

Abiratérone et cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration: efficacité et tolérance en population non sélectionnée

Grégoire Marret

▶ To cite this version:

Grégoire Marret. Abiratérone et cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration : efficacité et tolérance en population non sélectionnée. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01757599

HAL Id: dumas-01757599 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01757599

Submitted on 3 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.





AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10



UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017 N° 236

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Oncologie médicale

Abiratérone et cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration : efficacité et tolérance en population non sélectionnée

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2017

Par

Grégoire MARRET

Né le 6 septembre 1986 à Paris (75)

Dirigée et présidée par M. Le Professeur Stéphane Culine, PU-PH

Jury:

M. Le Professeur Karim Fizazi, PU-PH

M. Le Professeur Yves Allory, PU-PH

M. Le Docteur Ludovic Doucet, PH







Except where otherwise noted, this work is licensed under http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Think I'll pack it in
and buy a pick-up
Take it down to L.A.
Find a place to call my own
and try to fix up.
Start a brand new day.

The woman I'm thinking of, she loved me all up But I'm so down today She's so fine, she's in my mind. I hear her callin'.

> See the lonely boy, out on the weekend Trying to make it pay. Can't relate to joy, he tries to speak and Can't begin to say.

> > Neil Young, Out On The Weekend

Remerciements

M. Le Professeur Stéphane CULINE

Vous me faites l'honneur de m'accorder votre confiance en m'accueillant dans votre service, afin de m'enseigner l'exercice rigoureux et exigeant de la Cancérologie, tel que vous l'incarnez avec constance et humanité. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et de mon profond respect.

M. Le Professeur Karim FIZAZI

Pour l'honneur que vous me faites en siégeant au jury de cette thèse, votre investissement auprès de tous les internes, et la passion contagieuse qui vous anime et qui vous fait déplacer des montagnes, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

M. Le Professeur Yves ALLORY

Vous m'avez ouvert les portes de votre laboratoire, et m'avez enseigné la Recherche avec patience et pédagogie. Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de cette thèse, votre dévouement et vos précieux enseignements, veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

M. Le Docteur Ludovic DOUCET

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, pour toute l'attention que tu as apportée à mon travail, ta présence rassurante et tes connaissances statistiques hors du commun, trouve ici le témoignage de mes remerciements et de mon amitié sincère.

A mes parents, papa pour ton amour, ta sérénité dans l'adversité et pour tout ce que tu as accompli, et dont je suis si fier; Maman, pour tout l'amour que tu me donnes, ton enthousiasme inaltérable et ton soutien indéfectible,

A mes sœurs, Lélo qui laisse un grand vide derrière elle, Bou qui heureusement le comble,

A mon frère Marc,

Line, pour ton éternelle jeunesse, ta présence et ton esprit qui forcent le dépassement de soi,

Maman Christiane, pour ta grandeur d'âme,

Apère, Olga, Mamée,

Junior et Marie-Madeleine,

Loulou et Philou,

Olivier et Corinne, pour leur accueil et leurs bons conseils,

L'ineffable Rom's Legris, grand tribun et harangueur de foule, qui supporte mes frasques depuis le collège (et réciproquement),

Adrien, Capitaine émérite du No Limit, ton amitié est à l'épreuve de toutes les tempêtes,

Mon vieux John, pour ton amitié généreuse, ton soutien dans l'adversité, il est temps d'écrire l'Inde ensemble,

La Dream-Team Claire Martin's et Chloé la biche, l'indétrônable Romain Ribault,

Les Love-BB, vous êtes la meilleure chose qui me soit arrivée ces dernières années,

Marine et Julie,

L'Amiral Etienne et Greg Le Neuf,

Natacha, je te dois ce que j'ai de meilleur...

Papa Hubert, à qui je dédie cette thèse. Tu incarnes le courage, la moralité et l'érudition. J'espère me montrer digne de ton héritage.
Olivier, tout cela serait vain sans ton amitié. Merci pour toutes les belles choses que tu m'apportes.

Sommaire

Re	Remerciements 3		
Ta	ble des figu	res	9
Ta	able des annexes		
Lis	te des abré	viations	. 14
Ré	Résumé		
1	Epidémic	ologie	. 17
2	Traiteme	nt médical du cancer de la prostate sensible à la castration	. 19
	2.1 Intro	oduction	. 19
	2.1.1	Androgènes et croissance tumorale	. 19
	2.1.2	Biosynthèse des androgènes	. 19
	2.1.3	Récepteur aux androgènes et signalisation intracellulaire	. 20
	2.1.4	Aspects moléculaires de la carcinogenèse prostatique	. 21
	2.2 Hor	monothérapie de première génération	. 22
	2.2.1	Préambule	. 22
	2.2.2	Agonistes et antagonistes de la GnRH	. 23
	2.2.3	Antagonistes stéroïdiens du récepteur aux androgènes	. 24
	2.2.4	Antagonistes non stéroïdiens du récepteur aux androgènes	. 24
	2.3 Can	cer localisé	. 25
	2.3.1	Préambule	. 25
	2.3.2	Hormonothérapie	. 26
	2.3.3	Chimiothérapie	. 27
	2.3.4	Nouveaux outils pronostiques	. 28
	2.4 Recl	hute biochimique	. 29
	2.4.1	Préambule	. 29
	2.4.2	Radiothérapie de sauvetage	. 29
	2.4.3	Hormonothérapie intermittente	. 30
3	Cancer d	e la prostate résistant à la castration	. 32
	3.1 Intro	oduction	. 32
	3.2 Biol	ogie de la résistance à la castration	. 32
	3.2.1	Préambule	. 32
	3.2.2	Amplification	. 33
	3 2 3	Mutation ponctuelle	34

	3.2.4	Hsp 27 et histone acétyl-transférase	35
	3.2.5	Voie non canonique des androgènes	36
	3.2.6	Stéroïdogenèse tumorale intracrine	37
	3.2.7	Polymorphisme de <i>HSD3B1</i>	40
	3.2.8	Voie alterne de la stéroïdogenèse	40
3	3.3 Hor	monothérapies de nouvelle génération	42
	3.3.1	Rationnel	42
	3.3.2	Mécanismes d'action de l'abiratérone	42
	3.3.3	Delta-4 abiratérone	45
	3.3.4	Mécanismes d'action de l'enzalutamide	46
3	3.4 Trai	tement médical du cancer de la prostate réfractaire à la castration	48
	3.4.1	Docétaxel en première ligne	48
	3.4.2	Cabazitaxel à progression	48
	3.4.3	Prévention des évènements osseux par bisphosphonates	49
	3.4.4	Nouvelle thérapie ciblée osseuse	50
	3.4.5	Abiratérone après chimiothérapie	52
	3.4.6	Abiratérone chez les patients chimio naïfs	53
	3.4.7	Enzalutamide après chimiothérapie	55
	3.4.8	Enzalutamide chez les patients chimio naïfs	57
	3.4.9	Stratégie de maintenance	58
	3.4.10	Séquence thérapeutique optimale	58
	3.4.11	Rechallenge du cabazitaxel	59
	3.4.12	Registre du Cancer de la Prostate : données intérimaires	59
	3.4.13	Cabazitaxel en première ligne	61
4 tole		one et cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration : efficacité et population non sélectionnée	63
2	1.1 Con	texte et problématique	63
8	3.2 Mat	tériels et méthodes	63
	8.2.1	Population	63
	8.2.2	Intervention	64
	8.2.3	Analyses statistiques	64
8	3.3 Rés	ultats	65
	8.3.1	Population	65
	8.3.2	Efficacité	69

8.3.	3 Toxicité	71
8.4	Discussion	74
8.5	Conclusion	78
Référenc	es	80
Annexes		96

Table des figures

Figure 1 D'après Ferlay et al. ² Estimation (milliers) des nouveaux cas de cancers (incidence) et des décès (mortalité) à travers le monde, parmi les régions développées et moins développées, chez les hommes (a) et les femmes (b)
Figure 2 D'après Montgomery et al. ¹³³ Niveau d'expression différentielle des enzymes de la stéroïdogenèse entre différents extraits prostatiques bénins (BP) tumoraux (CP) et métastatiques (METS); mesure par RT PCR quantitative des taux d'expression des transcrits normalisés sur l'expression d'un gène <i>RPL13A</i> ménager stable dans les conditions expérimentales (Ct : cycle thresholds). Les extraits de CPRC expriment significativement moins le gène <i>SRD5A2</i> catalysant la conversion de testostérone en DHT, et expriment d'avantage <i>UGT2B17</i> , encodant les glucuronyl-transférases des métabolites de la DHT 38
Figure 3 D'après Montgomery et al. ¹³³ Regroupement hiérarchique non supervisé de CPRC métastatiques (LN: lymph nodes), de lésions bénignes prostatiques et de cancers primitifs hormono naïfs, basé sur l'expression différentielle des transcrits encodant des enzymes de la stéroïdogenèse. La puce à ADN rend compte du profil d'expression de chaque gène (en ordonnée) dans les conditions de l'extrait tissulaire; l'échelle s'étend du vert (sous expression) au rouge (surexpression).
Figure 4 D'après Mostaghel et al. ⁶ Représentation schématique de la voie classique (flèche en trait continu) et de la voie alterne (flèche en trait discontinu) de la stéroïdogenèse. La synthèse tumorale <i>de novo</i> de DHT privilégie la voie alterne à partir du cholestérol, des précurseurs stéroïdiens C21 prégnénolone et progestérone et des androgènes surrénaliens C19 dihydroépiandrostérone (DHEA) et androstenedione (AED). En cause la surexpression tumorale d'un isoforme de SRD5A et l'affinité supérieure de CYP17A1 vis-à-vis de substrats alternatifs
Figure 5 D'après Attard et al 151 Stéroïdogenèse et conséquences de l'inhibition de CYP17A1 par l'abiratérone sur les métabolites (A) ; noter que le blocage incomplet de l'activité 17 α -hydroxylase s'accompagne d'une élévation de 3 α 5 α -17 OH prégnénolone (3α 5 α -17HP), corrélée à l'androstérone. (B) Conséquences de l'addition de dexaméthasone. Les métabolites urinaires sont en italiques dans les rectangles ; * matérialise les conversions dépendantes de CYP17A1.
Figure 6 Conséquences structurales de la conversion de l'abiratérone en D4A sous l'action de la 3β-HSD. AD= androstenedione ; T= testostérone ; DHEA= déhydroépiandrostérone 45
Figure 7 (A) Structure chimique du RU59063, agoniste affin et sélectif du récepteur aux androgènes ; après criblage de 200 dérivés thiohydantoïnes du RU59063, les auteurs isolent deux antagonistes RD162 et MDV3100. (B) Dosage compétitif mesurant l'affinité relative de

témoin fluoro-5α-DHT (FDHT). L'IC 50 est définie comme la concentration d'un inhibiteur pour laquelle le taux de liaison avec le ligand naturel FDHT marqué au Fluor 18 (18F-FDHT) est réduit de moitié. L'enzalutamide fixe le récepteur avec une affinité relative 5 à 8 fois plus élevée que le bicalutamide, et 2 à 3 fois moindre que son ligand naturel FDHT
Figure 8 Cercle vicieux des métastases osseuses : synthèse de RANK-L par les ostéoblastes stimulés par les cytokines et facteurs de croissance tumoraux, en milieu appauvri en OPG; promotion de la différenciation, croissance et activation des précurseurs ostéoclastiques (précurseurs myéloïdes CFU-GM, fusion des pré-ostéoclastes puis ostéoclastes matures); relargage de facteurs de croissance tumoraux sous l'effet de la résorption osseuse ostéoclastique.
Figure 9 D'après Fizazi et al ¹⁷⁴ L'abiratérone prolonge la survie globale des patients métastatiques réfractaires à la castration, après docétaxel. Résultats obtenus après actualisation des données de survie de l'analyse intérimaire de l'essai COU-AA 301 (775 évènements); AA= acétate d'abiratérone ; OS= survie globale
Figure 10 (page suivante) D'après Ryan et al. ¹⁷⁸ Analyse comparée des survies globales des bras abiratérone plus prednisone et prednisone seule, à l'issu de l'analyse finale planifiée (741 décès sur 773 attendus). L'aveugle était levé au décours de la deuxième analyse intérimaire, et le crossover autorisé : 44% (N=238) des patients du bras placebo recevaient de l'acétate d'abiratérone
Figure 11 D'après Scher et al. ⁸⁹ AFFIRM : résumé des effets secondaires sous enzalutamide et placebo, après un temps médian d'exposition de 8.3 mois et 3 mois respectivement 56
Figure 12 D'après Chowdhury et al. Données intérimaires du Registre du Cancer de la Prostate, portant sur des CPRC métastatiques primo traités par docétaxel à 12 mois de suivi ; Tx= traitement ; TTP= temps jusqu'à progression ; QoL= qualité de vie ; AAP= acétate d'abiratérone plus prednisone ; ENZ= enzalutamide ; CAB= cabazitaxel
Figure 13 Design de PEACE-2 (NCT 01952223): étude européenne de phase 3 randomisée, d'évaluation du cabazitaxel et d'une radiothérapie pelvienne chez des patients présentant un cancer de prostate localisé à haut risque de rechute, selon un plan factoriel; Pts=patients; RTX= radiothérapie; cPFS= survie sans progression clinique; bPFS= survie sans progression biochimique; OS= survie globale; QOL= qualité de vie; image courtesy of Pr Fizazi.
Figure 14 Modalités réglementaires de dispensation de l'acétate d'abiratérone parmi les patients de la cohorte Saint Louis de janvier 2011 à août 2015 ; AMM= autorisation de mise sur le marché

Figure 15 Caracteristiques demographique, tumorale, clinique et pronostique au demarrage de l'abiratérone parmi les patients de la cohorte Saint Louis; † Nombre de patients évaluables pour la caractéristique à l'étude ; IQR= rang interquartile
Figure 16 Caractéristiques démographique, tumorale, clinique et pronostique au démarrage de l'abiratérone parmi les patients de la cohorte Saint Louis ; Hb= hémoglobine ; LDH= lactate déshydrogénase ; PAL= phosphatase alcaline ; † Nombre de patients évaluables pou la caractéristique à l'étude ; IQR= rang interquartile.
Figure 17 Caractéristiques démographique, tumorale, clinique et pronostique au démarrage de l'abiratérone parmi les patients de la cohorte Gustave Roussy; † Nombre de patients évaluables pour la caractéristique à l'étude ; IQR= rang interquartile ; IGR= Gustave Roussy 68
Figure 18 Caractéristiques démographique, tumorale, clinique et pronostique au démarrage de l'abiratérone parmi les patients de la cohorte Gustave Roussy; Hb= hémoglobine ; LDH= lactate déshydrogénase ; PAL= phosphatase alcaline ; † Nombre de patients évaluables pour la caractéristique à l'étude ; IQR= rang interquartile ; IGR= Gustave Roussy
Figure 19 Estimation de la survie globale (figure du haut) et de la survie sans progression radiologique (figure du bas) sous abiratérone par la méthode de Kaplan-Meier, parmi les patients de la cohorte Saint Louis; les analyses de survie sont réalisées en population er intention de traiter; les lignes en trait plein matérialisent la médiane; OS= survie globale SSP= survie sans progression.
Figure 20 Données de survie et temps médian d'exposition à l'abiratérone selon qu'ur traitement antérieur par cytotoxique ait été entrepris ou non, parmi les patients de la cohorte Saint Louis; SSP= survie sans progression; † 27 patients chimio naïfs et 38 patients prétraités étaient évaluables pour la survie sans progression radiologique
Figure 21 Comparaison des profils de toxicités minéralocorticoïdes et hépatiques sous abiratérone, en population de routine clinique (Saint Louis) et sélectionnée (Gustave Roussy); ASAT= aspartate aminotransférase; ALAT= alanine aminotransférase; † Nombre de patients évaluables pour l'effet secondaire à l'étude; ‡ Les proportions d'effets indésirables par population sont comparées à l'aide du test du Chi² et du test exact de Fishe pour les petits échantillons
Figure 22 Proportions et modalités des interruptions de traitement par abiratérone parm les patients de la cohorte Saint Louis et Gustave Roussy; † Nombre de patients évaluables pour la modalité d'interruption à l'étude; ‡ Les proportions sont comparées à l'aide et du test exact de Fisher.

Figure 23 Délais médians des effets secondaires sous abiratérone, parmi les patie	ents de la
cohorte Saint Louis et Gustave Roussy ; NA= non atteint ; †= seuil de rejet obtenu p	ar le test
du Chi2 à 1 degré de liberté	73

Table des annexes

Annexe 1 D'après Oken et al. 190 Score de performance selon l'ECOG	96
Annexe 2 (pages suivantes) CTCAE v4.03	96

Liste des abréviations

17β –HSD 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase

AA Antagoniste du récepteur aux androgènes

ADT Thérapie de déprivation androgénique

AED Androstenedione

AMM Autorisation de mise sur le marché

ARE Elément de réponse aux androgènes

AR-GSR Réarrangement structurel du gène du récepteur aux androgènes

AR-V Variant du récepteur aux androgènes

AR-V7 Variant 7 du récepteur aux androgènes

CNA Altération du nombre de copies du gène

CNV Variation du nombre de copies du gène

CPRC Cancer de prostate réfractaire à la castration

CTC Cellules tumorales circulantes

CYP17A1 Cytochrome P450 17α-mono oxygénase

D4A Delta-4 abiratérone

DBD Domaine de fixation à l'ADN

DHEA Déhydroépiandrostérone

DHT Dihydrotestostérone

FSH Hormone folliculo-stimulante

GnRH Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

HAT Histone acétyl-transférase

HSD3B1 Gène encodant l'isoforme 1 de la 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase

LBD Domaine de fixation au ligand

LH Hormone lutéinisante

NLS Signal de localisation nucléaire

NTD Domaine N terminal

PSA Prostate Specific Antigen

RA Récepteur aux androgènes

RG Récepteur aux glucocorticoïdes

SDHEA Sulfate de déhydroépiandrostérone

TMPRSS2 Protéase transmembranaire à sérine 2

Résumé

Contexte

L'acétate d'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, améliore la survie des patients avec un cancer de prostate métastatique hormono sensible et réfractaire à la castration (CPRC). Nous rapportons les données de tolérance et d'efficacité en routine clinique, chez des patients réfractaires à la castration chimio naïfs et pré traités par chimiothérapie.

Méthodes

Analyse rétrospective des données de survie et de tolérance en population monocentrique non sélectionnée.

Résultats

93 patients étaient inclus dans l'étude. 64% (N=58) étaient prétraités par chimiothérapie. Après un suivi médian de 19.2 mois, les médianes de survie globale et sans progression radiologique atteignaient 18 mois (IC 95% 14.7-25.4) et 7.3 mois (IC 95% 5.7-10.3) respectivement. Les données de survie globale rapportées pour les patients chimio naïfs et pré traités étaient similaires aux données des études d'enregistrement. Les effets indésirables étaient similaires en fréquence et en intensité à ceux rapportés en population sélectionnée. Les médianes de survie sans progression d'évènement indésirable atteignaient 7.5 mois pour l'hypokaliémie et l'hypertension, et 5.3 mois pour la cytolyse hépatique. La médiane n'était pas atteinte pour l'insuffisance cardiaque.

Conclusions

Les données de survie et de tolérance sous abiratérone initialement rapportées dans les essais cliniques se confirment dans les conditions réelles d'utilisation inhérentes à la routine clinique. La distribution dans le temps des toxicités impose une surveillance continue sous traitement.

Mots clés

Cancer de la prostate, acétate d'abiratérone, survie, tolérance, vie réelle

1 Epidémiologie

En 2012, le cancer représente 14.1 millions de nouveaux cas, et 8.2 millions de décès à travers le monde¹.

1.1 million de ces nouveaux cas étaient des cancers de prostate, soit 15% des cancers diagnostiqués chez l'homme. Le cancer de prostate a la plus forte incidence parmi les hommes des pays développés (759 000 nouveaux cas en 2012). Tout pays confondu, il occupe la deuxième place chez l'homme, et la quatrième place tout sexe confondu derrière les cancers du poumon, du sein et le cancer colorectal, et devant les cancers de l'estomac et du foie (6 cancers représentant 55% des cas incidents mondiaux en 2012). Les taux d'incidences variaient d'un facteur 25 entre les pays : parmi les taux les plus élevés se trouvaient l'Amérique du Nord (taux d'incidence standardisé sur l'âge : 97.2 pour 100 000 personnes-année) et l'Europe de l'Ouest (94.9 pour 100 000 personnes-année).

Le cancer de prostate représente la 5^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme (307 000 décès en 2012 soit 6.6% de la mortalité totale par cancer) et la troisième cause de mortalité par cancer dans les pays développés (142 000 décès en 2012, **figure 1**). La mortalité était plus importante dans les pays moins développés comparativement aux pays développés (165 000 versus 142 000 décès en 2012 respectivement)¹.

L'incidence du cancer de prostate a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies, en rapport vraisemblablement avec l'amélioration des techniques de dépistage et la généralisation du dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA). 1.7 millions de nouveaux cas et 500 000 décès par cancer de prostate sont attendus pour 2030, en tenant compte de la croissance mondiale et du vieillissement de la population².

Des variations d'incidence et de mortalité sont observées entre les populations des pays développés et en voie de développement; ces variations seraient corrélées à des prévalences et des distributions des facteurs de risque hétérogènes; un accès inégal au dépistage biologique semble également jouer un rôle. L'âge, l'appartenance ethnique et l'histoire familiale sont des facteurs de risque établis³. Des données de la littérature suggèrent que l'obésité et la sédentarité impactent la mortalité liée au cancer de prostate, parmi les populations des pays développés⁴. Enfin, l'usage de certaines molécules (statines, metformine, inhibiteurs de la 5α -réductase) est associé à une réduction du risque de cancer de prostate³.

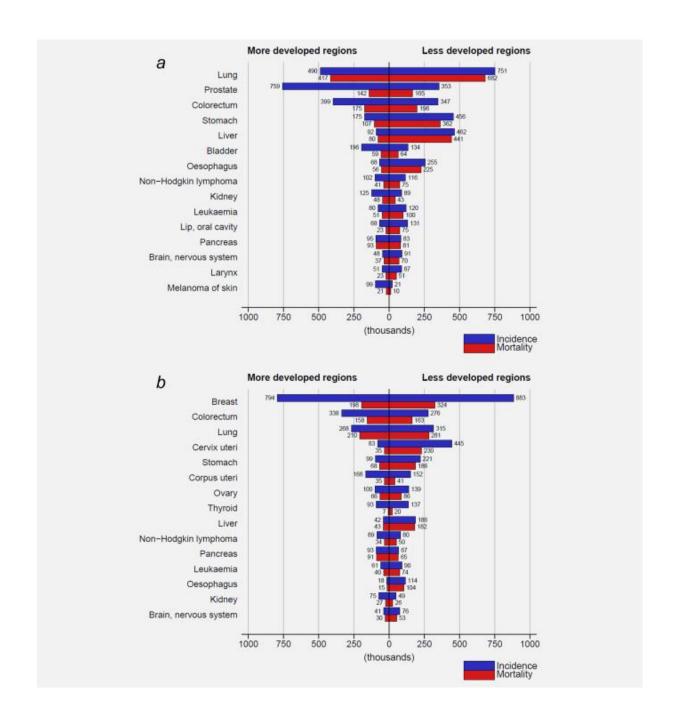


Figure 1 D'après Ferlay et al.² Estimation (milliers) des nouveaux cas de cancers (incidence) et des décès (mortalité) à travers le monde, parmi les régions développées et moins développées, chez les hommes (a) et les femmes (b).

