant un carcinome prostatique métastatique ces 3 dernières années: inhibition du CYP17 par abiratérone, blocage du récepteur des androgènes par enzalutamide, traitement radioisotopique par Alpharadine et chimiothérapie par cabazitaxel.
- Les nouvelles possibilités et la complexité toujours plus grande du traitement des patients ayant un carcinome prostatique à un stade avancé exigent des décisions thérapeutiques différenciées et la poursuite de la recherche clinique, surtout sur la séquence et les associations de ces nouveaux traitements.

Aurelius Omlin

A. Omlin: employé de l'ICR, qui a un intérêt commercial dans l'abiratérone. S. Gillessen: Advisory Boards Bayer, CellSearch, Curevac, Janssen Cilag, Millenium, Astellas, ProteomediX, Sanofi Aventis. A. Templeton: Advisory Board Janssen Cilag; honoraires d'Astellas, Janssen Cilag.

Depuis notre aperçu dans Swiss Medical Forum 2010 (2010;10[28–29]:483–5), il y a eu une petite révolution dans le domaine du carcinome prostatique métastatique: plusieurs nouveaux traitements se sont établis en très peu de temps, qui peuvent améliorer aussi bien la qualité de vie que la survie globale avec un profil d'effets indésirables généralement bon. Le but du présent aperçu est de présenter en résumé les grandes caractéristiques de ces nouveaux traitements.

Le traitement de choix du carcinome prostatique métastatique est toujours la déprivation androgénique. Cette dernière se fait généralement par blocage de la sécrétion hypophysaire de LH et de FSH avec des agonistes de la GNRH comme la goséréline (Goserelin Cimex®, Zoladex®), la leuproréline (Eligard®, Leuproréline Sandoz®, Lucrin®), la triptoréline (Decapeptyl®, Pamorelin®). L'alternative reste toujours l'orchidectomie sous-capsulaire bilatérale ou le recours à un *ant*agoniste de la GNRH (par ex. dégarélix, Firmagon®). Cette classe de substances ne provoque pas d'ascension initiale de la testostérone mais ne présente par ailleurs aucun avantage notable sur les agonistes de la GNRH, plus avantageux, en pratique clinique.

Si malgré la déprivation androgénique la maladie progresse, ce qui est le cas après 18–24 mois en moyenne, il est question de carcinome prostatique résistant à la castration (auparavant: hormonoréfractaire), car il s'est avéré qu'il y avait encore bien une dépendance hormonale. Elle est utilisée depuis longtemps à visée thérapeutique par l'administration d'antiandrogènes (par ex. bicalutamide, Casodex® ou générique); la proportion de réponse (baisse du PSA ≥50%) n'est cependant que d'env. 25% et son importance clinique, à savoir la prolongation de la survie globale, n'est encore pas définitivement précisée à l'heure actuelle. La déprivation androgénique est poursuivie à vie, même avec le status de résistance à la castration, car son interruption peut faire augmenter le taux de testostérone.

Le traitement standard en cas d'ascension du PSA est actuellement la chimiothérapie par docétaxel (Taxotere® ou génériques), qui le fait baisser de ≥50% chez pratiquement la moitié des patients, malgré le blocage androgénique combiné avec des agonistes de la GNRH. Ce traitement prolonge la survie moyenne de 2,9 mois et peut améliorer la qualité de vie, mais il a des effets secondaires tels qu'alopécie, hémato- et neurotoxicité [1].

Malgré la suppression de la testostérone, le carcinome prostatique reste hormonodépendant et sa progression résulte du maintien de l'activité du récepteur des androgènes. Plusieurs mécanismes biologiques moléculaires sont décrits pour expliquer ce maintien. Une observation intéressante est que les antiandrogènes, qui bloquent l'activité du récepteur des androgènes, peuvent devenir *a*gonistes après apparition de nouvelles mutations dans le domaine de la liaison des ligands de ce récepteur. Ce phénomène explique l'effet de sevrage d'antiandrogènes, à savoir la baisse temporaire du PSA parfois observée après leur interruption.