2 Traitement médical du cancer de la prostate sensible à la castration

2.1 Introduction

2.1.1 Androgènes et croissance tumorale

Les cancers de prostate expriment fortement le récepteur aux androgènes (RA); la croissance et la survie cellulaire dépendent de la production de testostérone par les testicules. Dans la prostate, la testostérone est réduite en 5α -dihydrotestostérone (DHT) dont l'efficacité androgénique est plus importante 5 . La castration chimique au moyen des hormonothérapies de première génération ou la castration chirurgicale n'agissent que sur la source testiculaire d'androgènes, n'impactant ni la sécrétion surrénalienne, ni la sécrétion tumorale autocrine. Au stade tardif de l'histoire naturelle du cancer de prostate, la tumeur devient réfractaire à la castration et poursuit sa croissance en dépit des thérapies de déprivation androgénique (ADT) : la voie du RA reste cruciale à cette étape, malgré l'appauvrissement du milieu sérique en androgènes. En témoigne l'augmentation du PSA régulée par le RA, suggérant la réactivation du récepteur par la persistance intracellulaire de ses ligands, physiologiques ou non. Les mécanismes de contournement des niveaux faibles d'androgènes circulants (parmi lesquels la captation et la conversion des androgènes faibles surrénaliens, et la synthèse *de novo* d'androgènes par la tumeur à partir du cholestérol) coïncident avec un changement de phénotype tumoral, qui seront détaillés dans cette thèse.

2.1.2 Biosynthèse des androgènes

Chez l'homme, les androgènes sont synthétisés par les testicules sous forme d'androgènes forts (testostérone), et par les glandes surrénales (zone réticulée de la corticosurrénale) sous forme d'androgènes faibles (androstenedione (AED), déhydroépiandrostérone (DHEA) et la forme sulfurisée de cette dernière S-DHEA). Testicules et glandes surrénales sont stimulés respectivement par la sécrétion pituitaire d'hormones lutéinisantes (LH) et d'hormones adréno-corticotropes (ACTH). En outre, la sécrétion pituitaire de LH et d'ACTH est sous le contrôle de la sécrétion hypothalamique d'hormones de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) et de la corticolibérine (CRH) respectivement.

La voie de la stéroïdogenèse débute avec les transformations séquentielles du cholestérol (stéroïde à 27 atomes de carbone, C27) en stéroïdes à 21 atomes de carbone prégnénolone puis progestérone. Le cytochrome P450 17α -mono oxygénase (CYP 17A1) et la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) sont des enzymes ubiquitaires présentes dans les testicules et dans les surrénales, et catalysent la synthèse des androgènes faibles DHEA et

AED à partir de la prégnénolone et de la progestérone respectivement (par convention, *HSD3B* fait référence au gène encodant la protéine 3β-HSD). Les androgènes faibles surrénaliens circulant (incluant la forme sulfate du DHEA, DHEA-S) sont convertis dans la prostate en testostérone par une série de réactions impliquant des enzymes de la famille HSD3B, HSD17B et AKR1C. La testostérone est convertie en DHT par SRD5A⁶.

Les traitements par analogues de la GnRH et par œstrogènes inhibent électivement la sécrétion pituitaire de LH et par conséquent la sécrétion testiculaire de testostérone, alors que la corticothérapie inhibe électivement la sécrétion pituitaire d'ACTH, et donc la sécrétion d'androgènes faibles par les glandes surrénales. L'abiratérone et les autres inhibiteurs de CYP 17 inhibent une étape clé dans la synthèse des androgènes, diminuant tout à la fois la sécrétion testiculaire et surrénalienne d'androgènes. La testostérone circulante est convertie dans les cellules tumorales en dihydrotestostérone (DHT) plus affin vis-à-vis du récepteur aux androgènes RA par la 5α -réductase ; ce processus peut être inhibé par le dutastéride.

2.1.3 Récepteur aux androgènes et signalisation intracellulaire

Le récepteur aux androgènes est un membre de la famille des récepteurs nucléaires stéroïdiens de classe I, aux cotés des récepteurs aux œstrogènes, des récepteurs glucocorticoïdes, des récepteurs à la progestérone et des récepteurs minéralocorticoïdes. Le gène encodant le RA est localisé sur le bras long du chromosome X (Xq11-12), et se compose de 8 exons codant pour la synthèse d'une protéine de 110-kDa: l'exon 1 encode le domaine N-terminal (NTD) du récepteur; les exons 2 et 3 encodent le domaine de fixation à l'ADN (DBD); les exons 3 et 4 encodent la région charnière et les exons 4 à 8 encodent le domaine de fixation du ligand (LBD) de la région C-terminale de la protéine.

Les ligands physiologiques androgéniques sont la testostérone et la dihydrotestostérone; leur fixation au LBD est garant de leur activité transcriptionnelle, par le truchement d'une modification conformationnelle du récepteur qui expose un signal de translocation nucléaire (NLS) dans sa région charnière hautement conservé parmi les récepteurs nucléaires⁷. Des résidus lysine de la séquence NLS peuvent être acétylées par p300, PCAF et Tip 60, impactant la transactivation du récepteur^{8–11}; des mutations des résidus lysine en alanine interfèrent avec la translocation nucléaire du récepteur, à l'origine d'une rétention cytoplasmique en dépit d'une stimulation androgénique⁷.

En l'absence de ligand, la protéine de stress HSP 90 fixe le domaine LBD et stabilise le RA dans une conformation accessible au ligand; le RA est instable dans sa forme native, et reste localisé au cytoplasme¹².

La fixation de DHT provoque la dissociation du complexe RA-HSP 90 et une modification conformationnelle du domaine LBD, autorisant son interaction avec NTD, l'interaction du RA avec ses co-activateurs, sa translocation nucléaire et sa fixation à l'ADN¹³⁻¹⁵:

- 1. Le changement conformationnel intéresse le domaine en hélice α de LBD, à l'origine de l'exposition d'un domaine hydrophobe à la surface de LBD, reconnaissant des motifs consensus des co-activateurs (SRC 1) et des co-répresseurs (NCoR) ;
- 2. Le domaine LBD se dissocie de HSP 90 et se fixe au domaine NTD ; le rapprochement des domaines N et C terminaux stabilise la protéine et préviendrait la fixation d'un co-activateur alors que le RA n'est pas fixé à l'ADN¹⁶ ;
- 3. Le RA expose sa séquence de localisation nucléaire ; s'en suit la translocation nucléaire du récepteur ;
- 4. Dans le noyau, le RA associé à son ligand s'homodimérise et se fixe à l'ADN, plus spécifiquement sur des éléments de réponse aux androgènes (séquences ARE) localisées dans des régions activatrices et régulatrices du génome ;
- 5. Le RA recrute des co-activateurs nécessaires à la transcription des gènes cibles, ainsi que des co-répresseurs pour moduler son activité¹⁷.

En thérapeutique, les antagonistes des RA (appelés anti-androgènes AA, bien que strictosensu leur cible soit restreinte au récepteur, avec chez certains un défaut de sélectivité vis-àvis des RA ou effet « off-target ») inhibent par leur activité antagoniste compétitive la fixation des androgènes aux RA. Le bicalutamide ou le flutamide n'empêchent pas la translocation nucléaire du RA, ni sa fixation à l'ADN et le recrutement des co-activateurs en cas de surexpression du récepteur. MDV 3100, un antagoniste de nouvelle génération, inhibe toutes les étapes de translocation nucléaire, recrutement des cofacteurs et fixation à l'ADN du récepteur.

2.1.4 Aspects moléculaires de la carcinogenèse prostatique

L'activité physiologique du RA (restreinte aux cellules différenciées luminales de l'épithélium glandulaire) se caractérise par une signature d'expression des gènes le la différenciation sécrétoire (PSA, protéase transmembranaire à sérine 2 [TMPRSS2]) aux gènes anti apoptotiques (TGFβ/Smad)^{19,20} et du cycle cellulaire (TCF4/p27)²¹. Dans la carcinogenèse prostatique, l'activité du RA est détournée et promeut la croissance et l'invasion par le déverrouillage du cycle cellulaire et de la migration, tout en maintenant l'inhibition de l'apoptose et la différenciation luminale sécrétoire (PSA). Des mutations somatiques récurrentes sont identifiées^{22–25}, parmi lesquelles des mutations ponctuelles (*SPOP*; *FOXA1*; *TP53*), des variations du nombre de copies d'un gène (*MYC*; *RB1*; *PTEN*; *CHD1*), et des fusions impliquant des gènes de la famille ETS (E26 transformation-specific).

La fusion *ETS/TMPRSS2* place le proto oncogène *ETS* sous la dépendance des androgènes et du RA, dans la mesure où l'expression de *TMPRSS2* est dépendante d'une séquence ARE; en outre, les gènes de la famille ETS gouvernent des processus cellulaires aussi larges que la prolifération, la différenciation, l'apoptose, la migration et l'angiogenèse. Les protéines de la famille ETS (ERG, ETV 1 et ETV 4, impliquées dans la carcinogenèse prostatique²⁵) sont des facteurs de transcription identifiables par leur domaine de fixation à l'ADN hautement conservé.

2.2 Hormonothérapie de première génération

2.2.1 Préambule

Huggins et Hodges apportent la preuve en 1941 de l'androgénodépendance du cancer de prostate, ce qui valu à Huggins le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 1966²⁶: la réduction du taux d'androgène circulant par castration chirurgicale (orchidectomie) ou chimique par administration exogène d'æstrogènes provoque une réduction du volume tumorale prostatique. Le séquençage par Andrew V. Schally de la TRH et de la GnRH (Prix Nobel physiologie ou médecine en 1977) et l'étude du rôle de la GnRH dans la libération des neurohormones LH et FSH avant son utilisation en clinique dans l'armamentarium anti cancéreux²⁷ représente la seconde avancée majeure dans le traitement du cancer de prostate. Ces progrès se heurtent cependant à l'histoire naturelle du cancer de prostate : à une période de réponse et de quiescence tumorale succède inexorablement une rechute de la maladie en dépit du maintien de la testostéronémie sérique à des taux de castration. Le cancer de prostate résistant à la castration (CPRC) n'en demeure pas moins dépendant du RA pour sa croissance ; la croissance et la survie des cellules cancéreuses sous ADT suggèrent une réactivation de la voie du RA par des mécanismes d'échappement tumoral que nous détaillerons dans cette thèse. Un cancer réfractaire à la castration est défini par une testostéronémie sérique inférieure à 0.5ng/ml (1,7nmol/l) associée à trois augmentations successives du PSA à une semaine d'intervalle minimum²⁸.

Le ciblage thérapeutique de l'axe androgénique s'articule autour de la castration biochimique impactant le taux d'androgènes circulants au moyen des analogues et des antagonistes de la GnRH (voire de la castration chirurgicale avec l'orchidectomie), et des antagonistes des RA (AA) n'impactant pas ce taux. Les AA rentrent en compétition avec les androgènes endogènes pour la fixation au RA, interférant avec l'activité transcriptionnelle du récepteur. On décrit des AA stéroïdiens et non stéroïdiens.

2.2.2 Agonistes et antagonistes de la GnRH

Agonistes et antagonistes ont une activité superposable et réversible, associée à un faisceau d'effets secondaires inhérent à leur mécanisme d'action ; ces effets secondaires augmentent avec le temps d'exposition : bouffées de chaleur, dysfonction érectile, baisse de la libido, gynécomastie, augmentation de l'incidence de l'ostéoporose et du risque fractura ire, prise de poids, dépression, asthénie, anémie, insulino-résistance et modification du profil lipidique^{29–31}. Des données récentes rapportent une augmentation du risque de maladie thrombo-embolique³².

Quatre analogues de la GnRH ont leur place dans l'armamentarium anti tumoral 33-35: buséréline, goséréline, leuproréline et triptoréline. Ces analogues à la phase d'attaque stimulent la sécrétion antéhypophysaire de LH et FSH, à l'origine d'une majoration sous traitement des taux sériques de testostérone (effet « flare up »). Un rebond symptomatique doit être anticipé par le clinicien, tout particulièrement parmi les patients à risque de compression médullaire ou de rétention aigüe d'urine. Dans ces situations, la co-administration ou l'imprégnation préalable en antagoniste du RA est particulièrement recommandée, jusqu'à l'obtention d'une testostéronémie de castration (< 1ng/ml). L'internalisation des complexes ligand-récepteur et la diminution des récepteurs disponibles parmi les cellules de Leydig conduisent à la suppression de la sécrétion de testostérone.

La buséréline est indiquée au stade métastatique, et se prescrit sous forme d'un implant sous-cutané dosé à 6.3mg tous les 2 mois. La goséréline est indiquée en adjuvant d'une radiothérapie externe du cancer de prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM) pour une durée de 3 ans^{36,37}, et au stade métastatique : des implants de 3.6mg et 10.8mg sont disponibles, en injection tous les 28 jours et tous les 3 mois respectivement. La leuproréline à libération prolongée est indiquée en concomitant et en adjuvant à la radiothérapie externe du cancer T3-T4 pour une durée de 3 ans, et au stade métastatique ; son dosage (3.75, 7.5, 11.25, 22.5, 30, 45mg) conditionne ses indications ; seules les formes 3.75 (1 injection mensuelle) et 11.25mg (1 injection tous les 3 mois) disposent de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le stade métastatique. Enfin, la triptoréline dosée à 0.1mg (1 injection sous-cutanée tous les jours pendant 7 jours) est indiquée à la phase d'attaque du cancer métastatique, avant le relais par une forme à libération prolongée (dosée à 3, 3.75, 11.25 et 22.5mg) ; toutes disposent de l'AMM pour le stade localement avancé à métastatique.

Les antagonistes induisent une réduction rapide et soutenue de la testostéronémie sans rebond symptomatique associé. Le dégarélix trouve son indication parmi les stades avancés³⁸; deux injections sous-cutanées à 120 mg sont nécessaires à la phase d'attaque, suivies 1 mois plus tard d'une injection mensuelle de 80mg en entretien.

Nous verrons dans la suite de ce travail que des données récentes de la littérature bouleversent les standards établis par Michel Bolla et l'étude de l'EORTC³⁹, faisant état d'une hormonothérapie longue de 3 ans dans la prise en charge du cancer localisé à haut risque ; à ce titre, 3 ans ne font pas mieux que 18 mois en termes de survie, et altèrent davantage la qualité de vie au prix d'un coût sociétal plus important.

2.2.3 Antagonistes stéroïdiens du récepteur aux androgènes

L'acétate de cyprotérone (Androcur®) est un AA stéroïdien non spécifique, pouvant activer des récepteurs glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et des récepteurs à la progestérone. Un blocage androgénique combiné par analogue de la GnRH et acétate de cyprotérone permet de contrôler la sécrétion testiculaire de testostérone, mais également l'action périphérique des androgènes faibles surrénaliens; cependant une méta analyse de 7 essais randomisés regroupant 1784 patients métastatiques évaluant le blocage androgénique combiné rapporte une diminution de 3% de la survie à 5 ans dans le groupe expérimental (IC 95% 2-4, p=0.04) ⁴⁰; En outre, Labrie et al. rapporte des propriétés androgéniques faibles mais significatives des AA stéroïdiens sur des modèles murins castrés, en particulier sur le volume prostatique et l'activité enzymatique de l'ornithine décarboxylase, deux biomarqueurs sensibles et spécifiques de l'activité androgénique ⁴¹. En raison de cette activité agoniste partielle ces agents ne sont pas utilisés en première ligne ⁴², et leur utilisation restreinte au traitement palliatif du cancer de prostate, telle que stipulée dans l'AMM

2.2.4 Antagonistes non stéroïdiens du récepteur aux androgènes

Le développement des AA non stéroïdiens, mu par la nécessité de contourner l'effet « offtarget » des AA stéroïdiens, voit son essor dans les années 70. Flutamide (Eulexin®) est approuvé pour bloquer l'exacerbation de la maladie tumorale consécutive à l'administration initiale d'analogue de GnRH (effet « flare-up »). Bicalutamide (Casodex®) est approuvé en combinaison avec les analogues de la GnRH, sur la base d'une meilleure tolérance comparée au flutamide. Nilutamide (Anandron®) a démontré enfin un gain en survie globale comparativement au placebo, en combinaison avec la castration chirurgicale. En monothérapie, ces AA non stéroïdiens sont mieux tolérés que les analogues de la GnRH : ils impactent moins la puissance sexuelle et la libido, et préservent la sexualité des sujets jeunes. En outre, ils provoquent moins de bouffées de chaleur, et préservent le patient des effets morbides plus tardifs des agonistes de GnRH (osseux, métaboliques, sanguin), au prix de gynécomasties invalidantes.

Dans les cancers de prostate non métastatiques localement avancés T3-T4, le bicalutamide à la dose de 50mg 3 fois par jour per os est une alternative intéressante à la castration en raison d'une meilleure tolérance (à efficacité égale sur la survie globale et sans

progression)⁴³. Dans la maladie métastatique, la castration est supérieure au bicalutamide sur la survie globale^{44,45}. Dans les maladies localisées T1-T2, le bicalutamide semble diminuer la survie comparativement au placebo⁴³. Le bicalutamide présente une affinité deux fois supérieure au RA comparée au flutamide et au nilutamide, et un meilleur profil de toxicité (en particulier hépatique) pour une efficacité comparable sur la survie : dans une population de 813 patients métastatiques hormono-naïfs, Schellhammer et al. comparait l'efficacité du bicalutamide au flutamide sur la survie globale en combinaison à une castration chimique par analogue de la GnRH; dans l'analyse finale à l'issu d'un suivi médian de trois ans, la survie globale n'était pas significativement différente entre les deux bras, HR=0.87 (IC 95% 0.72-1.05, p=0.15).

Les AA non stéroïdiens ont été évalués en combinaison avec la castration, dans l'hypothèse d'une optimisation du blocage androgénique par le blocage androgénique combiné. Crawford et al. expose que l'ajout de flutamide (250mg 3 fois par jour) à l'injection sous cutanée quotidienne d'analogue de GnRH chez des patients métastatiques augmente significativement la médiane de survie globale comparativement à la monothérapie par analogue (35.6 versus 28.3 mois respectivement , p=0.035)⁴⁶. Ce bénéfice en survie observé sous flutamide pouvait être imputable à l'absence de prévention de l'effet « flare-up » sous analogues de GnRH dans le bras monothérapie, et à un défaut de compliance des patients à l'auto injection d'analogues. Ce bénéfice en survie ne sera pas conforté dans une deuxième étude évaluant la combinaison flutamide/castration chirurgicale versus castration chirurgicale seule, dans une population de 1387 patients métastatiques, HR=0.91 (IC 95% [0.81-1.01], p=0.14)⁴⁷.

Le nilutamide dérive du flutamide, avec des propriétés pharmacocinétiques permettant une prise unique quotidienne per os. La molécule est approuvée en population métastatique en combinaison à la castration. 457 patients métastatiques étaient randomisés entre un bras expérimental évaluant la combinaison flutamide/orchidectomie, et un bras contrôle (orchidectomie seule) : la survie globale était significativement augmentée dans le bras expérimental (p=0.033)⁴⁸.

2.3 Cancer localisé

2.3.1 Préambule

Les décès par cancer de la prostate sont intimement liés à la propagation métastatique de la maladie ; la majorité des patients des pays occidentaux ont une maladie localisée au diagnostic⁴⁹, mais parmi eux un sous groupe à plus haut risque de rechute et de décès est identifié, sur la base d'un prédicteur clinico-pathologique et biologique intégrant l'extension locale de la maladie (selon la classification TNM), un score de Gleason supérieur ou égal à 8,

un taux sérique de PSA supérieur à 20 ng/ml⁵⁰; le statut ganglionnaire est un facteur pronostic indépendant⁵¹. 15% des patients au diagnostic appartiennent à ce sous groupe, et 30 à 50% d'entre eux décéderont du cancer^{37,52–56}.

2.3.2 Hormonothérapie

Dès 2002, Bolla et al. apporte la preuve que la combinaison de 3 années d'ADT à la radiothérapie pelvienne et de la loge prostatique améliore significativement la survie globale à 5 ans avec un HR=0,51 (IC 95% [0.36-0.73]), et la survie sans rechute biochimique (HR=0.42, IC 95% [0.28-0.64]) des patients primo-traités pour un cancer de prostate localisé à haut risque de récidive ; le haut risque étant défini par un stade T1-T2 de grade 3 selon la classification de l'OMS, ou un stade T3-T4 tout grade confondu. Il importe de noter que 91% des patients du bras radiothérapie était de stade T3-T4 (N=181), et 92% des patients du bras combinaison de stade T3-T4 (N=186)³⁹.

L'état général (apprécié par le score de performance selon l'ECOG), le grade histologique et le PSA au diagnostic étaient sélectionnés sur la base d'une analyse multivariée en tant que facteurs pronostiques du risque de récidive : les patients étaient stratifiés en 3 groupes (faible, intermédiaire, haut), et la combinaison ADT-radiothérapie améliorait sensiblement le pronostic du groupe à haut risque comparativement à la radiothérapie seule, HR=0.39 (IC 95% [0.24-0.63]) ; cependant l'effet d'un traitement combiné restait homogène parmi les 3 groupes, et chacun d'eux tirait bénéfice de la combinaison (test d'interaction p=0.20 non significatif)³⁹.

En 2009, une hormonothérapie courte de 6 mois a été comparée au standard (3 ans) dans une population de patients primo traités pour un cancer de prostate localement avancé (T1-T2 et N1-N2 ou T2-T4 et N0-N2) : 3 ans de traitement amélioraient significativement la survie globale comparativement à 6 mois³⁷.

La même année, la radiothérapie combinée à l'hormonothérapie devient un standard de soins après la publication des travaux de Widmark et al., rapportant une diminution de 9,8% (IC 95% [0.8-18.8]) de l'incidence cumulée de la mortalité globale à 10 ans, dans une population de cancers localement avancés (78% de stade T3), HR= 0.68 (0.52-0.89)⁵⁵.

La durée optimale de l'hormonothérapie associée à la radiothérapie dans les cancers localisés à haut risque est à l'ordre du jour en 2017, avec la présentation à l'ASCO des résultats d'une étude canadienne de phase III (NCT 00223171), randomisant 630 patients (stade T3-T4 : 24.1%; taux de PSA> 20ng/ml : 44.3%; Gleason> 7 : 59.7%) en deux bras de traitements standard (radiothérapie + 36 mois d'ADT, N=310) et expérimental (radiothérapie + 18 mois d'ADT, N=320). La survie globale à 10 ans atteignait 62.4% pour le bras standard (IC 95% [56.4-67.8]) et 62% pour le bras expérimental (IC 95% [56.1-67.3]), HR=1.024 (IC 95% [0.813-1.289], p=0.8411). En d'autres termes, 36 mois d'hormonothérapie ne font pas mieux

que 18 mois sur la survie globale, lorsque 18 mois impactent moins la qualité de vie chez ces patients (différences significatives sur 6 échelles et 13 items de qualité de vie sur 55 ; les items bouffées de chaleur et vie sexuelle cumulaient au moins 10 points d'écart entre les deux groupes).

En définitive, à la lumière de ces résultats, l'hormonothérapie en association à la radiothérapie peut être réduite de 36 à 18 mois, détrônant ainsi un standard établi depuis 2002 par Michel Bolla. Néanmoins les populations n'étaient pas superposables dans la mesure où l'étude de l'EORTC intégrait d'avantage de tumeurs T3-T4 comparativement à l'étude canadienne³⁹, appelant à la vigilance dans l'interprétation de ces données.

2.3.3 Chimiothérapie

Le recours précoce à une chimiothérapie à base de docétaxel-initialement restreint aux CPRC métastatiques-est devenu un standard chez des patients à haut risque naïfs de traitement : dans l'étude du GETUG 12, la combinaison d'une chimiothérapie par docétaxel et estramustine phosphate (4 cycles) et de 3 ans d'ADT-plus ou moins associée au traitement local par radiothérapie ou prostatectomie selon le statut ganglionnaire-augmentait significativement la survie sans récidive (critère de jugement principal) : 62% (IC 95% [55-69]) dans le bras d'intervention versus 50% (IC 95% [44-57]) dans le bras standard à 8 ans de suivi (suivi médian de 8.8 années), HR=0.71 (IC 95% [0.54-0.94], p=0.017)⁵⁷.

Les patients présentaient au moins un facteur de risque parmi une maladie de stade T3 ou T4, un score de Gleason >8, un taux de PSA> 20ng/ml, un curage ganglionnaire pelvien positif (la totalité des patients bénéficiait d'un curage ganglionnaire avant l'inclusion). De manière intéressante l'analyse de sensibilité pour la survie sans récidive suggérait que l'impact de la chimiothérapie était homogène parmi les facteurs de risque, à l'exception du score de Gleason : les patients de score <8 semblaient tirer un plus grand bénéfice de la chimiothérapie-HR=0.54 (IC 95% [0.36-0.81], p=0.047)-suggérant un effet différentiel des taxanes sur le trafic intra cellulaire du RA corrélé au score de Gleason, un effet insuffisant des 4 cycles de chimiothérapie sur les cancers indifférenciés, ou une potentialisation de l'estramustine phosphate parmi les cancers différenciés.

Parmi les patients traités par radiothérapie, les effets secondaires à long terme étaient superposables entre les deux groupes d'intervention; aucun décès relatif au traitement n'était déploré dans la cohorte, et aucune différence concernant l'incidence de nouveaux cancers n'était objectivée⁵⁷.

2.3.4 Nouveaux outils pronostiques

La stratification du risque de rechute dans le cancer de prostate localisé représente un challenge clinique^{58,59} : son appréciation selon le NCCN repose fondamentalement sur un taux de PSA au diagnostic, une appréciation du stade au toucher rectal et le score de Gleason⁶⁰.

En parallèle du démembrement moléculaire du cancer de prostate, des signatures d'expression génique sont développées; Decipher (GenomeDx Biosciences, Vancouver, Canada) est un prédicteur de 22 gènes appliqué aux patients traités par prostatectomie radicale⁶¹, estimant le risque de rechute métastatique et la mortalité spécifique par cancer. Les classifications actuelles clinico pathologiques sont imparfaites, en particulier pour les groupes à risque intermédiaire hétérogènes; une meilleure prédiction du risque de rechute par les nouvelles classifications moléculaires permettrait à terme d'adapter les traitements, en privilégiant la désescalade thérapeutique des formes de bon pronostic et l'escalade thérapeutique des cancers à haut risque^{61–65}.

Dans une large méta-analyse sur données individuelles génomiques et clinico pathologiques (N=855), Spratt et al. évalue la performance pronostique du prédicteur moléculaire Decipher⁶⁶, parmi des cancers de prostate localisés : 60.9% des patients (N=520), 22.6% (N=193) et 16.5% (N=141) étaient stratifiés respectivement en risque faible, intermédiaire et élevé ; l'incidence cumulée des rechutes métastatiques à 10 ans étaient de 5.5, 15 et 26.7% respectivement, p<0.001.

Le score du prédicteur moléculaire corrélait par ailleurs avec des données clinico pathologiques tels que le score de Gleason (r=0.27), l'extension extra capsulaire (r=0.20), l'envahissement des vésicules séminales (r=0.19) et l'envahissement ganglionnaire (r=0.13), p<001, où r représente le coefficient de corrélation de Spearman ; il n'y avait pas de dépendance statistique entre le taux de PSA préopératoire, les marges chirurgicales et le score Decipher (ce dernier constat pouvant s'expliquer par le fait que la procédure chirurgicale inhérente à la marge carcinologique est une caractéristique extrinsèque à la biologie tumorale, non prise en compte par une signature d'expression génique). La prédiction moléculaire du risque de rechute se maintenait après ajustement sur les variables clinico pathologiques, démographiques et thérapeutiques définis à priori, en analyse multivariée : en d'autres termes la performance pronostique de Decipher était indépendante du taux préopératoire de PSA, du score de Gleason, des marges chirurgicales, de l'envahissement extra capsulaire et des vésicules séminales, et du statut ganglionnaire.

Les outils pronostiques moléculaires, d'utilisation simple en routine clinique, améliorent la prédiction des rechutes métastatiques des cancers de prostate localisés; des études prospectives sont nécessaires à la validation de leur pertinence dans la décision thérapeutique.

2.4 Rechute biochimique

2.4.1 Préambule

L'histoire naturelle du cancer de prostate après une rechute biochimique peut être longue, et la plupart des cancers de prostate à ce stade sont indolents⁶⁷. L'analyse rétrospective d'une série chirurgicale de 304 patients en rechute biochimique après prostatectomie radicale établit que le délai médian entre la rechute biochimique et la progression métastatique est de 8 ans, et l'intervalle entre cette progression métastatique et le décès de 5 ans⁶⁷.

Un temps de doublement court du PSA est associé à une augmentation du risque de progression clinique, de métastase, et de décès par cancer 68-70. Freedland et al. identifie 3 facteurs de risque de mortalité spécifique par cancer de prostate- le temps de doublement du PSA, le score de Gleason et l'intervalle libre entre la chirurgie et la rechute biochimique-sur la base de l'analyse rétrospective d'une cohorte de 379 patients en rechute biochimique après prostatectomie radicale, avec un suivi médian post opératoire de 10.3 ans⁷¹. Les auteurs individualisent des groupes pronostiques homogènes sur la base des temps de doublement du PSA (<3; 3-8.9; 9-14.9; >15 mois), et ces groupes sont significativement associés à la mortalité spécifique par cancer de prostate en analyse multivariée. La médiane de survie des patients du groupe <3 mois était de 6 ans, suggérant la nécessité d'un traitement de rattrapage agressif et/ou la participation aux essais cliniques. A l'inverse, les patients du groupe> 15 mois à faible de risque de décès par cancer de prostate ne bénéficieront vraisemblablement pas d'un traitement spécifique, susceptible d'être délétère en raison des effets secondaires.

2.4.2 Radiothérapie de sauvetage

Le traitement standard de la rechute biochimique isolée après prostatectomie radicale s'articule autour de la radiothérapie de sauvetage : Boorjian et al rapporte une diminution du risque de métastase de 75% au décours d'une radiothérapie de sauvetage, et une réduction de 20% du recours à une ADT, dans une cohorte de 2657 patients en rechute biochimique post opératoire⁷².

L'étude du GETUG-AFU 16 évalue la combinaison d'une ADT courte de 6 mois à la radiothérapie de sauvetage (N=369) sur la survie sans progression clinique et biologique et la survie globale, comparée à la radiothérapie de sauvetage seule (N=374)⁷³ : les patients des bras contrôle et expérimental présentaient initialement des taux de PSA post opératoires indétectables (<0.01 μ g/L), et l'étude était restreinte aux stades pathologiques T2-T3-T4, N0-Nx, à l'exclusion des cancers cliniquement évolutifs. Après 5 années de suivi, l'approche

combinée impactait favorablement la survie sans progression clinique et biologique, HR=0.50 (IC 95% [0.38-0.66]; p<0.0001). De manière intéressante les analyses multivariées identifiaient des facteurs pronostiques de progression spécifique (taux de PSA à la rechute; marge chirurgicale; temps de doublement du PSA; envahissement des vésicules séminales), et l'effet d'un traitement combiné était homogène parmi les sous-groupes pronostiques individualisés: HR= 0.40 (IC 95% [0.2-0.77]) parmi les patients à bas risque; HR= 0.51 (IC 95% [0.38-0.70]) parmi les patients à haut risque de progression spécifique⁷³.

L'actualisation des résultats de l'étude RTOG 9601 confirme le bénéfice d'une approche combinée (la durée de l'ADT étant portée à 2 ans) sur la survie globale à long terme (suivi médian : 12.6 ans)⁷⁴ : la survie globale à 10 ans était de 82% dans le bras expérimental versus 78% dans le bras standard, HR= 0.75 (IC 95% [0.58-0.98], p= 0.018). Le parallèle entre ces 2 études doit cependant être nuancé par l'élargissement de l'inclusion aux patients PSA positifs en post opératoire immédiat dans l'étude du RTOG ; en outre l'étude du RTOG étendait la limite supérieure du PSA à 4µg/L, versus 2µg/L dans l'étude du GETUG-AFU 16.

2.4.3 Hormonothérapie intermittente

La progression biochimique isolée et asymptomatique de la maladie tumorale-en dépit d'un traitement de sauvetage-soulève le problème d'une déprivation androgénique au long cours, discutable comparée à une progression clinique symptomatique. Le rationnel biologique d'une déprivation androgénique intermittente dans cette indication est né de l'observation que des cellules tumorales hormono dépendantes rentraient cycliquement en apoptose, lors d'expositions répétées à un milieu privé d'hormones⁷⁵; la castration suivie d'une réexposition aux androgènes avant la progression tumorale semble préserver l'androgéno dépendance des cellules souches, autorisant ainsi la poursuite de manœuvres hormonales jusqu'à progression inéluctable de la maladie. Le délai jusqu'à progression d'une maladie devenue réfractaire à la castration est ainsi multiplié par 3 dans des modèles murins d'exposition cyclique aux androgènes^{76,77}.

La suppression androgénique intermittente a été évaluée dans une étude de non infériorité, opposant au traitement intermittent le traitement standard par ADT continu⁷⁸: les 1386 patients randomisés (690 dans le bras ADT intermittent; 696 dans le bras ADT continu) étaient en progression biologique, à 1 an minimum d'un traitement curatif par radiothérapie, ou d'une radiothérapie de rattrapage pour un cancer de prostate localisé; le taux de PSA était supérieur à 3ng/ml, et supérieur au nadir post radiothérapie. L'ADT intermittent était administré pendant 8 mois, puis interrompu en l'absence de progression clinique patente, et sous réserve d'un taux sérique de PSA< 4ng/ml. Le PSA était monitoré tous les 2 mois, et un taux >10 ng/ml imposait la reprise de l'ADT, exception faite d'une progression clinique dans l'intervalle libre.

Après un suivi médian de 6.9 ans, les patients du bras expérimental colligeaient moins de dysfonctions érectiles, de bouffées de chaleur, de signes fonctionnels urinaires, d'asthénie, ainsi qu'une meilleure libido. La médiane de survie globale était de 8.8 ans dans le bras ADT intermittent, versus 9.1 ans dans le bras ADT continu, HR=1.02 (IC 95% [0.86-1.21]); le traitement intermittent n'était pas inférieur au traitement continu au regard de la survie globale, et impactait positivement des critères de qualité de vie⁷⁸.

3 Cancer de la prostate résistant à la castration

3.1 Introduction

L'histoire de la prise en charge du cancer de prostate réfractaire à la castration (CPRC) est émaillée de grands bouleversements, avec en 2004 les résultats des essais TAX 327⁷⁹ et SWOG 9916⁸⁰ accréditant le docétaxel en première ligne métastatique du CPRC; les traitements antérieurs se limitaient à une radiothérapie antalgique des lésions secondaires osseuses, aux isotopes (strontium-89), aux thérapies ciblées osseuses tels que les bisphosphonates^{81–83}, à la corticothérapie palliative, et aux cytotoxiques (mitoxantrone plus prednisone, standard de traitement avant 2004) n'ayant pas fait la preuve d'un bénéfice en survie^{84–86}.

Après une période d'accalmie de 2004 à 2009, les années ultérieures ont été prolifiques, marquées notamment par l'avènement des hormonothérapies de nouvelle génération (abiratérone, enzalutamide^{87–90}), une nouvelle thérapie ciblée osseuse (denosumab)⁹¹, le développement de l'immunothérapie active spécifique d'antigène (Sipuleucel-T)⁹², un nouveau cytotoxique (cabazitaxel)⁹³, une nouvelle radiothérapie métabolique des métastases osseuses par radium 223 (Alpharadin)⁹⁴, puis récemment le démembrement moléculaire des voies impliquées dans la résistance à la castration et leurs ciblages thérapeutiques.

Le traitement médical du cancer de la prostate résistant à la castration s'articule en 2017 autour des nouvelles hormonothérapies (abiratérone et enzalutamide), des agents cytotoxiques (docétaxel et cabazitaxel) et des thérapies ciblées osseuses (bisphosphonates et denosumab) dans la prévention des complications osseuses.

3.2 Biologie de la résistance à la castration

3.2.1 Préambule

La voie de signalisation médiée par l'interaction androgène-RA est le moteur de la carcinogenèse prostatique, et la suppression de la testostérone circulante reste incontournable à la phase métastatique. La progression de la maladie vers la résistance à la castration, si elle reste inéluctable, nous apprend que la tumeur réexprime des gènes cibles de la voie des androgènes, dont le PSA.

En outre Small et al. expose que 30 % des patients métastatiques ou initialement à hauts risques primo traités par ADT répondent à une manipulation hormonale de deuxième ligne à progression (retrait de l'AA; utilisation séquentielle des AA; inhibition de la synthèse surrénalienne d'androgènes par le kétaconazole)⁹⁵. Ces données supposent que le cancer de prostate en progression sous ADT n'est pas hormono-résistant, et que le ciblage de la voie androgène-RA reste cliniquement pertinent.

L'adénocarcinome de prostate réfractaire à la castration constitue le sous-type histologique majoritaire. Il se caractérise par le maintien d'un programme transcriptionnel dépendant du RA, et cette propriété le distingue du sous-type neuroendocrine minoritaire. Les données de la littérature s'intéressent majoritairement aux mécanismes d'échappement tumoral qui sous-tendent la persistance de ce programme. Les réponses tumorales aberrantes aux antagonistes du RA, le maintien de la croissance cellulaire en milieu appauvri en androgène, le détournement de ligands stéroïdiens alternatifs dans la promotion de la croissance tumorale représentent des mécanismes d'échappement aux ADT de première génération, promus par des amplifications et des mutations du gène encodant le RA ^{96–98}. Aux cotés des amplifications et des mutations, d'autres mécanismes concourent à la prolifération et la survie cellulaire : la surexpression de protéines chaperons et des histones acétyltransférases, l'implication de la voie non génomique des androgènes, la stéroïdogenèse tumorale intracrine, le polymorphisme d'une réductase impliquée dans la biosynthèse des androgènes, et l'implication d'une voie alterne de biosynthèse des androgènes.

3.2.2 Amplification

Le CPRC s'associe à une forte expression du RA, résultant le plus souvent d'une amplification génique^{99,100}; la surexpression du récepteur est nécessaire et suffisante pour conférer un phénotype réfractaire à la castration dans des modèles murins de xénogreffes⁹⁷, et s'accompagne d'un changement de propriétés des AA de première génération (bicalutamide, flutamide). Dans des lignées cellulaires tumorales LAPC4 surexprimant le RA, l'exposition au bicalutamide impacte positivement la transcription de l'ARNm et la synthèse de PSA. Des résultats semblables sont observés sous acétate de cyprotérone et flutamide, dans des lignées LNCaP. Chen et al. conclut que la surexpression du RA confère aux cellules tumorales prostatiques une réactivité vis-à-vis de ligands non canoniques, superposable à celle des lignées LNCaP mutée T877A⁹⁷.

Le séquençage d'exome entier appliqué à une cohorte de 50 patients métastatiques suivis pour un CPRC révèle que 50% des patients (N=25) ont une amplification du gène du RA¹⁰¹. Les données de séquençage d'exome entier des métastases osseuses et tissulaires de CPRC collectées chez 150 patients suivis pour un CPRC mettent en évidence des variations du nombre de copies de *RA* chez 50% des patients⁹⁶.

Ces observations ne sont pas extrapolables à la tumeur primitive : le séquençage de 333 cancers primitifs de la prostate révèle moins de 1% de cas d'amplification du gène du $\rm RA^{102}$. Ho et al. conclut que l'amplification du gène du $\rm RA$ est une réponse tumorale adaptative à $\rm l'ADT^{103}$.

Le niveau d'expression du RA impacte également le recrutement des co-activateurs et des co-répresseurs aux sites promoteurs des gènes androgénodépendants⁹⁷. KLK3 (encodant le PSA) et KLK2 sont exprimés après fixation sur le promoteur de l'ARN polymérase II et du RA (complexe transcriptionnel du récepteur androgénique). En présence de bicalutamide, le gène n'est pas permissif (défaut d'acétylation des histones, défaut de recrutement de l'ARN polymérase II), et le promoteur s'associe au co-répresseur NCoR. La surexpression du RA réduit voire abolit le recrutement de NCoR aux promoteurs de KLK3 et KLK2 respectivement, en présence de bicalutamide. L'acquisition de propriétés agonistes par les AA dans des cellules surexprimant le RA se traduit cliniquement par le syndrome de retrait des AA (diminution des taux sériques de PSA après interruption d'un AA¹⁰⁴). L'expression du RA est six fois supérieure en moyenne dans des cancers réfractaires à la castration, comparativement aux tumeurs hormono naïves et aux hypertrophies bénignes de la prostate¹⁰⁵, facilitant la croissance tumorale dans un milieu appauvri en androgènes. En outre une amplification du RA en progression sous ADT (quantification des copies du gène par hybridation in situ en fluorescence sur biopsies prostatiques) semble prédire la réponse au blocage androgénique combiné de deuxième ligne 106.

3.2.3 Mutation ponctuelle

Les mutations ponctuelles du RA sont plus fréquentes dans les CPRC comparativement au cancer primitif. Les données de séquençage d'exon entier des CPRC exposent qu'approximativement 10% des biopsies sont concernées par des mutations ponctuelles somatiques du gène du RA^{96,101}; les données de séquençage du Cancer Genome Atlas appliquées aux tumeurs primitives ne mettent pas en évidence de mutation somatique du gène encodant le RA¹⁰². Ces mutations ont un tropisme privilégié pour les résidus du domaine de fixation du ligand, et ces observations sont corroborées par l'acquisition de propriétés agonistes du bicalutamide et du flutamide, aussi bien que d'autres ligands stéroïdiens (glucocorticoïdes) au cours de l'histoire naturelle du cancer de prostate⁹⁶. Ainsi une mutation faux sens T877A dans la séquence encodant le LBD caractéristique des lignées cellulaires prostatiques LNCaP (remplacement d'une thréonine par une alanine en position 877) confère t'elle une activité agoniste au flutamide, à l'acétate de cyprotérone, aux œstrogènes et à la progestérone¹⁰⁷.

Dans une population de 184 patients suivis pour un CPRC, sur la base d'un séquençage de biopsies tumorales médullaires (n=48), Taplin et al. rapporte des mutations récurrentes du domaine AF-2 de l'exon H, domaine hot spot encodant en partie le LBD¹⁰⁸; le domaine AF-2 s'étend du codon 872 au codon 910, fixe des protéines corégulatrices dont la protéine TIF 2, et interagit avec le domaine de transactivation NTD¹⁰⁹. La description cristallographique du récepteur muté T877A met en évidence le changement conformationnel de la poche de fixation du ligand, autorisant l'interaction avec la progestérone et des ligands non canoniques¹³.

Comme mentionné plus haut, les mutations du RA sont peu fréquentes dans des cancers hormono naïfs, et les estimations fondées sur des biopsies de lésions secondaires (sans évaluation possible de l'hétérogénéité intra tumorale) varient de 10 à 40 %, en fonction du stade et de la durée d'exposition aux AA¹⁰⁸. Dans la cohorte de Tilley enrichie en contingents tumoraux agressifs, la prévalence des mutations du RA était de 44 % (11 patients mutés sur 25) avant castration; 40 % des patients ont évolué rapidement vers une forme réfractaire à la castration, et parmi eux les taux d'incidence atteignaient 75 %, versus 25 % pour les patients long répondeurs (définis par une hormono sensibilité supérieure ou égale à 2 ans)¹¹⁰.

3.2.4 Hsp 27 et histone acétyl-transférase

La survie et la prolifération inhérentes à la tumorigenèse impliquent une coopération entre le RA et des protéines chaperons. Avant fixation du ligand le RA est complexé à Hsp 90 (protéine chaperon ATP dépendante) sous forme d'un hétérodimère stable et permissif pour la fixation aux androgènes; Hsp 90 protège le récepteur de la dégradation par le protéasome ^{111,112}. L'intégrité de la liaison RA-Hsp 90 est verrouillée par Hsp 27:

Zoubeidi et al. rapporte que l'inhibition in vitro d'Hsp 27 provoque la dissociation du complexe Hsp 90-RA (exposant le RA à l'ubiquitinylation médiée par MDM2) puis la dégradation du RA dans le protéasome¹¹³. La protéine Hsp 27 est une protéine chaperon ATP indépendante activée par phosphorylation en condition de stress cellulaire; son effet cytoprotecteur découle de ses interactions avec l'apoptosome, les caspases et des protéines régulatrices de l'apoptose^{114–117}. Hsp 27 est activée par phosphorylation sur trois résidus sérine en position 15, 78 et 82 par les kinases p38 et Akt^{118,119} (acteurs de la voie non génomique des androgènes, cf. infra): dans des lignées LNCaP androgénodépendantes exprimant le RA, l'exposition aux androgènes induit la phosphorylation d'Hsp 27 par p38¹¹³ sur deux des trois résidus sérine. Une fois lié aux androgènes le RA se dissocie d'Hsp 90 et le RA est transloqué au noyau; en parallèle Hsp 27 phosphorylé par la voie non génomique des androgènes remplace Hsp 90, et participe à la migration nucléaire du complexe ternaire ligand-RA-Hsp 27. Dans le noyau le complexe est recruté au promoteur des éléments de réponse aux androgènes; en définitive Hsp 27 phosphorylé contribue à la réponse

génomique aux androgènes du RA par la stabilisation, la translocation nucléaire du récepteur et la stimulation de son activité transcriptionnelle. Des taux élevés d'Hsp 27 sont observés dans les cancers, dont le cancer de prostate^{120–122}, et s'associent au potentiel métastatique des tumeurs, à un mauvais pronostic et à une résistance aux chimiothérapies et à la radiothérapie^{123,124}.