Nouvelles options thérapeutiques

Abiratérone

Le maintien de l'hormonodépendance du carcinome prostatique résistant à la castration est depuis peu exploité à visée thérapeutique: l'inhibition du CYP17 (enzyme de la synthèse d'androgènes à partir de cholestérol) inhibe la synthèse résiduelle d'androgènes des testicules, et surtout des corticosurrénales, de même que la synthèse autocrine des cellules prostatiques carcinomateuses (fig. 1). Le principal représentant de cette classe de substances est l'abiratérone (Zytiga®) qui, en association à la prednisone chez des patients précédemment traités par docétaxel, a montré une prolongation significative de la survie globale de 4,6 mois avec des effets positifs sur la qualité de vie (tab. 1) [2]. Chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, l'analyse intermédiaire d'une importante étude de phase III a montré une prolongation significative de la

survie sans progression radiologique (c.-à-d. période entre début de l'abiratérone et preuve de progression radiologique) avec une tendance à une survie globale plus longue [3]. Les effets indésirables de l'abiratérone s'expliquent par un excès secondaire de minéralocorticoïdes (mécanisme de feedback en réaction à l'inhibition du CYP17): hypertension (22% abiratérone et prednisone contre 13% prednisone et placebo), hypokaliémie (17% contre 13%), rétention liquidienne ou œdèmes (28% contre 24%). En outre, des accidents cardiaques (19% contre 16%) et ascension des transaminases (12% contre 5%) sont décrits.

Dans les premières études cliniques, l'abiratérone a été utilisée en monothérapie; il a pu être démontré que l'adjonction de prednisone (5 mg 2 ×/j) permettait dans la plupart des cas de prévenir ce syndrome secondaire d'excès de minéralocorticoïdes. La prednisone fait donc partie du traitement standard. Si sous traitement d'abiratérone il y a quand même une rétention liquidienne, il est possible dans des cas exceptionnels de recourir à l'antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes éplérénone (Inspra®). Des résultats et rapports de cas précliniques montrent que la spironolactone (par ex. Aldactone®) peut provoquer une activation du récepteur des androgènes et du même fait une stimulation du carcinome prostatique. Elle ne doit donc pas être utilisée pour traiter une rétention liquidienne sous abiratérone. En raison du risque d'accentuation d'une hypokaliémie, les diurétiques de l'anse doivent également être évités dans toute la mesure du possible. L'abiratérone est actuellement admise en Suisse en association à la prednisone et après échec du docétaxel; pour les patients n'ayant jamais reçu de docétaxel, l'abiratérone est pour le moment admise aux Etats-Unis et dans l'UE.

Enzalutamide

Un autre nouveau principe actif déjà admis aux Etats-Unis et dans l'UE est l'enzalutamide (Xtandi®), un antiandrogène de 2e génération (env. 5 fois plus puissant que le bicalutamide, Casodex®), qui inhibe en plus le transport du récepteur des androgènes dans le noyau cellulaire et sa fixation à l'ADN. Chez les patients déjà traités