Rocchi et al. rapporte que la surexpression d'Hsp 27 dans des lignées tumorales LNCaP supprime l'apoptose induite par la castration, et promeut la progression tumorale dans des milieux appauvris en androgènes¹²¹.

Aux cotés des protéines chaperons, les histones acétyl-transférases (HAT) participent à la promotion de la résistance à la castration.TIP 60, une HAT¹²⁵, est impliquée dans la réparation des dommages à l'ADN et l'apoptose¹²⁶. Le RA interagit avec TIP 60 au niveau de son domaine charnière⁸. Cette interaction relevée chez d'autres récepteurs nucléaires (récepteur à l'œstrogène et à la progestérone), augmente la capacité de transactivation par la réaction d'acétylation¹²⁷. En outre TIP 60 est surexprimé dans des cancers réfractaires à la castration¹²⁸.

Shiota et al. précise le rôle de TIP 60 dans la régulation de la localisation du RA, et dans la progression vers la résistance à la castration¹²⁹ : TIP 60 interagit avec la région charnière du RA, et l'acétylation d'une région hautement conservé d'adressage au noyau détermine la translocation nucléaire du RA⁸. La transfection de lignées LNCaP par des ARN interférents ARNsi dirigés contre le transcrit TIP 60 réduit l'acétylation du RA, séquestre le RA dans le cytoplasme en dépit de la stimulation androgénique. En outre des mutations de la région charnière mimant une acétylation constitutive de ses résidus lysine confèrent au récepteur une distribution nucléaire systématique, y compris en milieu appauvri en androgènes, après transfection des lignées LNCaP par des plasmides exprimant le récepteur mutant (remplacement d'un résidu lysine en position 633 par un résidu glutamine). Les auteurs mettent en évidence une surexpression de TIP 60 dans des lignées résistantes à la castration CxR comparativement aux lignées parentales LNCaP sensibles à la castration, associée à des taux supérieurs d'acétylation et de distribution nucléaire des RA. La perte d'expression de TIP 60 impacte la prolifération des lignées tumorales exprimant le RA (lignées LNCaP, CxR, 22Rv1 et VCaP), suggérant que TIP 60 régule la transactivation du RA indispensable à la croissance tumorale. La prolifération des lignées tumorales n'exprimant pas le RA (lignées PC-3) est également impactée par la perte de TIP 60, suggérant que TIP 60 régule également la prolifération cellulaire par une voie non canonique excluant l'axe androgène/RA.

3.2.5 Voie non canonique des androgènes

Les androgènes activent la tumorigenèse par le truchement d'une voie classique (voie génomique) impliquant le RA cytoplasmique, et d'une voie non canonique impliquant des

récepteurs membranaires (voie non génomique)¹³⁰ : le RA interagit avec le domaine SH3 d'une tyrosine kinase Src en présence d'androgènes ; s'ensuit le recrutement et l'activation de partenaires de la voie MAPK (Mitogen-activated Protein Kinase) tels que Raf et Erk 2, impliqués dans la promotion de la survie, la prolifération et la différenciation cellulaire, indépendamment de l'interaction nucléaire du RA avec le promoteur des éléments de réponse aux androgènes.

PI3K et Akt sont également des acteurs de la voie non génomique des androgènes ; en présence d'androgènes, la voie PI3K-Akt est activée par un complexe ternaire p85 α (sous unité régulatrice de PI3K)/RA/Src^{130,131}.

3.2.6 Stéroïdogenèse tumorale intracrine

Le cancer de prostate réfractaire à l'ADT poursuit sa croissance en dépit de l'appauvrissement sérique en testostérone par la modulation d'enzymes de la stéroïdogenèse intracrine et du catabolisme des androgènes. Un mécanisme d'échappement à l'ADT supporte l'hypothèse d'une biosynthèse tumorale *de novo* des androgènes à partir du cholestérol et des précurseurs de la progestérone 132.

Montgomery et al. mesure par spectrométrie de masse les taux tissulaires d'androgènes, et établit que la quantité de testostérone dans des métastases de cancers réfractaires à l'ADT est quatre fois supérieure à la concentration mesurée dans des tissus tumoraux hormono naïfs (0.74ng/g vs 0.23ng/g respectivement, p<0.0001); concernant la DHT, la concentration tissulaire passe de 1.92ng/g (IC 95% 1.63-2.21) à 2.75ng/g (IC 95% 2.45-3.04) entre une lésion prostatique bénigne et maligne hormono naïve respectivement, avant de diminuer à 0.25ng/g (IC 95% 0.00-0.5) dans des tissus de CPRC: une inversion du rapport DHT/testostérone s'observe donc au cours de la tumorigenèse, lors du passage de la phase primitive hormono naïve au CPRC (ratio passant respectivement de 10 à 0.25¹³³).

D'autres données in vivo et in vitro sur extraits de CPRC mesurent des taux de DHT s'échelonnant de 0.5-1ng/g , compatibles avec l'activation du RA, l'expression des gènes androgénodépendants, la croissance et la survie cellulaire¹³⁴. Une expression tumorale différentielle des enzymes de la famille des 17β -hydroxystéroïde déshydrogénases (17β -HSD se déclinant en 14 isoformes encodés par les gènes HSD17B1 à B14) est mise en évidence, avec une augmentation de la conversion des précurseurs stéroïdes en androgènes par les réductases 17β -HSD3 et 17β -HSD5 (appelée également AKR1C3), et une perte d'expression de 17β -HSD2 catalysant la réaction inverse d'oxydation 133,135-137, figure 2.

Ji et al. observe une perte d'AKR1C1 et AKR1C2, impactant le catabolisme de la DHT, équilibrant la perte de SRD5A2 (isoforme de la 5α -réductase catalysant la conversion de testostérone en DHT)¹³⁸. Les données de la littérature s'accordent sur l'observation d'une perte d'activité de l'isoforme primaire SRD5A au moment de la transformation tumorale¹³⁹.

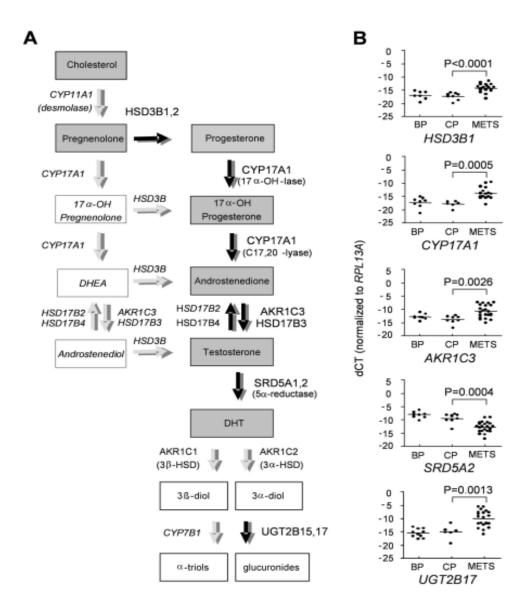


Figure 2 D'après Montgomery et al. 133 Niveau d'expression différentielle des enzymes de la stéroïdogenèse entre différents extraits prostatiques bénins (BP) tumoraux (CP) et métastatiques (METS); mesure par RT PCR quantitative des taux d'expression des transcrits normalisés sur l'expression d'un gène RPL13A ménager stable dans les conditions expérimentales (Ct: cycle thresholds). Les extraits de CPRC expriment significativement moins le gène SRD5A2 catalysant la conversion de testostérone en DHT, et expriment d'avantage UGT2B17, encodant les glucuronyl-transférases des métabolites de la DHT.

Des auteurs pondèrent néanmoins la perte de SRD5A par un gain d'expression de l'isoforme SRD5A1 au cours de la tumorigenèse^{137,140,141}; des données en ce sens suggèrent une augmentation de l'activité enzymatique de SRD5A1 et SRD5A2, proportionnelle au score de Gleason¹⁴². L'altération de l'expression de ces enzymes (impactant *in fine* la synthèse et le catabolisme de la DHT) supporte le rôle de la stéroïdogenèse intracrine dans la modulation du microenvironnement androgénique tumoral.

Montgomery et al. propose un regroupement hiérarchique non supervisé de différents tissus prostatiques, sur la base des niveaux d'expression des enzymes de la stéroïdogenèse, faisant apparaître des clusters d'expression des gènes¹³³, **figure 3**.

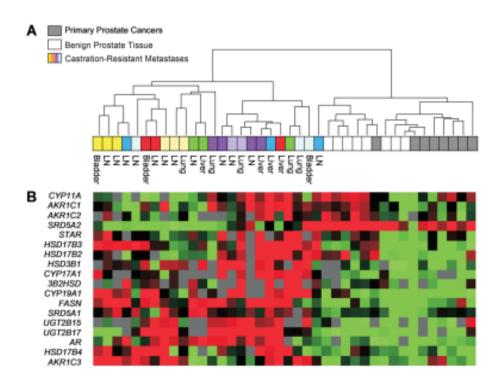


Figure 3 D'après Montgomery et al. 133 Regroupement hiérarchique non supervisé de CPRC métastatiques (LN: lymph nodes), de lésions bénignes prostatiques et de cancers primitifs hormono naïfs, basé sur l'expression différentielle des transcrits encodant des enzymes de la stéroïdogenèse. La puce à ADN rend compte du profil d'expression de chaque gène (en ordonnée) dans les conditions de l'extrait tissulaire; l'échelle s'étend du vert (sous expression) au rouge (surexpression).

3.2.7 Polymorphisme de *HSD3B1*

Comme vu précédemment, des auteurs rapportent que les gènes des enzymes de la stéroïdogenèse-*AKR1C3*, *HSD3B1*, *HSD3B2*-sont très souvent surexprimés dans le CPRC^{133,137}. En 2013, une mutation gain de fonction de *HSD3B1* a été identifiée; cette mutation constitue un nouveau mécanisme de résistance tumorale à l'ADT¹⁴³: *HSD3B1* code pour la synthèse de la 3β-HSD1, une enzyme principalement exprimée dans des tissus périphériques (prostate, peau, sein, placenta) et catalysant la conversion de l'androgène surrénalien DHEA en DHT¹⁴⁴. La mutation faux sens 1245 A>C aboutit au remplacement d'une asparagine par une thréonine en position 367; si cette mutation n'affecte pas le domaine catalytique de la protéine, il n'en demeure pas moins qu'elle rend la protéine résistante à l'ubiquitination et à la dégradation par le protéasome, à l'origine de son accumulation. La conversion physiologique très limitée de la DHEA en DHT est accélérée en présence du variant *HSD3B1* (1245C), fournissant la DHT nécessaire à l'activation du RA¹⁴³.

Sous ADT, le pronostic des patients hétérozygotes ou homozygotes pour le variant était moins bon comparativement aux patients homozygotes pour l'allèle sauvage : les médianes de survie sans progression étaient respectivement de 6.6, 4.1 et 2.5 ans pour les phénotypes homozygotes sauvages, hétérozygotes et homozygotes 1245C HSD3B1 parmi les patients de la cohorte post-prostatectomie, p=0.011. Les différences étaient statistiquement significatives pour les survies globales et sans métastase, et se maintenaient dans les cohortes de validation. En outre, le pronostic péjoratif du phénotype hétérozygote suggérait une augmentation des concentrations de 3 β HSD1 voire une perte d'hétérozygotie sous pression sélective de la castration.

Les auteurs concluent que le variant 1245C de *HSD3B1* est un biomarqueur de résistance à l'ADT. Son identification en routine clinique à partir de l'ADN germinal permettrait de sélectionner à priori les patients susceptibles de bénéficier d'une escalade thérapeutique d'emblée par la combinaison à la castration d'un traitement systémique par docétaxel, ou d'une hormonothérapie de nouvelle génération par acétate d'abiratérone ou enzalutamide.

3.2.8 Voie alterne de la stéroïdogenèse

Des données de la littérature exposent que la cellule tumorale utilise une voie alterne pour la synthèse *de novo* des androgènes. Dans la voie alterne de la synthèse de DHT (« back-door pathway »), les précurseurs C21 (prégnénolone et progestérone) sont métabolisés par SRD5A et AKR1C; les conversions en androgènes C19 puis DHT sont catalysées par l'activité lyase de CYP17A1A1 et HSD17B¹⁴⁵.

La synthèse testiculaire de DHT par la voie alterne dans des modèles murins est catalysée par l'isoforme SRD5A1; cette observation supporte l'hypothèse d'une perte d'expression au cours de la tumorigenèse de l'isoforme SRD5A2 au profit de l'isoforme SRD5A1. En outre des modèles recombinants de CYP17A1A1 présentent une plus forte activité lyase vis-à-vis du substrat de la voie alterne (5 α -pregnane) comparativement aux substrats de la voie classique (17 α -OH progestérone et 17 α -OH prégnénolone) : la synthèse tumorale *de novo* semble en définitive privilégier la voie alterne de la stéroïdogenèse 6,145, **figure 4**.

Les données de la littérature s'accordent à décrire une captation et une conversion des androgènes surrénaliens DHEA et AED par le tissu tumoral. Des taux significatifs d'androgènes surrénaliens-combinés à la surexpression des enzymes de conversion-sont rapportés dans des biopsies tumorales¹⁴⁶. En outre, la concentration intra prostatique en androgènes faibles excède significativement la concentration en testostérone et DHT, constituant ainsi une réserve de substrat destinée à la conversion par la voie alterne tumorale¹⁴⁶.

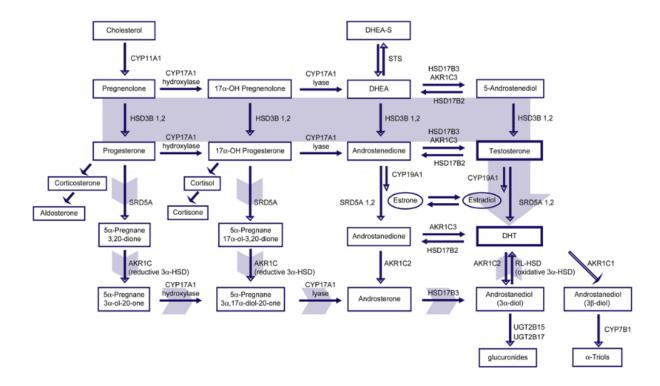


Figure 4 D'après Mostaghel et al.⁶ Représentation schématique de la voie classique (flèche en trait continu) et de la voie alterne (flèche en trait discontinu) de la stéroïdogenèse. La synthèse tumorale *de novo* de DHT privilégie la voie alterne à partir du cholestérol, des précurseurs stéroïdiens C21 prégnénolone et progestérone et des androgènes surrénaliens C19 dihydroépiandrostérone (DHEA) et androstenedione (AED). En cause la surexpression tumorale d'un isoforme de SRD5A et l'affinité supérieure de CYP17A1 vis-à-vis de substrats alternatifs.

3.3 Hormonothérapies de nouvelle génération

3.3.1 Rationnel

La persistance de la testostérone et de la dihydrotestostérone dans le tissu tumoral des patients exposés à une thérapie de déprivation androgénique (en dépit de taux sériques infra physiologiques de castration) constitue le rationnel biologique au développement de l'abiratérone 133,140,147 . Ces androgènes ont une origine intracrine, ou sont le produit du métabolisme de substrats androgéniques surrénaliens ou du cholestérol. L'abiratérone (administrée sous sa forme acétate pour accroitre sa biodisponibilité), inhibiteur stéroïdien des activités 17α -hydroxylase et 17, 20-lyase de l'enzyme de la stéroïdogenèse CYP17A1A1, interfère avec la synthèse androgénique ubiquitaire et intracrine (surrénalienne, prostatique et tumorale) 87,148 . En outre, l'abiratérone est métabolisée par la 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3β -HSD) en delta-4 abiratérone (D4A), aux propriétés antagonistes vis-à-vis du LBD du RA 149 .

3.3.2 Mécanismes d'action de l'abiratérone

CYP17A1A1 est une enzyme complexe microsomiale ubiquitaire catalysant la conversion de la prégnénolone et de la progestérone respectivement en DHEA et androstenedione par son activité 17α-hydroxylase et C-17,20 lyase. L'inhibition élective de CYP17A1A1 épargne la voie minéralocorticoïde en amont de l'enzyme, dont la synthèse de corticostérone et aldostérone. Le blocage affecte les voies glucocorticoïde et androgénique. Le blocage de la synthèse de cortisone s'accompagne d'une perte du rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il s'ensuit une augmentation par cinq de la sécrétion corticotrope d'ACTH, responsable de la stimulation de la stéroïdogenèse en amont de CYP17A1A1, et de la synthèse de minéralocorticoïdes (taux de désoxycorticostérone et de corticostérone multipliés par 10 et 40 respectivement) à l'origine des effets indésirables de l'hyperminéralocorticisme.

Attard et al. rapporte dans l'essai de phase I des symptômes de grade 1-2 relatifs à l'excès d'aldostérone, tels que l'hypertension (11/38), l'hypokaliémie (31/38), la rétention hydrique (10/38) et l'asthénie (14/38); pour des doses orales quotidiennes s'échelonnant de 300 à 1000mg, les taux sériques d'AED et de testostérone sont rendus indétectables, et corrélés à une réponse biologique et radiologique : déclin du PSA supérieur à 90 % chez 11 patients sur 34 (32%), et réponse partielle selon RECIST chez 12 patients parmi les 21 évaluables radiologiquement¹⁵⁰.

Le dosage prospectif des androgènes sériques et des stéroïdes urinaires par spectrométrie de masse chez des patients traités par acétate d'abiratérone en monothérapie pour un CPRC confirme l'élévation significative de métabolites urinaires stéroïdiens en amont de CYP17A1A1, aux propriétés minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes faibles, prévenant ainsi toute manifestation clinique de déficit en glucocorticoïdes sous acétate d'abiratérone 151. L'excrétion urinaire des métabolites de l'aldostérone reste inchangée sous abiratérone, en rapport avec l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'accumulation de stéroïdes aux propriétés minéralocorticoïdes. Enfin, les taux de 11-désoxycortisol (précurseur du cortisol) sont réduits d'un facteur 4. La combinaison d'une corticothérapie orale par 0.5mg/jour de dexaméthasone à l'abiratérone permet de restaurer un rétrocontrôle négatif sur l'ACTH; les taux sériques des stéroïdes à 21 atomes de carbone (prégnénolone, progestérone, 11-désoxycorticostérone et corticostérone) sont effondrés sous bithérapie, mais les auteurs relèvent que les taux de minéralocorticoïdes restent supraphysiologiques malgré l'ajout de dexaméthasone pour un nombre non négligeable de patients, figure 5. Ce constat pourrait expliquer l'augmentation de 15% de la prévalence des effets secondaires liés à l'hyperminéralocorticisme observée chez des patients traités par abiratérone et prednisone versus prednisone seule⁸⁷.

Les auteurs mettent en évidence une augmentation de l'excrétion urinaire de $3\alpha5\alpha$ -17 OH prégnénolone, un métabolite de la 17 OH progestérone ; cette élévation est corrélée à l'excrétion d'androstérone, un métabolite de la DHT. Cependant, la conversion en parallèle de la 17 OH progestérone en 11-désoxycortisol reste diminuée. L'augmentation élective de $3\alpha5\alpha$ -17 OH prégnénolone suggère que l'inhibition de l'activité 17α -hydroxylase de CYP17A1 n'est que partielle, à l'origine de l'accumulation des métabolites de la 17-OH progestérone ; combinés à l'inhibition de l'activité C-17, 20 lyase de CYP17A1, les substrats tels que la $3\alpha5\alpha$ -17 OH prégnénolone sont détournés par la voie alternative de la stéroïdogenèse, constituant in fine un échappement au blocage de la synthèse des androgènes sous abiratérone 151 .

L'ajout de dexaméthasone prévient l'augmentation des substrats de la voie alternative de la stéroïdogenèse (17α -OH progestérone, $3\alpha 5\alpha$ -17 OH prégnénolone) améliorant ainsi la suppression androgénique. Ces constations biologiques sont sous-tendues par un rationnel clinique fort : l'ajout de dexaméthasone à progression sous acétate d'abiratérone chez des patients chimio-naïfs suivis pour un CPRC permettait d'inverser la progression chez 33% d'entre eux, avec un déclin supérieur à 50% du taux de PSA et du délai médian de progression biologique sous bithérapie (analyses exploratoires d'un essai de phase I/II portant sur 54 patients) 152 .

Les hormonothérapies de nouvelle génération-abiratérone et enzalutamide-ont une cible privilégiée, respectivement CYP17A1A1 et le RA. L'efficacité clinique de ces molécules valide le concept biologique selon lequel la stéroïdogenèse et la stimulation du RA sont deux moteurs de la progression du CPRC.

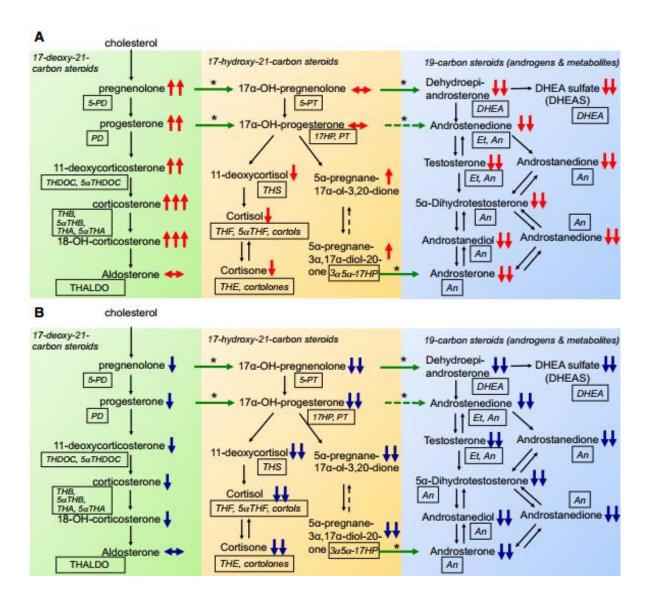


Figure 5 D'après Attard et al¹⁵¹ Stéroïdogenèse et conséquences de l'inhibition de CYP17A1 par l'abiratérone sur les métabolites (A) ; noter que le blocage incomplet de l'activité 17 α -hydroxylase s'accompagne d'une élévation de 3 α 5 α -17 OH prégnénolone (3 α 5 α -17HP), corrélée à l'androstérone. (B) Conséquences de l'addition de dexaméthasone. Les métabolites urinaires sont en italiques dans les rectangles ; * matérialise les conversions dépendantes de CYP17A1.

Après administration orale, l'acétate d'abiratérone est hydrolysé puis converti en abiratérone. Les métabolites de l'abiratérone découlent d'un cycle entéro-hépatique impliquant CYP3A4 et SULT2A1 ; aucune de ces 2 enzymes n'affecte le squelette stéroïde de l'abiratérone, contrairement à la conversion de la molécule en un métabolite D4A par la 3 β -HSD (cf. infra et **figure 6**); la structure stéroïde ainsi modifiée autorise une interaction forte avec le RA, SRD5A et la 3 β -HSD, tout en maintenant une inhibition sur CYP17A1.

Des résultats préliminaires suggèrent ainsi que D4A présente une activité anti-tumorale supérieure vis-à-vis des CPRC comparativement à l'abiratérone 149 . D4A est pourvu de deux cycles stéroïdes A et B identiques à la testostérone, autorisant une inhibition compétitive du RA et des enzymes de la stéroïdogenèse, dont la SRD5A (5α -réductase catalysant la conversion de la testostérone en DHT). D4A est détectable dans le sérum des patients exposés à l'acétate d'abiratérone : dans des lignées cellulaires tumorales prostatiques LAPC4 à faible activité 3β -HSD, la conversion de l'abiratérone en D4A n'est possible que dans la mesure où 3β -HSD est surexprimée.

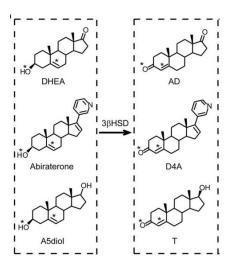


Figure 6 Conséquences structurales de la conversion de l'abiratérone en D4A sous l'action de la 3β-HSD. AD= androstenedione ; T= testostérone ; DHEA= déhydroépiandrostérone

3.3.3 Delta-4 abiratérone

D4A interfère avec l'activité enzymatique de CYP17A1, 3β-HSD et SRD5A, et interagit directement avec le RA: l'inhibition de la conversion de la DHEA en androstenedione catalysée par la 3β-HSD est 10 fois supérieure sous D4A versus abiratérone, dans des lignées LNCaP et VCaP. Enfin D4A et abiratérone inhibent de façon similaire la conversion de la prégnénolone en DHEA catalysée par CYP17A1.

L'abiratérone présente une affinité modeste vis-à-vis du RA, particulièrement en présence de mutation du domaine LBD 153 . Comme vu précédemment, la conversion de l'abiratérone catalysée par la 3 β -HSD permet la synthèse d'un métabolite D4A de structure superposable à la DHT et la testostérone, stéroïde de plus forte affinité vis-à-vis du RA.

Li et al. expose que l'affinité de D4A vis-à-vis des RA mutant (IC50=5.3nM) et sauvage (IC50=7.9nM) dans des lignées cellulaires LAPC4 est supérieure comparativement à l'abiratérone (IC50=418 et 500nM respectivement), et superposable à l'enzalutamide (IC50=24 et 23nM respectivement)¹⁴⁹. D4A impacte l'expression des gènes androgénodépendants tels que *PSA*, *TMPRSS2*, *FKBP5*, et son effet est supérieur à celui de l'abiratérone ; l'expression de *PSA* sous contrôle de DHT est impactée de façon comparable sous D4A et enzalutamide, en présence d'un RA sauvage ou mutant. Les auteurs concluent que les effets sur l'expression en aval des éléments de réponse aux androgènes et sur la croissance cellulaire DHT-dépendante de D4A et de l'enzalutamide sont équivalents, et supérieurs à ceux de l'abiratérone.

Ces travaux soulignent en définitive un effet de classe des inhibiteurs stéroïdiens de CYP17A1A1, absent parmi les inhibiteurs non stéroïdiens: contrairement à l'acétate d'abiratérone, TAK-700 (un inhibiteur de CYP17A1 non stéroïdien) a échoué à démontrer un gain en survie dans le CPRC¹⁵⁴; l'absence de métabolite stéroïdien actif sur les enzymes de la stéroïdogenèse ou le RA pourrait expliquer ces résultats.

3.3.4 Mécanismes d'action de l'enzalutamide

Le CPRC s'accompagne d'une augmentation de l'expression du gène du RA^{99,100}, créant ainsi une condition nécessaire et suffisante à la progression tumorale sous ADT dans des modèles murins de xénogreffe⁹⁷. En outre les antagonistes du RA de première génération tels que le bicalutamide ou le flutamide développent des propriétés agonistes parmi les cellules tumorales surexprimant le RA, illustrées cliniquement par le syndrome de retrait et le déclin du PSA à l'interruption du traitement¹⁰⁴.

Les antagonistes de seconde génération ont été sélectionnés sur leur capacité à maintenir une inhibition de la cible dans un contexte de surexpression tumorale du RA ^{89,155}. Chen et al. rapporte que la progression tumorale sous ADT associée à la surexpression du RA est dépendante du LBD⁹⁷: en partant du constat que l'affinité du bicalutamide pour le RA est 30 fois inférieure à l'affinité du ligand physiologique DHT, des antagonistes ont été criblés sur la base de leur affinité et de leur sélectivité, dans des lignées tumorales humaines surexprimant le RA. Sur la base de ces propriétés pharmacodynamiques, et de modifications chimiques visant à optimiser la demi-vie sérique de la molécule et sa biodisponibilité orale, l'équipe du MSKCC parvient à isoler en 2009 le MDV3100¹⁵⁵, **figure 7**. La molécule fixe le RA avec une affinité relative 5 à 8 fois plus élevée que le bicalutamide dans des modèles précliniques de CPRC (lignées cellulaires LNCaP surexprimant le RA), sans effet agoniste sur l'expression de gènes androgénodépendants (encodant la synthèse de PSA et de la protéase transmembranaire à sérine 2 TMPRSS2).

Les antagonistes de première génération interfèrent avec l'activité transcriptionnelle du RA par l'incorporation au complexe de transcription des corépresseurs NCoR et SMRT, plutôt que les coactivateurs SRC1^{156,157}. Dans un contexte de surexpression tumorale, le RA est recruté par des séquences régulatrices « ehancer » ; s'y associe le recrutement aberrant de coactivateurs en présence de bicalutamide, conduisant à son changement de propriété⁹⁷. En présence de MD3100, le RA ne colocalise pas avec les séquences régulatrices des gènes androgénodépendants, en rapport avec une séquestration du récepteur dans le cytoplasme ; parmi les récepteurs transloqués au noyau en présence de MDV3100, la fixation du récepteur aux séquences régulatrices est altérée¹⁵⁵. L'interaction des antagonistes non stéroïdiens de première génération avec le RA induit un changement de conformation du récepteur qui, bien que différent du changement induit par les ligands naturels DHT et testostérone, reste affin vis-à-vis des protéines co activatrices aux motifs leucine-x-x-leucine-leucine ou phénylalanine-x-x-leucine-phénylalanine. En présence de DHT ou de bicalutamide, le LBD interagit de façon dose dépendante avec ces protéines co activatrices ; ce constat n'a pas été établi pour le MDV3100¹⁵⁵.

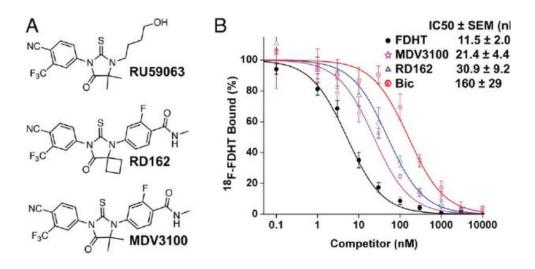


Figure 7 (A) Structure chimique du RU59063, agoniste affin et sélectif du récepteur aux androgènes ; après criblage de 200 dérivés thiohydantoïnes du RU59063, les auteurs isolent deux antagonistes RD162 et MDV3100. (B) Dosage compétitif mesurant l'affinité relative de liaison au RA de l'enzalutamide (MDV3100), du RD162, du bicalutamide (Bic) et d'un ligand témoin fluoro-5 α -DHT (FDHT). L'IC 50 est définie comme la concentration d'un inhibiteur pour laquelle le taux de liaison avec le ligand naturel FDHT marqué au Fluor 18 (18F-FDHT) est réduit de moitié. L'enzalutamide fixe le récepteur avec une affinité relative 5 à 8 fois plus élevée que le bicalutamide, et 2 à 3 fois moindre que son ligand naturel FDHT.

3.4 Traitement médical du cancer de la prostate réfractaire à la castration

3.4.1 Docétaxel en première ligne

Les premiers essais apportant la preuve d'un bénéfice en survie globale d'un traitement systémique par docétaxel sont les essais de phase 3 TAX 327 et SWOG 9916^{79,80}. L'essai de Tannock et al. rapportait une médiane de survie globale de 18.9 mois parmi les 335 CPRC métastatiques chimio naïfs du bras docétaxel (75mg/m2 selon un schéma J1=J21, plus 5mg de prednisone 2 fois par jour) versus 16.5 mois parmi les 337 patients du bras mitoxantrone (12mg/m2 toutes les 3 semaines, plus 5mg de prednisone 2 fois par jour), HR=0.76 (IC 95% [0.62-0.94], p=0.009); le traitement par docétaxel améliorait significativement la qualité de vie et le contrôle antalgique, en parallèle de la réduction du PSA⁷⁹.

En dépit d'une combinaison thérapeutique et d'une posologie distinctes dans une population comparable, Petrylak et al. confirmait l'amélioration significative de 2 mois de la médiane de survie globale parmi les 338 patients du bras docétaxel (60mg/m2, J1=J21 plus 60mg de dexamethasone) et estramustine (280mg 3 fois par jour de J1 à J5, J1=J21), comparativement aux 336 patients du bras contrôle recevant 12mg/m2 de mitoxantrone toutes les 3 semaines (plus 5mg de prednisone 2 fois par jour), HR=0.80 (IC 95% [0.67-0.97])⁸⁰.

3.4.2 Cabazitaxel à progression

Jusqu'en 2010, aucun traitement n'était approuvé en deuxième ligne métastatique après docétaxel dans un contexte de maladie devenue réfractaire la castration ; la mitoxantrone était employée compte tenu d'un bénéfice en qualité de vie, mais n'impactait pas la survie de ces patients^{158,159}. La démonstration d'une activité anti tumorale du cabazitaxel, d'abord in vitro sur des lignées cellulaires résistantes au docétaxel et au paclitaxel^{160,161}, puis dans des essais de phase précoce (CPRC résistants au docétaxel)^{162,163}, ont conduit De Bono et al. à la réalisation de la phase 3 d'enregistrement du cabazitaxel (essai TROPIC) après progression sous docétaxel⁹³.

775 CPRC métastatiques en progression sous docétaxel ou après docétaxel (progression documentée radiologiquement sur la base d'une maladie mesurable selon RECIST, ou biologiquement sur une augmentation du PSA) étaient randomisés entre un bras expérimental cabazitaxel 25mg/m2 J1=J21 IV plus 10mg de prednisone orale (N=378) et un bras contrôle mitoxantrone 12mg/m2 IV J1=J21 plus 10mg de prednisone orale (N=377); les groupes étaient équilibrés concernant les doses cumulées de docétaxel antérieurement reçues, et les profils de progression sous première ligne (progression sous docétaxel; dans

les 3 mois à l'arrêt du docétaxel; au-delà des trois mois). Après un suivi médian de 12.8 mois, 234 décès étaient enregistrés dans le bras expérimental, versus 279 dans le bras contrôle: les médianes de survie globale (critère de jugement principal) étaient de 15.1 mois et 12.7 mois respectivement, HR=0.70 (IC 95% [0.59-0.83], p<0.0001). De manière intéressante, l'impact du cabazitaxel sur la survie globale se maintenait parmi les sous groupes individualisés, incluant les 219 progresseurs sous docétaxel, HR=0.65 (IC 95% [0.47-0.90]), et les 339 rechutes précoces après docétaxel (< 3mois), HR=0.70 (IC 95% [0.55-0.91]). L'effet se maintenait également pour des doses cumulées de docétaxel supérieures à 900mg/m2.

En définitive, le cabazitaxel réduisait de 30% le risque de décès au prix d'une toxicité hématologique prédominant sur les neutrophiles (neutropénie de grade 3 ou supérieur : 82% [N=303] versus 58% [N=215]) pour les bras expérimental et contrôle respectivement) et d'une toxicité digestive (diarrhée de grade 3 ou supérieur : 6% [N=23] versus 1% [N=1] respectivement). Ce bénéfice s'étendait aux progresseurs sous docétaxel (29%), et aux patients en rechute dans les 3 mois post docétaxel (45%).

3.4.3 Prévention des évènements osseux par bisphosphonates

Les complications inhérentes aux métastases osseuses impactent la qualité de vie des malades, et représentent une charge financière considérable, estimée à 17% des dépenses totales engendrées par la prise en charge des cancers aux Etats Unis¹⁶⁴. L'efficacité clinique d'une thérapie ciblée osseuse est appréciée par un nombre d'évènements osseux sur une période donnée, parmi lesquels une fracture pathologique, une compression médullaire, ou toute complication squelettique nécessitant un geste chirurgical ou radio thérapeutique.

Ce critère de jugement composite était retenu, et amélioré dans un essai de phase 3 évaluant l'acide zolédronique (4 mg en perfusion de 15 minutes toutes les 3 semaines pour une durée totale de 15 mois) versus placebo dans la prévention des événements osseux, parmi les 122 patients métastatiques suivis pour un CPRC ayant totalisés 24 mois de suivi⁸²; significativement moins de patients rapportaient au moins un évènement osseux sur cette période dans le groupe bisphosphonate versus placebo, 38% versus 49% respectivement, soit une réduction de 11% (IC 95% [-20.2;-1,3%], p=0.028). L'acide zolédronique réduisait l'incidence annuelle de ces événements et augmentait le temps médian jusqu'au premier évènement osseux.

L'acide zolédronique est devenu un traitement standard dans la prévention des évènements squelettiques imputables aux métastases osseuses, mais ces évènements osseux restent inéluctables quoique moins fréquents et retardés sous bisphosphonates; ces résultats doivent être nuancés par l'alourdissement de la prise en charge thérapeutique, en rapport avec la nécessité d'un abord veineux, un monitorage de la fonction rénale et une adaptation

posologique-voire une interruption lors des poussées d'insuffisance rénale émaillant l'histoire naturelle du cancer de prostate-et enfin la surveillance d'un syndrome pseudo grippal fréquent à l'administration du produit.

3.4.4 Nouvelle thérapie ciblée osseuse

Le développement des anticorps monoclonaux anti-RANKL, en tant qu'alternative thérapeutique aux bisphosphonates, est né de la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathogenèse des métastases osseuses. Ces complications pourraient résulter d'un déséquilibre de l'homéostasie tissulaire en contexte carcinologique, en rapport avec un excès d'activité ostéoclastique détruisant l'os au sein des métastases, ainsi que semblent le suggérer l'étude histologique des lésions secondaires osseuses et le dosage des marqueurs de renouvellement osseux 165-168.

RANKL est un ligand sécrété par les ostéoblastes en condition physiologique, et surexprimé en réponse à une stimulation tumorale médiée par VEGF, WNT, TGF-β, IGF, FGF, BMP, ET1 et PTHrp^{169,170}; la fixation de RANKL à son récepteur exprimé à la surface des précurseurs ostéoclastes promeut leur différenciation, leur survie et leur activation, avec en parallèle une boucle de rétrocontrôle tumoral positif médiée par la sécrétion ostéoclastique et matricielle de PDGF, TGF-β, IGF et FGF¹⁶⁹. La co-culture in vitro d'ostéoblastes en présence de cellules tumorales prostatiques s'accompagne d'une élévation des taux de RANKL dans le milieu, et d'une réduction des taux d'ostéoprotégérine OPG, récepteur soluble de RANKL dépourvu de toute activité ostéoclastique¹⁷⁰, **figure 8**.

Le denosumab est un anticorps monoclonal dirigé contre RANKL, inhibant la destruction osseuse ostéoclastique par la rupture du dialogue ostéoblaste-ostéoclaste, l'apoptose des ostéoclastes et l'interruption de la boucle de rétro contrôle positif entre l'ostéoclaste et la tumeur¹⁷¹. Comparé à l'acide zolédronique, il s'administre en sous cutané et n'impacte pas la fonction rénale. En outre son administration ne se complique pas de syndrome pseudo grippal.

Le denosumab (120mg en sous cutané toutes les 4 semaines) a été comparé à 4 mg d'acide zolédronique en perfusion intra veineuse toutes les 4 semaines dans un essai randomisé en double aveugle, en première analyse de non infériorité puis de supériorité sur le délai jusqu'au premier évènement osseux (parmi une fracture pathologique, tout évènement squelettique motivant un geste chirurgical ou radio thérapeutique et une compression médullaire)⁹¹. Les 1904 patients à l'étude étaient naïfs de thérapie ciblée osseuse, réfractaires à la castration, et métastatiques (au moins une lésion osseuse documentée radiologiquement); 950 patients étaient randomisés dans le bras denosumab, et 951 dans le bras acide zolédronique, avec des médianes de suivi de 12,2 mois et 11.2 mois respectivement pour l'analyse primaire de non infériorité.

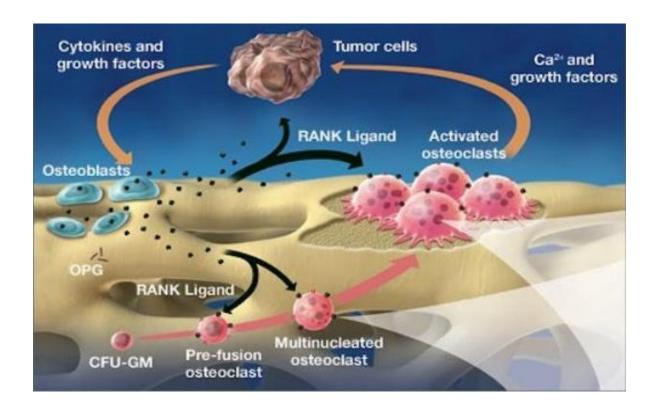


Figure 8 Cercle vicieux des métastases osseuses : synthèse de RANK-L par les ostéoblastes stimulés par les cytokines et facteurs de croissance tumoraux, en milieu appauvri en OPG; promotion de la différenciation, croissance et activation des précurseurs ostéoclastiques (précurseurs myéloïdes CFU-GM, fusion des pré-ostéoclastes puis ostéoclastes matures); relargage de facteurs de croissance tumoraux sous l'effet de la résorption osseuse ostéoclastique.

La randomisation était stratifiée selon le nombre d'évènements osseux antérieurs, le PSA et une chimiothérapie dans les 6 semaines précédant la randomisation. Les bras étaient équilibrés, en particulier pour les marqueurs de remodelage osseux à l'inclusion. La médiane de survie sans évènement osseux était de 20.7 mois dans le bras denosumab, versus 17.1 mois dans le bras acide zolédronique, HR=0.82 (IC 95% [0.71-0.95], p=0.0002 pour la non infériorité; p=0.008 pour la supériorité), soit une réduction du risque d'évènement osseux de 18% sous denosumab. De manière intéressante, la survie globale n'était pas impactée par la nature de la thérapie ciblée osseuse, avec des médianes de 19.4 mois et 19.8 mois pour les bras denosumab et acide zolédronique respectivement, HR=1.03 (IC 95% [0.91-1.17], p=0.65).

Les évènements osseux rapportés sur la période de suivi étaient majoritairement représentés par des complications nécessitant un geste radio thérapeutique et des fractures pathologiques. Les compressions médullaires représentaient 4% du total des évènements osseux du bras bisphosphonate (N=36), et 3% du total du bras denosumab (N=26). En définitive, le denosumab réduisait significativement la morbidité osseuse au prix d'une plus

grande toxicité métabolique (13% d'hypocalcémie versus 6% pour le bras bisphosphonate, p<0.0001), et d'une plus grande toxicité osseuse (2% d'ostéonécrose de la mâchoire à 2 ans, versus 1% pour le bras bisphosphonate, p=0.009)⁹¹.

3.4.5 Abiratérone après chimiothérapie

Les données de la littérature s'accordent sur l'observation qu'en dépit d'une castration chimique ou chirurgicale efficace appréciée par le dosage sérique de la testostéronémie, les cellules tumorales prostatiques poursuivent leur croissance par le maintien d'une biosynthèse androgénique intra tumorale^{46,140}. Nous avons développé plus haut les principaux mécanismes d'échappement tumoral en milieu appauvri en androgènes, parmi lesquels la surexpression des enzymes de la stéroïdogenèse et du RA, ou des mutations du RA rendu affin vis-à-vis de ligands alternatifs^{6,97,132,133}. Nous ajouterons ici que l'orchidectomie ou la castration pharmacologique-au moyen d'analogues de la GnRH-réduisent la testostéronémie à des taux sériques compris entre 20 et 50 ng/dl, lorsque l'acétate d'abiratérone optimise cette réduction jusqu'à des niveaux proches de 1 à 2 ng/dl, définissant un nouveau référentiel de la « testostéronémie de castration »¹⁷².

Les résultats intérimaires de l'étude pivot COU AA 301 validaient *a posteriori* l'hypothèse selon laquelle la stéroïdogenèse en aval de CYP17A1 participe à la progression des cancers de prostate « drivés » par un ligand stéroïdien⁸⁷; le descriptif « hormono-réfractaire » est donc inexact, mais en l'absence d'identification *a priori* des patients répondeurs, son maintien est la règle¹⁷³.

COU AA 301, essai de phase 3 en double aveugle, randomisait de 2008 à 2009 selon un ratio 2:1 1195 patients métastatiques hormono réfractaires primo traités par docétaxel (en progression sous chimiothérapie authentifiée biochimiquement ou radiologiquement) entre un bras abiratérone (N=797) et placebo (N=398)⁸⁷. Les patients recevaient indifféremment 5mg per os de prednisone deux fois par jour. La randomisation était stratifiée sur le score de performance selon l'ECOG, la valeur du pic douloureux précédant la randomisation standardisée par une échelle de 1 à 10, le nombre de ligne de chimiothérapie antérieure, et les modalités biologique ou radiologique de la progression.