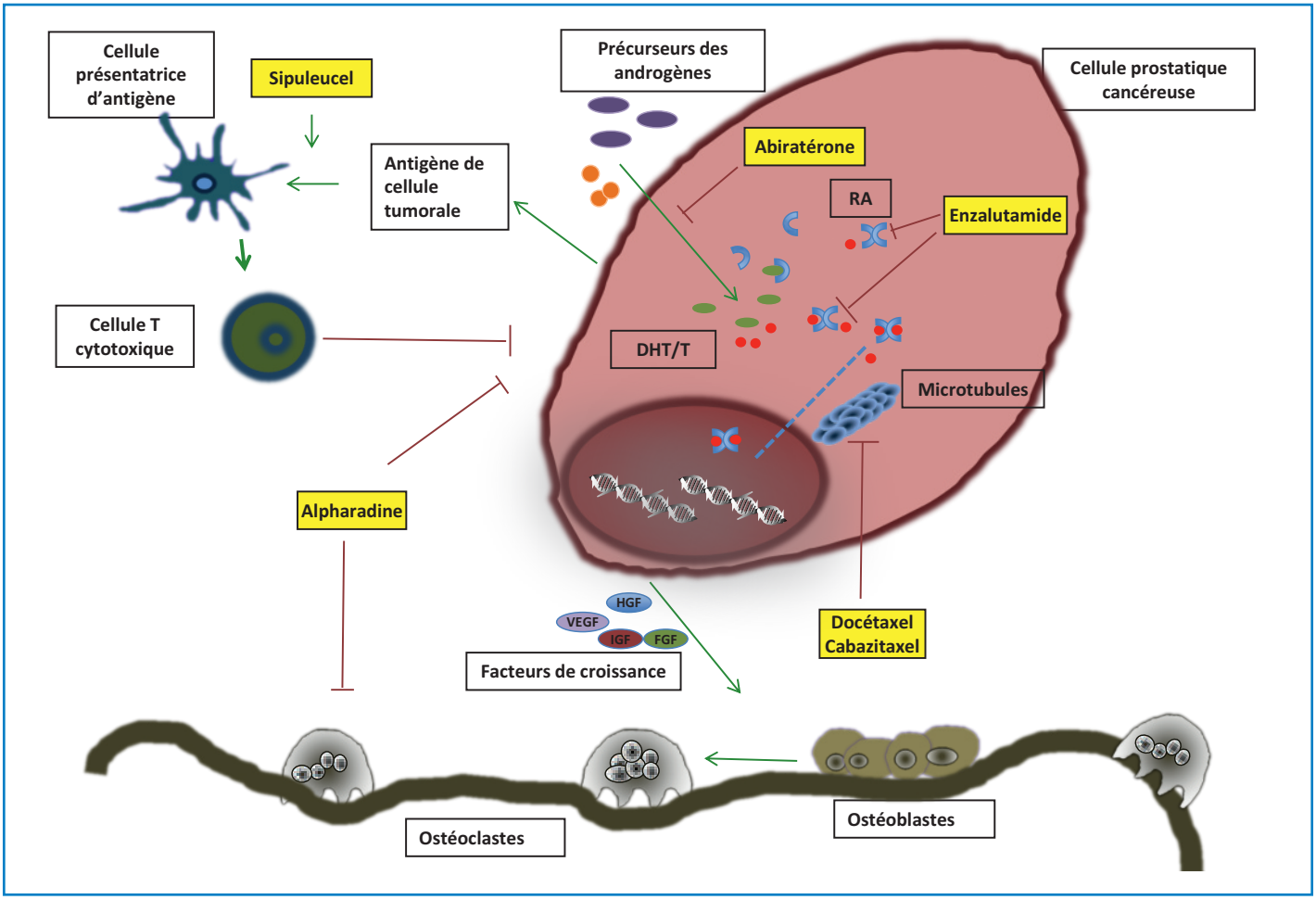

Figure 1
Aperçu des options thérapeutiques actuelles du carcinome prostatique à un stade avancé.
Abiratérone: inhibiteur du CYP17
Enzalutamide: antiandrogène, blocage du transport du RA dans le noyau cellulaire, blocage de l'interaction du RA activé avec l'ADN nucléaire
Docétaxel et cabazitaxel: inhibition de la polymérisation de la tubuline pour former les microtubules et de la dépolymérisation, potentiellement aussi inhibition du transport du RA activé dans le noyau cellulaire
Alpharadine: émetteur α, radioisotope
Prostvac, sipuleucel-T: immunothérapies
DHT = dihydrotestostérone, T = testostérone, RA = récepteur des androgènes

Tableau 1
Aperçu des nouveaux traitements du carcinome prostatique résistant à la castration.

Principe actif et mécanisme d'action [référence]	Collectif de patients et intervention	Survie globale moyenne, baisse du PSA ≥50%	Limitations et prix de la substance pour 12 semaines selon la Liste des spécialités (prix public), d'après www.bag.admin.ch
Abiratérone (Zytiga®), inhibiteur du CYP17 [2, 3]	n = 1196, après premier traitement par docétaxel; abiratérone + prednisone vs placebo + prednisone	15,8 vs 11,2 mois (HR 0,74, IC 95% 0,64–0,86, p <0,001) 38% vs 10%	Si progression après traitement par docétaxel. Prix pour 12 semaines: CHF 20 520
	n = 1088, asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, sans chimiothérapie préalable; abiratérone + prednisone vs placebo + prednisone	35,3 vs 30,1 mois (HR 0,75, IC 95% 0,61–0,94, p = 0,01) 62% vs 24%	Pas admis en Suisse
Enzalutamide, antiandrogène de 2e génération [4]	n = 1199, après premier traitement par docétaxel; enzalutamide vs placebo	18,4 vs 13,6 mois (HR 0,63, IC 95% 0,53–0,75, p <0,001) 54% vs 2%	Pas admis en Suisse; prix aux Etats-Unis pour 12 semaines: 22 350 dollars US
Docétaxel (Taxotere® ou génériques), chimiothérapie par taxane [1]	n = 1006, carcinome prostatique résistant à la castration; docétaxel toutes les 3 semaines (vs docétaxel 1 ×/semaine) vs mitoxantrone toujours avec prednisone)	19,2 vs 16,3 mois (HR 0,76, IC 95% 0,62–0,94, p <0,001) 45% vs 32%	Carcinome prostatique au stade avancé après échec de la déprivation androgénique; coût pour 12 semaines (4 administrations): CHF 3577
Cabazitaxel (Jevtana®), chimiothérapie par taxane [5]	n = 755, après premier traitement par docétaxel; cabazitaxel + prednisone vs mitoxantrone + prednisone	15,1 vs 12,7 mois (HR 0,70, IC 95% 0,59–0,83, p <0,001) 39% vs 18%	Si progression en 6 mois ou non-réponse au docétaxel, prix pour 12 semaines (4 administrations): CHF 22 163
Alpharadine (radium-223), émetteur alpha, radionucléide	n = 922, après premier traitement par docétaxel ou pas assez bien pour chimiothérapie; radium-223 vs placebo	14,9 vs 11,3 mois (HR 0,70, IC 95% 0,55–0,86, p <0,001)	Pas admis en Suisse, coût encore inconnu