Au moment de l'analyse intérimaire, 552 patients étaient décédés. Après un suivi médian de 12.8 mois, les médianes de survie étaient respectivement de 14.8 mois et 10.9 mois pour les bras abiratérone et placebo ; l'abiratérone réduisait de 35.4% le risque de décès (critère de jugement principal), HR= 0.65 (IC 95% [0.54-0.77], p<0.001). Le bénéfice observé sur la survie globale se maintenait parmi les sous groupes individualisés à priori, après ajustement sur les facteurs de stratification en analyse multivariée : l'abiratérone impactait significativement la survie globale chez des patients en première comme en deuxième ligne de chimiothérapie, quelle que soit la modalité biologique ou radiologique de la progression.

Sur la base de ces résultats, le double aveugle était levé à la date de l'analyse intérimaire et le protocole amendé, de sorte que les patients du bras placebo pouvaient recevoir l'abiratérone, s'ils remplissaient les critères prédéfinis pour le crossover.

L'analyse finale des résultats de COU AA 301 confirmait la prolongation significative de la survie globale des patients sous abiratérone, sans toxicité surajoutée ; ce bénéfice en survie était indépendant de la réponse tumorale sous docétaxel, et de l'intervalle libre docétaxelabiratérone¹⁷⁴, **figure 9.**

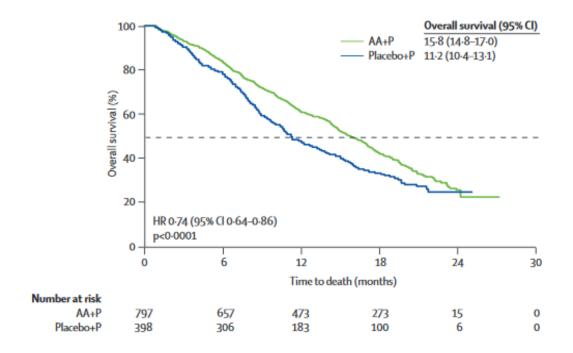


Figure 9 D'après Fizazi et al¹⁷⁴ L'abiratérone prolonge la survie globale des patients métastatiques réfractaires à la castration, après docétaxel. Résultats obtenus après actualisation des données de survie de l'analyse intérimaire de l'essai COU-AA 301 (775 évènements); AA= acétate d'abiratérone; OS= survie globale.

3.4.6 Abiratérone chez les patients chimio naïfs

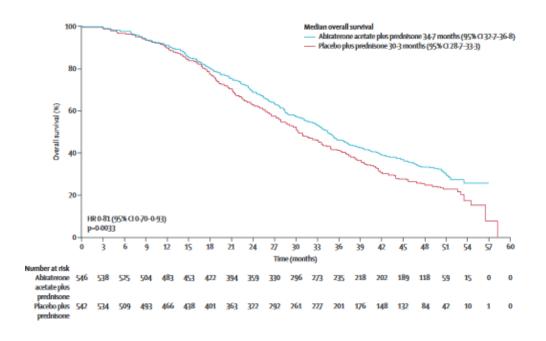
Une nouvelle séquence thérapeutique est à l'étude dans COU-AA 302⁸⁸; partant du constat que la plupart des patients métastatiques réfractaires à la castration ne sont pas éligibles à un traitement cytotoxique (en raison des comorbidités, ou selon que le suivi est orchestré par l'oncologue ou l'urologue)^{175,176} et que les manipulations hormonales de deuxième ligne, quoiqu'efficaces sur la réponse biochimique, n'impactent ni la survie sans progression ni la survie globale¹⁷⁷, les effets de l'acétate d'abiratérone conjugués à la prednisone sur la survie sans progression radiologique et la survie globale (co-critères d'efficacité) ont été évalués

parmi des CPRC métastatiques chimio naïfs pauci symptomatiques⁸⁸ dans un essai de phase 3 en double aveugle.

Entre 2009 et 2010, 1088 patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 entre un bras abiratérone (N=546) et placebo (N=542); les traitements étant conjugués à 5mg de prednisone per os 2 fois par jour. La randomisation était stratifiée sur le score de performance (0 à 1). Au moment de l'inclusion, les patients étaient pauci symptomatiques voire asymptomatiques ; l'état général était conservé, en dépit d'une progression biologique ou radiologique. 3 analyses intérimaires de la survie globale étaient planifiées, à l'issu des 116, 311 et 425 évènements ; l'analyse finale était planifiée à l'issu de 773 décès, nombre d'évènements suffisant pour détecter une différence statistiquement significative entre les groupes à l'étude.

L'analyse finale portait sur 741 décès à l'issu d'un suivi médian de 49.2 mois ¹⁷⁸: 65% (N=345) des patients du bras abiratérone étaient décédés versus 71% (N=387) pour le bras placebo, médianes de survie de 34.7 mois et 30.3 mois respectivement. L'analyse finale exécutée pour des raisons logistiques à 96% des 773 évènements planifiés permettait de dégager une réduction statistiquement significative du risque de décès sous abiratérone, HR=0.81 (IC 95% [0.70-0.93], p=0.0033), figure 10. De manière intéressante, le bénéfice en survie globale était démontré, et ce malgré une levée précoce de l'aveugle et un crossover autorisé dès la deuxième analyse intérimaire : parmi les patients du bras placebo, 44% (N=238) recevaient de l'abiratérone, et 61% (N=331) du docétaxel.

Figure 10 (page suivante) D'après Ryan et al. ¹⁷⁸ Analyse comparée des survies globales des bras abiratérone plus prednisone et prednisone seule, à l'issu de l'analyse finale planifiée (741 décès sur 773 attendus). L'aveugle était levé au décours de la deuxième analyse intérimaire, et le crossover autorisé : 44% (N=238) des patients du bras placebo recevaient de l'acétate d'abiratérone.



3.4.7 Enzalutamide après chimiothérapie

Les modalités de développement préclinique de l'enzalutamide et ses propriétés pharmacodynamiques sont développées dans un chapitre dédié de cette thèse. Nous rappellerons ici que l'enzalutamide -ou MDV 3100- est un inhibiteur hautement sélectif du RA sélectionné sur la base d'une activité anti tumorale in vitro dans des modèles cellulaires surexprimant le RA. L'enzalutamide inhibe la translocation nucléaire du RA, sa fixation à l'ADN, et le recrutement de ses coactivateurs. En outre, il n'a pas d'activité agoniste vis-à-vis du RA et réduit le volume tumoral dans des modèles de xénogreffe, lorsque les agents conventionnels retardent la croissance tumorale¹⁵⁵.

L'enzalutamide était d'abord approuvé chez des patients métastatiques réfractaires à la castration en progression après 1 à 2 lignes de chimiothérapie (dont 1 ligne à base de docétaxel), sur la base des résultats de l'étude AFFIRM⁸⁹. L'étude randomisait (selon un ratio 2 :1) 1199 patients de 2009 à 2010, stratifiés selon le score de performance selon l'ECOG et l'intensité de la douleur. 800 patients étaient assignés dans le bras enzalutamide (160mg per os par jour) et 399 dans le bras placebo, selon un protocole en double aveugle. L'utilisation de prednisone était tolérée par le protocole.

L'analyse intérimaire était exécutée après un suivi médian de 14.4 mois ; les médianes de survie globale (critère de jugement principal) atteignaient 18.4 mois et 13.6 mois pour les bras enzalutamide et placebo ; la réduction de 37% du risque de décès sous enzalutamide dès l'analyse intérimaire-HR= 0.63 (IC 95% [0.53-0.75] ; p<0.001)-conduisait à la levée de l'aveugle et au crossover des patients éligibles à un traitement par enzalutamide. L'effet de l'enzalutamide sur la survie était constant, après ajustement sur les facteurs de stratification et les facteurs pronostiques au baseline (taux d'hémoglobine, taux de LDH, lésions

secondaires viscérales, modalité de la progression biologique versus radiologique) en analyse multivariée. De manière intéressante, 21% des patients du bras expérimental recevaient un traitement subséquent par abiratérone, lorsque 24% des patients du bras placebo recevaient l'abiratérone. Un bénéfice en survie était observé sous enzalutamide alors même qu'une plus grande proportion de patients du bras placebo recevait un traitement anti tumoral subséquent ayant apporté la preuve de son efficacité.

La proportion d'évènements indésirables était identique entre les deux groupes ; les patients sous enzalutamide colligeaient moins d'évènements de grade 3 ou supérieur, moins d'évènements amenant à une interruption thérapeutique, et le temps médian jusqu'au premier effet indésirable était de 12, 6 mois versus 4.2 mois sous enzalutamide et placebo respectivement. Les taux de fatigue, diarrhées, bouffées de chaleur, douleurs musculo-squelettiques et céphalées étaient supérieurs sous enzalutamide, sans différence notable entre les groupes concernant l'incidence des cardiopathies et des perturbations des transaminases sur la durée du suivi. 5 patients du bras enzalutamide rapportaient une crise convulsive (parmi lesquels 1 état de mal convulsif), sans qu'aucune crise ne soit rapportée parmi les patients du bras placebo. Des facteurs de prédisposition étaient cependant notés parmi ces malades : 2 cas de métastases cérébrales, une injection intra veineuse accidentelle de lidocaine précédant une crise, une atrophie cérébrale en contexte d'éthylisme chronique, figure 11.

Adverse Event	Enzalutamide (N = 800)		Placebo (N=399)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
		number of par	tients (percent)	
≥1 Adverse event	785 (98)	362 (45)	390 (98)	212 (53)
Any serious adverse event	268 (34)	227 (28)	154 (39)	134 (34)
Discontinuation owing to adverse event	61 (8)	37 (5)	39 (10)	28 (7)
Adverse event leading to death	23 (3)	23 (3)	14 (4)	14 (4)
Frequent adverse events more common with enzalutamide*				
Fatigue	269 (34)	50 (6)	116 (29)	29 (7)
Diarrhea	171 (21)	9 (1)	70 (18)	1 (<1)
Hot flash	162 (20)	0	41 (10)	0
Musculoskeletal pain	109 (14)	8 (1)	40 (10)	1 (<1)
Headache	93 (12)	6 (<1)	22 (6)	0
Clinically significant adverse events				
Cardiac disorder				
Any	49 (6)	7 (1)	30 (8)	8 (2)
Myocardial infarction	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
Abnormality on liver-function testing†	8 (1)	3 (<1)	6 (2)	3 (<1)
Seizure	5 (<1)	5 (<1)	0	0

Figure 11 D'après Scher et al.⁸⁹ AFFIRM : résumé des effets secondaires sous enzalutamide et placebo, après un temps médian d'exposition de 8.3 mois et 3 mois respectivement.

3.4.8 Enzalutamide chez les patients chimio naïfs

Sur la base des résultats intérimaires de l'étude PREVAIL, l'enzalutamide est également approuvé chez des patients chimio naïfs (non prétraités par kétoconazole ou abiratérone) asymptomatiques ou pauci symptomatiques en progression sous ADT⁹⁰. PREVAIL, essai de phase 3 en double aveugle, randomisait contre placebo 1717 patients de 2010 à 2012, selon un ratio 1:1; 872 patients étaient randomisés dans le bras enzalutamide (160mg par jour per os), et 845 dans le bras placebo. Les patients étaient stratifiés sur le site d'inclusion (les traitements alternatifs à progression variant d'un pays à l'autre; l'abiratérone était ainsi davantage utilisé aux Etats Unis comparativement aux autres pays).

L'analyse intérimaire de la survie globale (co-critère de jugement principal) était réalisée après 540 décès répartis comme suit : 28% (N=241) dans le bras enzalutamide, et 35% (N=299) dans le bras placebo, après un suivi médian de 22 mois. Les médianes de survie atteignaient 32.4 mois et 30.2 mois pour les bras enzalutamide et placebo respectivement, HR= 0.71 (IC 95% [0.60-0.84], p<0.001). Les données de survie sans progression radiologique étaient analysées à l'issu de 439 évènements (progressions radiologiques ou décès) : les taux de survie à 12 mois étaient de 65% parmi les patients sous enzalutamide, versus 14% sous placebo, soit une réduction du risque de progression radiologique de 81%, HR= 0.19 (IC 95% [0.15-0.23]; p<0.001). Au regard de ces résultats, PREVAIL était amendé, et l'enzalutamide dispensé aux patients éligibles du bras placebo. 40% des patients du bras expérimental bénéficiaient d'un traitement subséquent ayant démontré un bénéfice en survie au stade métastatique (docétaxel et abiratérone majoritairement), lorsque 70% des patients du bras placebo étaient concernés. Le délai médian jusqu'à initiation d'un traitement alternatif cytotoxique était allongé de 17 mois sous enzalutamide. Enfin, les évènements secondaires étaient colligés après une médiane de surveillance de 17,1 mois pour l'enzalutamide, et 5.4 mois pour le placebo. Les évènements indésirables de grade 3 ou supérieur étaient plus fréquents sous enzalutamide (43%) comparativement au placebo (37%); ces taux étaient influencés par le différentiel d'un an dans les périodes de recueil.

Les interruptions secondaires aux effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes (6%). Fatigue et hypertension artérielle partageaient le plus grand différentiel d'incidence entre les deux groupes, sans effets adverses minéralocorticoïde, cardiovasculaire ou hépatique associés.

Nous ajouterons pour conclure que les patients avec des métastases viscérales (incluant les lésions pulmonaires et hépatiques) étaient éligibles à l'inclusion, et que les bénéfices en survie globale et sans progression radiologique étaient constants parmi ce sous groupe de mauvais pronostic. L'enzalutamide réduisait de 29% le risque de décès contre placebo, alors même que les patients du bras placebo recourraient plus tôt et plus fréquemment à un traitement alternatif anti tumoral.

3.4.9 Stratégie de maintenance

L'augmentation des concentrations d'androgènes pourrait promouvoir la croissance tumorale sous enzalutamide ; Attard et al. émet l'hypothèse d'un contrôle de l'échappement de la stéroïdogenèse (abiratérone plus prednisone) à tumoral par une inhibition progression, combinée à l'enzalutamide 179. PLATO est une étude de phase 4 (NCT 01995513) évaluant la tolérance et l'efficacité de la poursuite de l'enzalutamide en combinaison à l'abiratérone plus prednisone, chez des patients en progression biochimique sous enzalutamide: 509 CPRC métastatiques asymptomatiques ou pauci symptomatiques recevaient une monothérapie par enzalutamide; à la date du cutoff, 251 patients progressaient biologiquement à l'issue d'une réponse initiale de 21 semaines, et étaient randomisés selon un ratio 1:1 entre un bras enzalutamide, abiratérone plus prednisone (N=126) et un bras placebo, abiratérone plus prednisone (N=125). Les médianes de survie sans progression (clinique, biologique ou décès) étaient de 5.7 mois et 5.6 mois pour les bras enzalutamide et placebo respectivement, HR= 0.83 (IC 95% [0.62-1.24], p=0.45). La stratégie de maintenance n'apportait aucun bénéfice en termes de survie, et un surcroit de toxicité pour une durée d'exposition similaire de 5.6 mois entre les 2 groupes : les évènements indésirables de grade 3 ou supérieur étaient plus fréquents dans le bras maintenance (44,8% versus 37.1%), et concernaient en particulier l'hypertension artérielle, et l'élévation des transaminases.

Un enseignement important de cette étude porte sur l'interprétation des médianes de survie sans progression inférieures à 6 mois, quelle que soit la stratégie utilisée (maintenance ou monothérapie par abiratérone) en deuxième ligne, suggérant la nécessité d'un changement plus radical de traitement et le passage à une chimiothérapie dans un contexte de progression à l'issue d'une hormonothérapie de nouvelle génération 179.

3.4.10 Séquence thérapeutique optimale

L'abiratérone et l'enzalutamide sont validés en première ligne métastatique du CPRC, mais la séquence thérapeutique optimale n'a pas été évaluée prospectivement. Une étude de phase 2 multicentrique (NCT 02125357) randomisait 202 patients métastatiques réfractaires à la castration entre un bras abiratérone plus prednisone (N=101) et un bras enzalutamide (N=101), avec crossover à progression biochimique¹⁸⁰.

Les critères de jugement principaux portaient sur la réponse biochimique et la survie sans progression biologique après la seconde ligne; seuls les critères secondaires sont disponibles à ce jour, et concernent le taux de réponse biologique (déclin du PSA supérieur à 50% relativement au baseline) et la survie sans progression biologique sous première ligne. L'âge, le PSA, les marqueurs de remodelage osseux (PAL), le taux d'hémoglobine, l'état général

apprécié par le score de performance selon l'ECOG et le volume tumoral au baseline étaient équilibrés entre les deux bras.

A 12 semaines de traitement la réponse biologique sous abiratérone atteignait 53% versus 73% sous enzalutamide (p=0.004); après un suivi médian de 12.8 mois, la survie sans progression biologique était de 7.4 mois sous abiratérone, versus 8 mois sous enzalutamide, HR= 0.88 (IC 95% [0.61-1.27]). Les auteurs séquençaient 73 gènes d'intérêts à partir de l'ADN tumoral circulant, et parmi les 60% de patients pour lesquels la fraction d'ADN tumoral circulant était supérieure à 2%, la survie sans progression biologique était raccourcie (HR= 1,80; p=0.005). Des altérations moléculaires de *RA*, *TP53*, *RB1*, *BRCA*, *ATM*, impactaient cette survie en analyse univariée; après ajustement sur les variables cliniques, les altérations des gènes de réparation de l'ADN et de *TP53* maintenaient un effet significatif péjoratif sur la survie.

3.4.11 Rechallenge du cabazitaxel

Dans une étude rétrospective et multicentrique, Thibault et al. évalue l'efficacité et la tolérance d'un rechallenge par cabazitaxel chez 70 patients bon répondeurs (réponse minimale de 12 semaines au cabazitaxel) déjà lourdement prétraités et à haut volume métastatique, en progression après docétaxel, hormonothérapie de nouvelle génération (abiratérone plus prednisone et enzalutamide) et cabazitaxel 181. 52 patients recevaient la séquence docétaxel-hormonothérapie-cabazitaxel, et au rechallenge 83% étaient à haut volume métastatique selon CHAARTED 182. 68% des patients étaient « fit », avec un score de performance 0-1. Les patients recevaient en moyenne 6 cycles, et la majorité recevait une dose optimale de 25 mg/m2 toutes les trois semaines (59%). Le délai médian entre le dernier cycle de cabazitaxel et le rechallenge était de 8,6 mois.

La survie médiane sans progression clinico-radiologique était de 7.8 mois au rechallenge (IC 95% [4.6-10.12]), contre 11.9 mois (IC 95% [10.58-14.72]) en première ligne, et la médiane de survie globale atteignait 13.4 mois (IC 95% [8.31-15.08]), au prix d'une toxicité acceptable (7 patients présentaient une neutropénie de grade 3-4). En définitive, le rechallenge est une option acceptable chez des patients à haut volume tumoral lourdement pré traités, sensible au cabazitaxel et suffisamment « fit » pour recevoir une chimiothérapie 181.

3.4.12 Registre du Cancer de la Prostate : données intérimaires

Le Registre du Cancer de la Prostate est une étude observationnelle prospective internationale, colligeant les caractéristiques à l'inclusion, les traitements, les données de survie, de tolérance et de qualité de vie de plus de 3000 CPRC métastatiques, quels que soient les traitements antérieurs ou subséquents (NCT 02236637). L'analyse intérimaire

portait sur des patients métastatiques hormono réfractaires primo traités par docétaxel, pour lesquels un suivi de 12 mois minimum était disponible. Après docétaxel, les deuxièmes lignes thérapeutiques se répartissaient comme suit : acétate d'abiratérone plus prednisone (N=177), enzalutamide (N=94) et cabazitaxel (N=70).

Les patients sous cabazitaxel étaient plus jeunes et rapportaient plus de lésions osseuses ; une réponse biologique (définie par une réduction de plus de 50% du PSA dans les 6 mois du traitement) était plus fréquente sous enzalutamide, mais les médianes de survie sans progression n'étaient pas statistiquement différentes parmi les groupes de traitement. Plus de patients sous abiratérone rapportaient une amélioration de la qualité de vie, appréciée par le score FACT-P, mais le taux de patients sans détérioration était plus élevé sous cabazitaxel¹⁸³, **figure 12**.

Тх	AAP (n = 177)	ENZ (n = 94)	CAB (n = 70)
Gleason score ≥ 8 at initial diagnosis, n (%) ^a	102 (62.2)	55 (63.2)	41 (63.1)
At enrolment:			
Age, mean yrs (SD)	71.1 (7.8)	72.2 (6.6)	68.1 (7.7)
Bone lesions ≥ 5, n (%) ^a	54 (47.4)	34 (50.0)	26 (60.5)
Strong opioid use, n (%)	26 (14.7)	19 (20.2)	10 (14.3)
TTP, median mo (95% CI)	9.0 (6.0-10.8)	7.1 (5.4-10.6)	6.9 (5.0-9.0)
Prostate-specific antigen response, n (%) ^{a, b}	54 (36.2)	41 (50.6)	21 (36.8)
Clinically meaningful change in QoL (FACT-P), n (%) ^a			
Improvement ^c			
Global score ^e	27 (33.3) ^h	9 (27.3) ⁱ	6 (17.1) ^j
Prostate cancer subscale ^f	36 (44.4) ^h	13 (39.4) ⁱ	9 (28.1) ^k
Pain subscale ^g	29 (36.3) ^l	11 (33.3) ⁱ	10 (31.3) ^k
No deterioration ^d			
Global score ^e	50 (61.7) ^h	15 (45.5) ⁱ	23 (65.7) ^j
Prostate cancer subscale ^f	44 (54.3) ^h	15 (45.5) ⁱ	19 (59.4) ^k
Pain subscale ^g	50 (62.5) ^l	19 (57.6) ⁱ	23 (71.9) ^k

Figure 12 D'après Chowdhury et al. Données intérimaires du Registre du Cancer de la Prostate, portant sur des CPRC métastatiques primo traités par docétaxel à 12 mois de suivi ; Tx= traitement ; TTP= temps jusqu'à progression ; QoL= qualité de vie ; AAP= acétate d'abiratérone plus prednisone ; ENZ= enzalutamide ; CAB= cabazitaxel.

3.4.13 Cabazitaxel en première ligne

Le cabazitaxel aux doses de 20mg/m2 (C20) et 25mg/m2 (C25) toutes les 3 semaines n'apportaient pas la preuve de sa supériorité sur la survie globale, la survie sans progression et la réponse biologique comparativement au docétaxel 75mg/m2 (D75) toutes les 3 semaines, dans une population de CPRC métastatiques chimio naïfs (étude FIRSTANA)¹⁸⁴. 1168 patients étaient randomisés selon un ratio 1 :1 :1 de 2011 à 2013 entre les bras C20 (N=389), C25 (N=388) et D75 (N=391) ; les patients recevaient en outre 10mg de prednisone par jour. Les patients recevaient en moyenne 9 cycles pour chacun des trois bras de traitement.

Les médianes de survie globale n'étaient pas statistiquement différentes, et atteignaient 24.5 mois, 25.2 mois et 24.3 mois dans les bras C20, C25 et D75 respectivement, et l'étude n'apportait pas la preuve de la supériorité du cabazitaxel sur le docétaxel. Parmi les patients évaluables pour la réponse tumorale, davantage de réponses partielles étaient colligées sous C25 : 70 réponses partielles sur 173 évaluables, comparativement aux 53 réponses partielles parmi les 175 évaluables du bras D75. Cet écart n'était pas transposable aux écarts de survies sans progression douloureuse, où les tendances s'inversaient : les médianes atteignaient respectivement 10.1 mois et 7.3 mois pour les groupes D75 et C25.

Des évènements indésirables de grade 3 ou supérieur étaient rapportés parmi 41.2%, 60.1% et 46% des patients sous C20, C25 et D75 respectivement ; les profils de toxicité différaient selon les groupes de traitement : neutropénies fébriles, diarrhées et hématuries étaient plus fréquents sous C25, lorsque les neuropathies périphériques, alopécie, mucites, œdèmes périphériques et onychopathies dominaient le tableau clinique sous D75. Les interruptions sur toxicité étaient observées dans 25.2%, 31.7% et 33.9% des patients sous C20, C25 et D75.

FIRSTANA accrédite la place du cabazitaxel dans l'armamentarium anti tumoral en première ligne métastatique des CPRC¹⁸⁴. Les toxicités, quoique similaires en fréquence, diffèrent en nature. Moins de toxicités étaient rapportées sous cabazitaxel 20m/m2. Le clinicien est désormais plus flexible dans le choix d'un cytotoxique, au regard du contexte clinique (neuropathie périphérique, œdème). La préférence ira au cabazitaxel, pour toute comorbidité susceptible d'être exacerbée sous docétaxel; sans compter l'utilisation plus précoce du docétaxel dès le stade localisé des cancers à haut risque⁵⁷, et le stade métastatique des cancers hormono sensibles^{182,185,186}.

Une utilisation plus précoce du cabazitaxel est également à l'étude, parmi les cancers de prostate localisés à hauts risques, en combinaison avec différents schémas de radiothérapie prostatique ou pelvienne plus ADT, versus ADT plus radiothérapie sans cytotoxique (étude PEACE-2, NCT 01952223), **figure 13**.

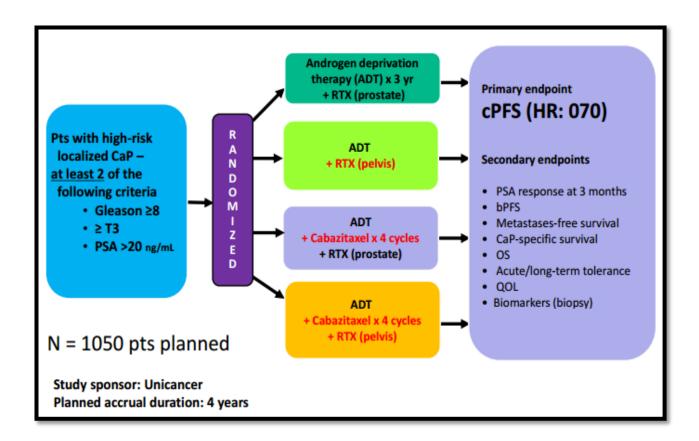


Figure 13 Design de PEACE-2 (NCT 01952223): étude européenne de phase 3 randomisée, d'évaluation du cabazitaxel et d'une radiothérapie pelvienne chez des patients présentant un cancer de prostate localisé à haut risque de rechute, selon un plan factoriel; Pts=patients; RTX= radiothérapie; cPFS= survie sans progression clinique; bPFS= survie sans progression biochimique; OS= survie globale; QOL= qualité de vie; image courtesy of Pr Fizazi.

4 Abiratérone et cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration : efficacité et tolérance en population non sélectionnée

4.1 Contexte et problématique

Les indications de l'abiratérone jusqu'alors restreintes aux CPRC métastatiques en progression pendant ou après chimiothérapie à base de docétaxel et aux patients chimio naïfs peu symptomatiques^{87,88}, s'étendent désormais à la prise en charge du cancer métastatique hormono sensible à haut risque¹⁸⁷.

Les délais médians de survenue des effets indésirables sous abiratérone ne sont pas rapportés dans les essais cliniques, en particulier les toxicités spécifiques de nature minéralocorticoïde et hépatique en population métastatique réfractaire à la castration. En outre, les critères d'inclusion stringents limitent l'extrapolation des données de survie et de tolérance aux patients de la routine clinique.

Notre étude rapportait les données de survie et de tolérance sous abiratérone d'une cohorte non sélectionnée de CPRC métastatiques Notre étude rapportait également les données de tolérance d'une cohorte représentative des patients des essais COU-AA-301 (CPRC métastatiques pré traités par chimiothérapie) et COU-AA-302 (CPRC métastatiques chimio naïfs).

Pour la population non sélectionnée, l'effet de l'abiratérone sur la survie globale et sans progression radiologique était évalué, parmi les patients ayant reçu une chimiothérapie et les patients chimio naïfs. Les toxicités étaient comparées entre les deux populations, et les délais médians de survie sans apparition et/ou progression d'un évènement indésirable étaient estimés, de sorte que des recommandations de surveillance clinique et biologique pouvaient être émises.

8.2 Matériels et méthodes

8.2.1 Population

Les patients devaient avoir reçu ou être en cours de traitement par acétate d'abiratérone, dans le cadre d'un CPRC métastatique. Les patients étaient suivis dans un centre hospitalier universitaire (Hôpital Saint Louis, Paris), dans le service d'oncologie médicale. Le traitement par abiratérone ne devait pas être conditionné par l'éligibilité du patient à une phase thérapeutique (COU-AA-301 et 302) ; l'initiation, la surveillance et la poursuite du traitement étaient à la discrétion du clinicien, hors cadre protocolaire. Les caractéristiques de la cohorte

Saint Louis résumaient les conditions réelles d'utilisation de l'abiratérone en routine clinique.

Une seconde cohorte de patients suivis à l'Institut Gustave Roussy antérieurement traités par acétate d'abiratérone dans le cadre des essais COU-AA-301 et 302 était à l'étude; les patients étaient sélectionnés sur la base de critères stringents au démarrage de l'abiratérone tels que définis par les protocoles d'inclusions.

8.2.2 Intervention

L'étude consistait en un recueil rétrospectif de variables cliniques, biologiques et radiologiques sur la base de dossiers médicaux informatisés ou manuscrits. Les caractéristiques tumorales (score de Gleason; extension de la maladie ganglionnaire, viscérale, osseuse, pré traitement par chimiothérapie et nombre de ligne), pronostiques (taux sériques d'hémoglobines, lactates déshydrogénases, phosphatases alcalines et PSA), démographique (âge) et les indicateurs de qualité de vie et d'état général (échelle de performance; palier antalgique) étaient renseignés au démarrage de l'abiratérone. Les effets secondaires spécifiques (œdèmes périphériques, hypertension, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque, hypokaliémie, élévation des transaminases ASAT et ALAT) étaient relevés pour chaque consultation sous traitement, à une date donnée. La date, les motifs et les modalités de l'arrêt de l'abiratérone (progression/toxicité; suspension/arrêt définitif) étaient renseignés. Le recueil devait colliger enfin les résultats des

Les effets indésirables cliniques et biologiques attendus sous abiratérone (minéralocorticoïdes et hépatiques) étaient gradés conformément au Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.03). La progression radiologique n'était actée que dans la mesure où elle se conformait aux critères d'évaluation RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)^{188,189}. L'état général du patient, sa qualité de vie et les activités du quotidien étaient mesurés à l'aide de l'échelle de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group¹⁹⁰.

évaluations radiologiques itératives sous abiratérone ainsi que les dates de progression et de

8.2.3 Analyses statistiques

décès toute cause confondue pour chaque patient.

Les variables quantitatives étaient analysées par des proportions. La distribution des variables continues était appréciée par la médiane. Les fonctions de survie étaient estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses étaient réalisées en intention de traiter. Les proportions étaient comparées à l'aide de tests paramétriques Chi² et le test exact de Fisher pour les petits échantillons.

Les valeurs de p<0.05 était considérées comme statistiquement significatives. Les analyses étaient réalisées à l'aide du logiciel RStudio® v0.98.501.

8.3 Résultats

8.3.1 Population

La cohorte Saint Louis incluait 93 patients. 9 patients étaient perdus de vue, et 1 patient n'avait pas reçu le traitement par abiratérone. Le traitement débutait entre janvier 2011 et août 2015, et la durée médiane de traitement atteignait 9.3 mois (IC 95% 7.02-13.3). 80% (N=74) des patients recevaient l'abiratérone au décours de son autorisation de mise sur le marchée (AMM), parmi lesquels 54% (N=50) dans le cadre de son extension d'AMM, **figure 14.**

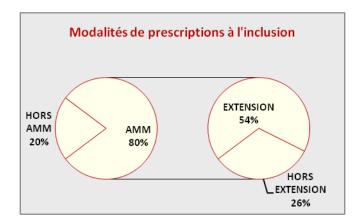


Figure 14 Modalités réglementaires de dispensation de l'acétate d'abiratérone parmi les patients de la cohorte Saint Louis de janvier 2011 à août 2015 ; AMM= autorisation de mise sur le marché.

Parmi les 91 patients évaluables sur les lignes antérieures de chimiothérapie, 64% (N=58) avaient reçu au moins une ligne de traitement. Les patients étaient majoritairement symptomatiques au démarrage de l'abiratérone : 21.6% (N=19) recouraient à des antalgiques de palier 2, lorsque 29.5% (N=26) recouraient à des opioïdes forts. En outre, 23.5% (N=20) et 3.5% (N=3) des patients de la cohorte présentaient un score de performance selon ECOG de 2 et 3. Les patients étaient à haut volume tumoral (charge tumorale reflétée par les taux sériques de PSA, de lactates déshydrogénases et de phosphatases alcalines), **figures 15 et 16**.

Caractéristiques	SAINT LOUIS N=93
Age	
N† médian (IQR)-années ≥75 ans	93 70 (43-88) 35 (37,6%)
Score de Gleason au diagnostic initial	
N† ≤7 ≥8	88 47 (53,4%) 41 (46,6%)
Prostate-specific antigen au diagnostic initial	
N† Médian (IQR)-ng/ml	59 328 (0,19-6000)
Ligne(s) antérieures(s) de chimiothérapie	
N† 0 1 ≥2	91 33 (36,3%) 58 (63,7%) 9 (9,9%)
Localisation(s) maladie	
N† osseuse viscérale et ganglionnaire	89 87 (97,7%) 2 (2,3%)

Figure 15 Caractéristiques démographique, tumorale, clinique et pronostique au démarrage de l'abiratérone parmi les patients de la cohorte Saint Louis; † Nombre de patients évaluables pour la caractéristique à l'étude; IQR= rang interquartile.

Caractéristiques	SAINT LOUIS N=93
Palier antalgique	
N [†] 0 1 2 3	88 34 (38,6%) 9 (10,2%) 19 (21,6%) 26 (29,5%)
ECOG performance status	
N [†] 0 1 2 3 4	85 26 (30,6%) 36 (42,4%) 20 (23,5%) 3 (3,5%) 0
Prostate-specific antigen	
N† médian (IQR)-ng/ml	90 240,2 (1,11-2750)
Hb	
N ⁺ médian (IQR)-g/dl	84 11,97 (7,8-17)
LDH	
N† médian (IQR)	42 305,88 (106-704)
PAL	
N† médian (IQR)	74 256,12 (41-1702)

CAINITIOLUC

Figure 16 Caractéristiques démographique, tumorale, clinique et pronostique au démarrage de l'abiratérone parmi les patients de la cohorte Saint Louis ; Hb= hémoglobine ; LDH= lactate déshydrogénase ; PAL= phosphatase alcaline ; † Nombre de patients évaluables pour la caractéristique à l'étude ; IQR= rang interquartile.

La cohorte Gustave Roussy incluait 23 patients. 48% (N=11) des patients de la cohorte recevaient l'abiratérone dans le cadre de l'essai COU-AA-301, et 52% (N=12) dans le cadre de l'essai COU-AA-302. Les patients COU-AA-301 étaient prétraités par chimiothérapie ; la majorité était peu douloureuse (55% ne prenait aucun antalgique lorsque 18.2% recourraient aux opioïdes forts) et à haut volume tumoral à l'inclusion. Les patients COU-AA-302 étaient chimio naïfs, peu douloureux (67% ne prenaient aucun antalgique lorsque 25% prenaient un antalgique de palier 1) et à faible charge tumorale à l'inclusion. Le score de performance selon ECOG n'excédait jamais 1 parmi les patients de la cohorte Gustave Roussy, incluant les patients COU-AA-301 prétraités par chimiothérapie, figures 17 et 18.

Caractéristiques	Cohorte IGR (COU-AA-301) N=11	Cohorte IGR (COU-AA-302) N=12	
Age			
N† médian (IQR)-années ≥75 ans	11 70 (50-83) 4 (36,4%)	12 72 (60-85) 4 (33,3%)	
Score de Gleason au diagnostic initial			
N† ≤7 ≥8	8 4 (50%) 4 (50%)	8 4 (50%) 4 (50%)	
Prostate-specific antigen au diagnostic initial			
N† Médian (IQR)-ng/ml	10 497 (17,2-4000)	12 96 (305-750)	
Ligne(s) antérieures(s) de chimiothérapi	e		
N [†] 0 1 ≥2	11 0 3 (27,3%) 8 (72,7%)	12 12 0 0	
Localisation(s) maladie			
N† osseuse viscérale et ganglionnaire	11 8 (72,7%) 3 (27,3%)	10 10 0	

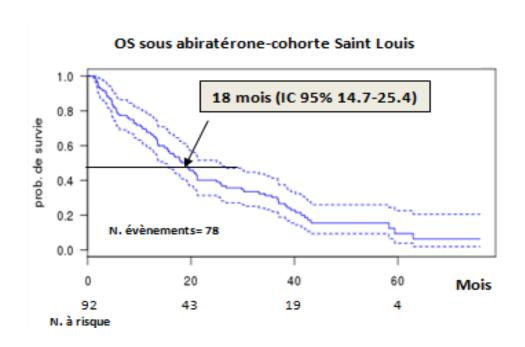
Figure 17 Caractéristiques démographique, tumorale, clinique et pronostique au démarrage de l'abiratérone parmi les patients de la cohorte Gustave Roussy; † Nombre de patients évaluables pour la caractéristique à l'étude ; IQR= rang interquartile ; IGR= Gustave Roussy.

Caractéristiques	Cohorte IGR (COU-AA-301) N=11	Cohorte IGR (COU-AA-302) N=12
Palier antalgique		
N [†] 0 1 2 3	11 6 (54,6%) 1 (9,1%) 2 (18,2%) 2 (18,2%)	12 8 (66,7%) 3 (25%) 0 1 (8,3%)
ECOG performance status		
N† 0 1 2 3 4 Prostate-specific antigen N†	11 6 (54,5%) 5 (45,5%) 0 0 0	12 8 (66,7%) 4 (33,3%) 0 0 0
médian (IQR)-ng/ml	306 (31-859)	39,8 (2,5-138)
Hb		
N† médian (IQR)-g/dl	11 11,48 (9,6-13,1)	12 13,64 (12,4-15,7)
LDH		
N† médian (IQR)	11 248,9 (135-400)	12 197,33 (139-266)
PAL		
N† médian (IQR)	11 214,72 (63-811)	11 92,36 (50-206)

Figure 18 Caractéristiques démographique, tumorale, clinique et pronostique au démarrage de l'abiratérone parmi les patients de la cohorte Gustave Roussy; Hb=hémoglobine; LDH= lactate déshydrogénase; PAL= phosphatase alcaline; † Nombre de patients évaluables pour la caractéristique à l'étude; IQR= rang interquartile; IGR= Gustave Roussy.

8.3.2 Efficacité

Après un suivi médian de 19.2 mois (IC 95% 15.7-28.8), 85% (N=78) des patients de la cohorte Saint Louis étaient décédés, et la médiane de survie globale atteignait 18 mois (IC 95% 14.7-25.4). Parmi les 14 survivants, 3 étaient toujours sous abiratérone. Parmi les 66 patients évaluables radiologiquement, la médiane de survie sans progression radiologique était de 7.3 mois (IC 95% 5.7-10.3), **figure 19.**



SSP radiologique sous abiratérone-cohorte Saint Louis

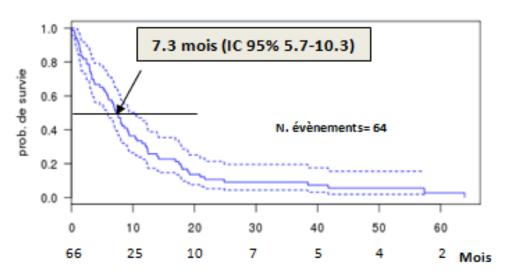


Figure 19 Estimation de la survie globale (figure du haut) et de la survie sans progression radiologique (figure du bas) sous abiratérone par la méthode de Kaplan-Meier, parmi les patients de la cohorte Saint Louis ; les analyses de survie sont réalisées en population en intention de traiter ; les lignes en trait plein matérialisent la médiane ; OS= survie globale ; SSP= survie sans progression.

La durée du traitement et l'effet de l'abiratérone sur la survie globale et sans progression semblaient corrélés au traitement antérieur par chimiothérapie. La durée médiane de traitement par abiratérone était de 7.5 mois (IC 95% 5.7-12) parmi les 58 patients prétraités par chimiothérapie, versus 12.7 mois (IC 95% 8.2-35.9) parmi les 33 patients chimio naïfs ;

les survies médianes atteignaient 13.4 mois (IC 95% 10.2-19.1) et 36.4 mois (IC 95% 24.7-41.5) respectivement. Les données de progression radiologique étaient disponibles pour 38 patients prétraités par chimiothérapie et 27 patients chimio naïfs, et s'échelonnaient de 5.7 mois (IC 95% 3.2-7.6) à 10.4 mois (IC 95% 6-12.4), **figure 20**.

Variable clinique et paraclinique	Patients Saint Louis chimio naïfs	Patients Saint Louis non chimio naïfs		
paracimique	mois (IC 95%)			
Médiane exposition	12,7 (8,2-35,9)	7,5 (5,7-12)		
Médiane survie globale	36,4 (24,7-41,5)	13,4 (10,2-19,1)		
Médiane SSP radiologique 1	10,4 (6-12,4)	5,7 (3,2-7,6)		

Figure 20 Données de survie et temps médian d'exposition à l'abiratérone selon qu'un traitement antérieur par cytotoxique ait été entrepris ou non, parmi les patients de la cohorte Saint Louis; SSP= survie sans progression; † 27 patients chimio naïfs et 38 patients prétraités étaient évaluables pour la survie sans progression radiologique.

8.3.3 Toxicité

Parmi les patients de la cohorte Saint Louis, les toxicités sévères de grade 3 ou 4 concernaient les œdèmes périphériques, l'hypertension, les insuffisances cardiaques et l'élévation des ASAT. Parmi les patients de la cohorte Gustave Roussy, les toxicités de grade 3 ou 4 concernaient l'hypertension et les insuffisances cardiaques.

Les proportions de toxicités tout grade confondu hépatiques, cardiaques, vasculaires (oedèmes périphériques) n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux cohortes. Les différences concernaient les proportions d'hypokaliémie et d'hypertension tout grade confondu, significativement supérieures parmi les patients de la cohorte Gustave Roussy, figure 21.

Type d'effet secondaire	Cohorte Saint Louis N=93	Cohorte Gustave Roussy N=23	p-value‡
	nombre de	patients (%)	
Hypokaliémie			
N† Grades 1-4 Grade 3 ou 4	87 19 (22) 0	23 11 (48) 0	0,01
Oedèmes périphériques			
N† Grades 1-4 Grade 3-4	62 12 (19) 3 (5)	23 4 (17) 0	1
Insuffisance cardiaque			
N† Grades 1-4 Grade 3 ou 4	63 8 (13) 3 (5)	23 1 (4) 1 (4)	0,43
Cytolyse ASAT			
N† Grades 1-4 Grade 3 ou 4	86 4 (5) 2 (2)	23 4 (17) 0	0,09
Cytolyse ALAT			
N† Grades 1-4 Grade 3 ou 4	87 6 (7) 0	23 3 (13) 0	0,38
Hypertension			
N† Grades 1-4 Grade 3 ou 4	60 21 (35) 4 (7)	23 21 (91) 3 (13)	<0,05

Figure 21 Comparaison des profils de toxicités minéralocorticoïdes et hépatiques sous abiratérone, en population de routine clinique (Saint Louis) et sélectionnée (Gustave Roussy); ASAT= aspartate aminotransférase; ALAT= alanine aminotransférase; † Nombre de patients évaluables pour l'effet secondaire à l'étude; ‡ Les proportions d'effets indésirables par population sont comparées à l'aide du test du Chi² et du test exact de Fisher pour les petits échantillons.

Les effets secondaires parmi les patients de la cohorte Saint Louis ont conduit à 8 interruptions de traitement, dont 3 arrêts définitifs. Les taux d'arrêts définitifs et de pauses thérapeutiques pour toxicité n'étaient pas statistiquement différents entre les deux cohortes. Aucun décès toxique n'était colligé par ailleurs pour l'ensemble des patients à l'étude, **figure 22**.

Interruption pour effet secondaire	Cohorte Saint Louis	Cohorte Gustave Roussy	p-value‡	
	nombre de patients (%)			
N†	90	23		
Arrêt définitif	3 (3,3)	1 (4,3)	1	
Pause thérapeutique	5 (5,6)	2 (8,7)	0,6	

Figure 22 Proportions et modalités des interruptions de traitement par abiratérone parmi les patients de la cohorte Saint Louis et Gustave Roussy; † Nombre de patients évaluables pour la modalité d'interruption à l'étude; ‡ Les proportions sont comparées à l'aide et du test exact de Fisher.

Les données de survie sans progression d'une toxicité imputable à l'abiratérone étaient disponibles pour l'hypertension, l'hypokaliémie et la cytolyse hépatique parmi les patients de la cohorte Saint Louis et Gustave Roussy. Les médianes de survie sans progression d'une toxicité cardiaque n'étaient pas atteintes pour chacune des deux cohortes.

Parmi les patients de la cohorte Saint Louis, les délais médians de survenue ou d'aggravation d'une hypertension et d'une hypokaliémie étaient superposables à 7.5 mois. La toxicité hépatique-appréciée par l'élévation des ALAT et des ASAT-était plus précoce, avec des délais médians de 5.3 et 5.9 mois respectivement.