par docétaxel mais pas par abiratérone, l'enzalutamide a montré une prolongation moyenne de la survie globale de 4,8 mois et une amélioration de la qualité de vie chez 25% (43% enzalutamide contre 18% placebo). Contrairement à l'abiratérone, l'enzalutamide s'administre sans stéroïde concomitant. Sa tolérance est également bonne avec davantage de bouffées de chaleur (20% contre 10%), céphalées (12% contre 6%), fatigue (34% contre 29%), douleurs musculosquelettiques (14% contre 10%) et accidents cardiaques (6% vs. 8%) que dans le groupe placebo [4]. L'enzalutamide présente un risque de crises épileptiques (0,6% contre 0%). Dans l'étude de phase III, 5 patients ont été victimes de telles crises, dont plusieurs avaient des facteurs prédisposants tels que métastases cérébrales ou alcoolisme. Il est donc recommandé de ne pas donner d'enzalutamide à des patients ayant une anamnèse de crises épileptiques, de métastases cérébrales ou méningées, d'accidents vasculaires cérébraux ou de pertes de connaissance inexplicables.

Malgré la bonne tolérance générale de l'abiratérone et de l'enzalutamide, les patients doivent être régulièrement contrôlés à la recherche d'une toxicité et d'une progression de leur maladie. Chez les patients présentant une ascension de leur PSA sans détérioration symptomatique ni progression radiologique documentée, il est recommandé de poursuivre le traitement sous surveillance régulière.

Radium-223

Les radioisotopes tels que le samarium ou le strontium sont utilisés depuis longtemps pour le traitement des douleurs osseuses métastatiques; le radium-223 (Alpharadine) a été une révolution dans ce domaine. Le radium-223 est un émetteur alpha du même groupe d'éléments que le calcium et il s'accumule dans les os, de préférence à intense remaniement comme c'est le cas pour les métastases osseuses. En raison de la courte diffusion des particules alpha, le radium-223 a un effet sur la moelle osseuse moins marqué que les émetteurs bêta tels que le samarium et le strontium. Dans une étude de phase III chez des patients ayant des métastases osseuses et précédemment traités par docétaxel (60%), ou jugés inaptes à une chimiothérapie en raison de leur état général (40%), un cycle de 6 traitements toutes les 4 semaines a significativement atténué les douleurs osseuses, prolongé la survie globale moyenne de 3,6 mois et retardé la manifestation d'accidents squelettiques. Diarrhée (22% contre 13%), nausée (34% contre 32%) et vomissement (17% contre 13%) ont été les effets indésirables les plus fréquents. La tolérance hématologique de l'Alpharadine a été très bonne avec une incidence très faible de neutropénies sévères (4% contre 1%) et thrombopénies (8% contre 6%). L'alpharadine est actuellement disponible dans certains centres suisses dans le cadre d'un programme d'admission élargi.

Cabazitaxel

Après l'amélioration de la qualité de vie démontrée en 1996 pour la mitoxantrone et l'introduction en 2004 du docétaxel dans le traitement du carcinome prostatique, ce n'est qu'en 2010 qu'une nouvelle chimiothérapie s'est établie pour ce carcinome à un stade avancé avec le cabazitaxel (Jevtana®). Ce nouveau taxane en association à la prednisone, après échec du docétaxel, a donné une prolongation moyenne de la survie globale de

2,4 mois comparativement à la mitoxantrone [5]. Aucun renseignement n'a été pris sur la qualité de vie. Ses effets indésirables notables ont été diarrhée (47% contre 39%), neutropénie (94% contre 88%) et neutropénie fébrile (8% contre 1%). L'expérience montre qu'avec une manière de procéder prudente, avec bonne instruction du patient et administration prophylactique d'un antidiarrhéique tel que le lopéramide, ce traitement est généralement bien toléré. Aucun avantage de survie globale n'a été démontré pour la mitoxantrone chez des patients ayant un carcinome prostatique à un stade avancé; elle a été admise à cause de son effet positif sur la qualité de vie.

Sipuleucel-T

Les résultats du sipuleucel-T (Provenge®), le premier immunothérapeutique admis par l'instance américaine FDA pour le traitement du carcinome de la prostate, doivent être interprétés avec prudence. Le sipuleucel-T se compose de cellules présentatrices d'antigène activées provenant de cellules mononucléaires périphériques autologues, stimulées *ex-vivo* par une protéine recombinante (phosphatase acide spécifique de la prostate [PAP] fusionnée avec le GM-CSF). Le sipuleucel-T s'administre en 3 perfusions à intervalles de 2 semaines. L'étude en vue de son admission a porté sur des patients ayant un carcinome prostatique résistant à la castration. Pour un tel collectif très sélectionné, les auteurs rapportent une prolongation de la survie globale de 4,1 mois (25,8 mois pour sipuleucel-T contre 21,7 pour placebo). Dans des documents non présentés initialement, il semble que pas toutes les données prévues dans le protocole ont été analysées, et qu'une mortalité étonnamment élevée a été constatée chez les vieillards du bras placebo (chez lesquels des leucaphérèses intensives ont également été effectuées). Le fait qu'il n'y ait eu aucune réponse tumorale mesurable (chute du PSA ou imagerie) et que la survie sans progression ait été pratiquement la même dans les deux bras de cette étude, doit également être interprété sur le mode critique. Ce traitement onéreux (actuellement 93 000 dollars US pour 3 perfusions) n'est admis ni en Suisse ni dans l'UE.

Dénosumab

Depuis 2004 est utilisé notamment le zolédronate (Zometa® ou générique) dans le carcinome prostatique avec métastases osseuses, dans le but de prévenir les accidents squelettiques tels que fractures pathologiques, opération ou radiothérapie de métastases osseuses, de même que myélocompression. Une diminution des accidents squelettiques peut également être obtenue avec certains des nouveaux médicaments présentés: sous abiratérone (post-docétaxel) le temps jusqu'à ce que 25% des patients soient victimes d'un accident squelettique a été de 9,9 mois (contre 4,9 mois dans le groupe placebo). Le temps jusqu'à l'apparition d'un premier accident squelettique sous Alpharadine a été de 13,6 mois (contre 8,4 mois dans le groupe placebo).

Il a été démontré récemment que l'anticorps anti-RANK ligand dénosumab (Xgeva®) parvient à retarder la manifestation d'un accident squelettique, le temps moyen jusqu'à l'un des accidents définis ayant été 3,6 mois plus long qu'avec le zolédronate (20,7 contre 17,1 mois). La myélocompression a été plus rare (3,8% contre 2,7%) pendant la période d'observation, la phase sans progression et la survie globale ont été les mêmes qu'avec le zolédronate. Le dénosumab s'administre par voie sous-cutanée et sa dose ne doit pas être adaptée à la fonction rénale, contrairement au zolédronate. Le dénosumab est généralement bien toléré, les ostéonécroses mandibulaires (2,3%) et hypocalcémies fatales (rares) en sont les plus graves effets indésirables. Nul ne peut dire pour l'heure si le zolédronate ou le dénosumab permettent d'espérer un avantage supplémentaire à l'ère des nouveaux médicaments contre le carcinome de la prostate.

Perspectives

Les nouvelles options thérapeutiques s'accompagnent de nouveaux défis dans le traitement des patients ayant un carcinome prostatique à un stade avancé, surtout dans les domaines évaluation de la réponse au traitement, biomarqueurs prédictifs et utilisation séquentielle rationnelle.

Les nouvelles techniques d'imagerie, comme la tomographie par résonance magnétique (TRM) de diffusion multiparamétrique du corps entier, parfois déjà utilisée dans le carcinome de la prostate localisé, pourraient peut-être dépasser les limites de la scintigraphie osseuse et de la tomographie computérisée. L'estimation de la réponse à un traitement de patients ayant un carcinome prostatique à un stade avancé peut être compliquée par le fait que la majorité présente bien des métastases osseuses, mais aucune métastase objectivement mesurable (ganglionnaire lymphatique ou viscérale). L'apparition de nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse, surtout au cours des 3 premiers mois d'un nouveau traitement, ne peut être distinguée ni par la scintigraphie osseuse ni par la tomographie computérisée d'une sclérose en réponse au traitement.

Le biomarqueur de loin le plus avancé est celui des cellules tumorales circulantes (*circulating tumour cells*, CTC) dans le sang de patients ayant un cancer de la prostate. Le nombre de CTC dans le sang des patients ayant un carcinome prostatique résistant à la castration avant le début d'une chimiothérapie par docétaxel par ex. est en corrélation avec leur survie globale; une dite conversion, c.-à-d. une baisse des CTC de ≥5 par 7,5 ml à <5 par 7,5 ml de sang, est signe d'un pronostic un peu meilleur. Ce qui fait que plusieurs grandes études de phase III examinent l'intérêt des CTC comme paramètre témoin de la survie globale.

Les résultats sur l'administration séquentielle des différents traitements dans le carcinome prostatique à un stade avancé permettent de penser que des mécanismes communs de résistance diminuent peut-être la probabilité de réponse à de nouveaux traitements. Des résultats rétrospectifs montrent par exemple une moindre activité thérapeutique du docétaxel après un premier traitement par abiratérone, et de l'abiratérone après enzalutamide.

Retenons en résumé qu'avec les nouvelles thérapies endocriniennes surtout, des percées significatives ont été

réalisées en peu de temps dans le traitement du carcinome prostatique métastatique résistant à la castration. Il semble souhaitable que tous les patients soient renseignés sur les options à disposition, au plus tard lors de la confirmation de la résistance à la castration (ascension du PSA malgré déprivation androgénique). Ceci est important du fait que ces nouveaux traitements sont bien tolérés (abiratérone, enzalutamide, Alpharadine) et peuvent contribuer à prolonger la survie globale et à améliorer la qualité de vie.

Le développement de nouveaux traitements se poursuit et plusieurs substances très prometteuses sont testées dans des études de phase III, dont par ex. le cabozantinibe (inhibiteur du cMET/VEGFR), l'ortéronel (TAK-700, inhibiteur du CYP17), la galétérone (TOK-001, inhibiteur du CYP17 et en plus antiandrogène puissant), l'ipilimumab (Yervoy®, anticorps monoclonal anti-CTLA4) ou le Prostvac (vaccin thérapeutique). Les défis qui nous attendent dans le traitement du carcinome prostatique à un stade avancé sont la sélection optimale des patients, l'administration séquentielle des nouveaux traitements, les associations de nouveaux médicaments et, non des moindres, le financement des coûts toujours plus élevés.

Remerciements

Les auteurs remercient Nadia Kherbèche, médecin de famille à Gossau, d'avoir bien voulu lire leur manuscrit et de leur avoir fait part de ses critiques et précieuses suggestions. A. Omlin et A. Templeton remercient en outre la Ligue suisse contre le cancer et la Recherche suisse contre le cancer pour le soutien financier de leur séjour en Suisse. Nous remercions Johann de Bono et Ruth Riisnaes du Royal Marsden et de l'ICR d'avoir mis à notre disposition les clichés histologiques, et Carmel Pezaro de sa collaboration à la figure.

Correspondance:
Dr Aurelius Omlin
The Royal Marsden NHS Foundation Trust and
The Institute of Cancer Research
Downs Road
UK-SM2 5PT Sutton
aurelius.omlin[at]kssg.ch

Références sélectionnées

1 Tannock I F, de Wit R, Berry W R, Horti J, Pluzanska A, Chi K N, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351:1502–12.
2 de Bono J S, Logothetis C J, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364:1995–2005.
3 Ryan C J, Smith M R, de Bono J S, Molina A, Logothetis C J, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013;368:138–48.
4 Scher H I, Fizazi K, Saad F, Taplin M E, Sternberg C N, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367:1187–97.
5 de Bono J S, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376:1147–54.

Les autres références peuvent être demandées aux auteurs.