L'hypertension, l'hypokaliémie et l'élévation des ASAT étaient plus tardives dans la cohorte Gustave Roussy, avec des délais médians de 10.3 mois, 8.3 mois et une médiane non atteinte respectivement. Les différences entre les deux populations n'étaient cependant pas statistiquement significatives pour l'ensemble des toxicités étudiées, **figure 23.**

Temps médian progression	Cohorte Saint Louis	Cohorte Gustave Roussy	p-value†	
	mois (IC 95%)			
Hypertension	7,5 (3,7-15)	10,3 (6,5-19,7)	0,16	
Hypokaliémie	7,5 (5,7-NA)	8,3 (3,7-NA)	0,53	
Cytolyse ASAT	5,9 (3,1-NA)	NA (3,8-NA)	0,12	
Cytolyse ALAT	5,3 (3-8)	5,1 (3-NA)	0,5	

Figure 23 Délais médians des effets secondaires sous abiratérone, parmi les patients de la cohorte Saint Louis et Gustave Roussy; NA= non atteint; †= seuil de rejet obtenu par le test du Chi2 à 1 degré de liberté.

8.4 Discussion

Notre étude rapportait des données de survie et de tolérance sous acétate d'abiratérone dans des conditions réelles d'utilisation inhérentes à la routine clinique. Dans une population non sélectionnée de CPRC métastatiques (cohorte Saint Louis) majoritairement prétraitée par chimiothérapie, les médianes de survie globale et sans progression radiologique atteignaient respectivement 18 et 7.3 mois à l'issue d'un suivi médian de 19 mois. Les toxicités précoces étaient hépatiques (délais médian : 5.3 mois) ; les toxicités plus tardives concernaient l'hypokaliémie et l'hypertension (délais médian : 7.5 mois).

Les conclusions tirées de l'analyse des données de survie et de tolérance étaient celles d'une expérience monocentrique en centre hospitalo-universitaire. Néanmoins, 80% des patients débutaient l'abiratérone sous couvert de son AMM, de sorte que nos conclusions pouvaient être extrapolées aux patients tels que définis dans l'intitulé de l'AMM. Nous avions également colligé les toxicités sous abiratérone d'une population représentative des études pivots COU-AA-301 et 302 (cohorte Gustave Roussy).

Au démarrage de l'abiratérone, la cohorte Saint Louis était majoritairement représentée par des patients douloureux (29.5% d'entre eux recourraient à des opioïdes forts), pour lesquels la maladie impactait significativement l'état général et la qualité de vie. Cette cohorte était pragmatique et ses caractéristiques superposables aux caractéristiques d'une population de routine clinique, par opposition aux populations d'essais thérapeutiques sélectionnées.

Les proportions d'hypokaliémie et d'hypertension parmi les patients de la cohorte Gustave Roussy était significativement supérieures aux proportions observées parmi les patients de la cohorte Saint Louis; ce constat pouvait être imputable à une surveillance clinicobiologique accrue, et/ou la consignation systématique par le clinicien de toute anomalie en contexte de suivi protocolaire.

Nos données de tolérance étaient similaires aux données de la littérature : toxicités majoritairement de grade 1 ou 2 associées à une faible proportion d'interruption thérapeutique. De Bono et al. rapportait dans l'analyse intérimaire de COU-AA-301 31% d'œdèmes périphériques, 17% d'hypokaliémies, 13% d'insuffisances cardiaques et 10% de toxicités hépatiques et d'hypertension tout grade confondu, parmi les patients fragiles prétraités par chimiothérapie⁸⁷. L'allongement de la durée de traitement par abiratérone ne semblait pas s'accompagner d'un surcroit de toxicité (données de l'analyse finale de COU-AA-301¹⁷⁴).

En population sélectionnée chimio naïve, Ryan et al. rapportait des évènements indésirables de grade 3 et 4 parmi 48% des patients du bras abiratérone : fatigue, arthralgies et œdèmes périphériques étaient majoritairement représentés ; 8% des patients rapportaient une hépato toxicité de grade 3-4 typiquement observée dans les 3 premiers mois du traitement (définie par une élévation réversible des aminotransférases). Une interruption sur toxicité

était observée chez 10% des patients du bras abiratérone. De même des effets secondaires de nature minéralocorticoïde étaient plus fréquents sous abiratérone, et majoritairement de grade 1-2; l'auteur rapportait 17% d'hypokaliémie, 22% d'hypertension, 19% d'insuffisance cardiaque, et 22% de toxicité hépatique tout grade confondu. Les complications cardiaques subséquentes (cardiopathie ischémique, rythmique et insuffisance cardiaque tout grade confondu) étaient plus nombreuses sous abiratérone, et plus tardives⁸⁸. Enfin, l'actualisation des analyses de survie et de tolérance à l'issu d'un suivi additionnel de 27 mois ne montrait aucune toxicité additionnelle¹⁷⁸.

Nos données de tolérance confirmaient la toxicité précoce hépatique entre 5 et 6 mois, et une toxicité cardiaque plus tardive pour laquelle la médiane de survie sans progression n'était pas atteinte. De manière intéressante, la comparaison des délais médians des évènements indésirables ne montrait pas de différence significative entre les patients des cohortes Saint Louis et Gustave Roussy. Nos résultats doivent cependant être interprétés avec prudence : les estimations des délais médians sont restreintes aux patients pour lesquels les évènements indésirables étaient régulièrement colligés sur la période de suivie. Etaient exclus des fonctions de survie sans progression tout patient aux données manquantes ou interrompues au cours des consultations de suivi itératives, exclusions conditionnées par un biais de recueil rétrospectif.

Le résumé des caractéristiques du produit recommande sur la base des données précliniques et des données de tolérance des études pivots le dosage itératif des taux de transaminases sériques, avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et ensuite tous les mois ainsi qu'une surveillance mensuelle de la tension artérielle, la kaliémie et la rétention hydrique. Les patients ayant un risque significatif d'insuffisance cardiaque doivent être surveillés toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement et ensuite tous les mois. Nos données de tolérance pour les deux cohortes confirment la nécessité d'un monitorage itératif des paramètres biologiques (hépatique et électrolytique) et cardiovasculaires sous abiratérone, compte tenu de la distribution dans le temps des évènements indésirables, et l'observation de toxicités à distance du démarrage du traitement.

Les conclusions tirées de l'essai COU-AA-301 s'adressent à la sous population métastatique réfractaire à la castration et prétraitée par chimiothérapie de notre étude. A cet égard, l'essai entérine l'abiratérone dans cette indication sur la base des données de survie de l'analyse intérimaire de l'étude, rapportant une réduction du risque de décès de 35% versus placebo (HR= 0.65, IC 95% [0.54-0.77], p<0.001) et une médiane de survie globale de 14.8 mois à l'issue d'un temps médian d'exposition à la molécule de 8 mois ; la médiane de survie sans progression radiologique atteignait 5.6 mois ⁸⁷.

Ces résultats étaient similaires aux résultats de notre cohorte Saint Louis pour la sous population prétraitée par chimiothérapie, pour laquelle les médianes de survie globale et sans progression radiologique atteignaient respectivement 13.4 et 7.5 mois, après 7.5 mois

d'exposition à l'abiratérone. L'amplitude de l'effet de l'abiratérone décrit dans COU-AA-301 semble se maintenir en routine clinique, malgré la sélection stringente des patients à l'inclusion : score de performance inférieur ou égal à deux, exclusion des comorbidités cardiovasculaires et hépatiques, des différenciations tumorales neuroendocrines et des traitements antérieurs par kétoconazole, des patients dénutris. De manière intéressante, l'analyse finale de COU-AA-301 réalisée à l'issue d'un suivi médian de 20.2 mois (versus 12.8 mois pour l'analyse intérimaire) confirmait l'amplitude de l'effet sur les survies, avec des médianes de 15.8 et 5.6 mois pour les survies globale et sans progression radiologique respectivement, avec un temps médian d'exposition à l'abiratérone de 7.4 mois. Les analyses multivariées confirmaient le maintien d'un bénéfice en survie globale après ajustement sur les facteurs de stratification (score de performance; échelle de la douleur avant randomisation; ligne(s) antérieure(s) de chimiothérapie et modalité de la progression). En outre, l'effet de l'abiratérone sur la survie globale était constant et significatif dans une analyse post hoc parmi les sous groupes définis sur la base des modalités de progression sous docétaxel, du délai entre la fin du docétaxel et le démarrage de l'abiratérone (inférieur ou supérieur à 3 mois) et de la durée d'exposition au docétaxel¹⁷⁴.

Les conclusions tirées de l'essai COU-AA-302 s'adressaient à la sous population chimio naïve de notre cohorte Saint Louis. Cet essai de phase 3 en double aveugle randomisait des patients pauci symptomatiques voire asymptomatiques suivis pour un CPRC métastatique entre un bras abiratérone et placebo. Ryan et al. exposait les résultats issus de la deuxième analyse intérimaire, après un suivi médian de 22.2 mois⁸⁸: la médiane de survie globale n'était pas atteinte pour le bras abiratérone; en outre l'abiratérone réduisait de 25% le risque de décès, HR= 0.75 (IC 95% [0.61-0.93]; p=0.01). Le nombre d'évènements colligés ne permettait pas à l'effet d'atteindre le seuil de significativité planifié à priori (p<0.001): l'absence de bénéfice significatif en survie de l'abiratérone à l'issu de l'analyse intérimaire pouvait être imputable au faible nombre d'évènements, ou à l'utilisation de la prednisone dans le bras contrôle plutôt qu'un vrai placebo.

Le bénéfice en survie sous abiratérone était indépendant de l'âge, du score de performance, du niveau de douleur à l'inclusion et de la charge tumorale (reflétée par la présence de métastase osseuse, le PSA, les marqueurs de remodelage osseux et le taux de LDH). La médiane de survie sans progression radiologique au moment de la deuxième analyse intérimaire atteignait 16.5 mois pour le bras abiratérone, lorsque celle-ci atteignait 10.4 mois dans notre sous population chimio naïve. Dans COU-AA-302, l'abiratérone retardait le recours aux opioïdes et à la chimiothérapie et le déclin de l'état général.

L'analyse finale réalisée à l'issue d'un suivi médian de 49.2 mois¹⁷⁸ permettait de dégager une réduction statistiquement significative du risque de décès sous abiratérone, HR=0.81 (IC 95% [0.70-0.93], p=0.0033). La médiane de survie atteignait 34.7 mois dans le bras abiratérone. De manière intéressante, le bénéfice en survie globale était démontré, et ce malgré une levée précoce de l'aveugle et un crossover autorisé dès la deuxième analyse

intérimaire. Dans une analyse *post hoc*, l'effet sur la survie de l'abiratérone était indépendant du score de Gleason au diagnostic, et de la durée d'exposition à l'ADT; en outre, l'analyse finale confirmait un bénéfice en survie indépendamment d'un traitement préalable par chimiothérapie. Cette donnée de survie était similaire à celle obtenue dans notre cohorte Saint Louis, où la médiane de survie globale atteignait 36.4 mois pour un temps médian d'exposition de 12.7 mois. L'effet de l'abiratérone sur la survie globale semblait se maintenir dans les conditions réelles d'utilisation en population non sélectionnée. A cet égard, l'inclusion dans l'essai était assujettie au score de performance inférieur ou égal à 1 parmi des patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques, à l'exclusion des atteintes viscérales et des différenciations neuro endocrines, et des traitements antérieurs par kétoconazole.

Nous pouvons nous interroger sur la discordance observée entre des médianes de survie globale similaires, et un différentiel de 6 mois pour les médianes de survie sans progression radiologique, entre notre étude et COU-AA-302. La survie sans progression n'est peut-être pas un critère de substitution valide de la survie globale dans ce sous ensemble de patients chimio naïfs, en dépit d'une corrélation statistique entre les survies globale et sans progression dès l'analyse intérimaire de COU-AA-302 (coefficient de corrélation 0.72)⁸⁸. A cet égard, Ryan et al. rapportait qu'une anomalie scintigraphique osseuse à 12 semaines de traitement était non spécifique, et s'associait pour 50 % des patients à une amélioration sur une réévaluation 12 semaines plus tard (population métastatique chimio naïve) ¹⁹¹. Par extension à la maladie métastatique sensible à la castration, certains auteurs considèrent que la survie sans progression n'est pas un critère de jugement acceptable ni un substitut validé de la survie globale¹⁹².

Nous avons recherché dans la littérature des données de survie sous abiratérone tirées d'expériences en population non sélectionnées réfractaires à la castration à partir de la recherche Pubmed : ("abiraterone"[Supplementary Concept] OR "abiraterone"[All Fields]) AND real [All Fields] AND ("WORLD"[Journal] OR "world"[All Fields]) AND ("Practice (Birm)"[Journal] OR "practice"[All Fields]). Les données de survie des patients chimio naïfs n'étaient pas superposables aux résultats de l'étude pivot. Dans une cohorte de 110 CPRC métastatiques issus d'une expérience asiatique multicentrique de 6 centres oncologiques publics, les médianes de survie globale et sans progression atteignaient 18.1 et 6.7 mois respectivement parmi les 58 patients chimio naïfs, versus 15.5 et 6.4 mois parmi les 52 patients prétraités. De manière intéressante, les auteurs rapportaient que la présence de métastases viscérales impactait significativement l'effet de l'abiratérone sur la survie globale des patients chimio naïfs (Survies médianes globale et sans progression de 2.8 mois) 193.

L'expérience multicentrique suédoise en population prétraitée collige cependant des données de survie globale similaire à l'étude pivot parmi les 119 CPRC métastatiques de la cohorte, alors que la médiane d'exposition à la molécule était plus courte (5.6 mois versus 7.3 mois dans l'étude COU-AA-301)¹⁹⁴.

L'indication de l'abiratérone en population hormono sensible métastatique était au cœur de l'actualité à l'occasion du 53^{ème} congrès américain en oncologie clinique, soulevant de nouvelles interrogations relatives à la survie et à la tolérance des patients de routine clinique auxquels se destine cette indication. Dans cet essai LATITUDE, le diagnostic de cancer de prostate était posé dans les 3 mois précédant la randomisation; seuls les cancers métastatiques *de novo* à haut risque étaient inclus, le haut risque étant défini par la présence de deux des trois facteurs de risque parmi un score de Gleason >8, au moins 3 lésions osseuses et la présence d'une métastase viscérale mesurable. L'abiratérone apportait la preuve d'un bénéfice en survie après un suivi médian de 30.4 mois ¹⁸⁷.

Les effets indésirables de nature minéralocorticoïde étaient rapportés plus fréquemment dans le bras abiratérone (hypertension artérielle et hypokaliémie), et l'incidence de l'hypertension de grade 3 dans le bras expérimental était supérieure à l'incidence observée dans le bras contrôle, respectivement 20 et 10%, sans différence significative pour les accidents vasculaires cérébraux et les complications cardiaques. De manière intéressante cet écart était plus marqué dans LATITUDE comparativement aux essais antérieurs impliquant des malades réfractaires à la castration. Le même constat était établi concernant l'incidence de l'hypokaliémie de grade 3 dans LATITUDE parmi les patients des bras abiratérone (10%) et contrôle (1%). Ces événements de nature minéralocorticoïde-et leur incidence dans LATITUDE-découleraient des doses plus faibles de prednisone prescrites (5mg versus 10mg dans les essais antérieurs), comme de l'allongement de la durée d'exposition à l'abiratérone. En outre, aucun décès relatif à l'hypokaliémie n'était déploré, et 2 interruptions de traitement lui étaient imputables. Les taux de cytolyse hépatique tout grade confondu prédominant sur les ALAT et les ASAT atteignaient respectivement 16 et 15%.

Un retour d'expérience en population non sélectionnée métastatique hormono sensible plus longtemps exposée à l'abiratérone est donc attendu.

8.5 Conclusion

Notre étude rapportait les données de survie et de tolérance sous acétate d'abiratérone parmi des patients non sélectionnés métastatiques suivis pour un CPRC, chimio naïfs et prétraitée par chimiothérapie, sur la base d'un recueil rétrospectif et monocentrique de variables cliniques, biologiques et radiologiques. Les données de tolérance en population non sélectionnée (cohorte Saint Louis) étaient directement comparées aux données de tolérances d'une cohorte représentative des patients des études d'enregistrement et d'extension d'AMM de l'abiratérone (cohorte Gustave Roussy).

La survie globale dans la cohorte Saint Louis était similaire aux survies des études pivots, avant et après chimiothérapie. Un différentiel de 6 mois était observé pour la survie sans progression radiologique, entre la sous population de patients chimio naïfs de la cohorte Saint Louis et l'étude pivot COU-AA-302 (analyse intérimaire). Les toxicités étaient

comparables en nature et en intensité, entre les cohortes Saint Louis et Gustave Roussy, y compris entre les patients prétraités et les patients chimio naïfs plus longtemps exposés au traitement, et ces observations étaient corroborées par les données de tolérance rapportées dans les études d'enregistrement.

La distribution dans le temps des évènements indésirables de nature minéralocorticoïde et des toxicités hépatiques était décalée par rapport au démarrage de l'abiratérone, et s'associait à une faible proportion d'interruption thérapeutique. La toxicité hépatique précédait les effets indésirables cardiovasculaires et électrolytiques. Aucune différence n'était rapportée entre les cohortes Saint Louis et Gustave Roussy.

Notre étude nous permettait d'émettre des recommandations de surveillance clinique et biologique extrapolables à la population de routine clinique. Le profil de distribution dans le temps des toxicités impose un rythme de surveillance soutenu clinique et biologique des effets minéralocorticoïdes (hypertension, hypokaliémie) et hépatiques (élévation des transaminases), pendant toute la durée d'exposition à l'acétate d'abiratérone, et vient renforcer les recommandations du résumé des caractéristiques du produit.

La sélection stringente des patients à l'inclusion des essais thérapeutiques sur des critères cliniques (score de performance, comorbidités), tumoraux (extension viscérale, différenciation tumorale) et anamnestique (traitement antérieur par kétoconazole) ne semblait pas s'accompagner d'une surestimation des données de survie. Nos résultats soulevaient la question de la pertinence de la survie sans progression radiologique en population chimio naïve, en tant que substitut valide de la survie globale.

Un retour d'expérience en population non sélectionnée métastatique hormono sensible-plus longtemps exposée à l'abiratérone-est également attendu.

Références

- 1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 2013;49(6):1374–403.
- 2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359-386.
- 3. Neupane S, Bray F, Auvinen A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. World J Urol 2017;35(6):851–8.
- 4. Parkin DM, Bray F. International patterns of cancer incidence and mortality. Cancer Epidemiol Prev 2006;101–138.
- 5. Sharifi N. The 5α -androstanedione pathway to dihydrotestosterone in castration-resistant prostate cancer. J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res 2012;60(2):504–7.
- 6. Mostaghel EA, Nelson PS. Intracrine androgen metabolism in prostate cancer progression: mechanisms of castration resistance and therapeutic implications. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22(2):243–58.
- 7. Cutress ML, Whitaker HC, Mills IG, Stewart M, Neal DE. Structural basis for the nuclear import of the human androgen receptor. J Cell Sci 2008;121(Pt 7):957–68.
- 8. Gaughan L, Logan IR, Cook S, Neal DE, Robson CN. Tip60 and histone deacetylase 1 regulate androgen receptor activity through changes to the acetylation status of the receptor. J Biol Chem 2002;277(29):25904–13.
- 9. Fu M, Rao M, Wang C, et al. Acetylation of androgen receptor enhances coactivator binding and promotes prostate cancer cell growth. Mol Cell Biol 2003;23(23):8563–75.
- 10. Fu M, Wang C, Wang J, et al. Androgen receptor acetylation governs trans activation and MEKK1-induced apoptosis without affecting in vitro sumoylation and transrepression function. Mol Cell Biol 2002;22(10):3373–88.
- 11. Fu M, Wang C, Reutens AT, et al. p300 and p300/cAMP-response element-binding protein-associated factor acetylate the androgen receptor at sites governing hormone-dependent transactivation. J Biol Chem 2000;275(27):20853–60.
- 12. Fang Y, Fliss AE, Robins DM, Caplan AJ. Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity in vivo. J Biol Chem 1996;271(45):28697–702.
- 13. Matias PM, Donner P, Coelho R, et al. Structural evidence for ligand specificity in the binding domain of the human androgen receptor. Implications for pathogenic gene mutations. J Biol Chem 2000;275(34):26164–71.

- 14. Sack JS, Kish KF, Wang C, et al. Crystallographic structures of the ligand-binding domains of the androgen receptor and its T877A mutant complexed with the natural agonist dihydrotestosterone. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(9):4904–9.
- 15. He B, Gampe RT, Kole AJ, et al. Structural basis for androgen receptor interdomain and coactivator interactions suggests a transition in nuclear receptor activation function dominance. Mol Cell 2004;16(3):425–38.
- 16. van Royen ME, Cunha SM, Brink MC, et al. Compartmentalization of androgen receptor protein-protein interactions in living cells. J Cell Biol 2007;177(1):63–72.
- 17. Shang Y, Myers M, Brown M. Formation of the androgen receptor transcription complex. Mol Cell 2002;9(3):601–10.
- 18. Stelloo S, Nevedomskaya E, van der Poel HG, et al. Androgen receptor profiling predicts prostate cancer outcome. EMBO Mol Med 2015;7(11):1450–64.
- 19. Zhu M-L, Partin JV, Bruckheimer EM, Strup SE, Kyprianou N. TGF-beta signaling and androgen receptor status determine apoptotic cross-talk in human prostate cancer cells. The Prostate 2008;68(3):287–95.
- 20. Ding Z, Wu C-J, Chu GC, et al. SMAD4-dependent barrier constrains prostate cancer growth and metastatic progression. Nature 2011;470(7333):269–73.
- 21. Antony L, van der Schoor F, Dalrymple SL, Isaacs JT. Androgen receptor (AR) suppresses normal human prostate epithelial cell proliferation via AR/β-catenin/TCF-4 complex inhibition of c-MYC transcription. The Prostate 2014;74(11):1118–31.
- 22. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. Nat Genet 2012;44(6):685–9.
- 23. Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. Cell 2013;153(3):666–77.
- 24. Cooper CS, Eeles R, Wedge DC, et al. Analysis of the genetic phylogeny of multifocal prostate cancer identifies multiple independent clonal expansions in neoplastic and morphologically normal prostate tissue. Nat Genet 2015;47(4):367–72.
- 25. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science 2005;310(5748):644–8.
- 26. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. CA Cancer J Clin 1972;22(4):232–40.
- 27. Tolis G, Ackman D, Stellos A, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. Proc Natl Acad Sci U S A 1982;79(5):1658–62.

- 28. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2011;59(4):572–83.
- 29. Mohile SG, Mustian K, Bylow K, Hall W, Dale W. Management of complications of androgen deprivation therapy in the older man. Crit Rev Oncol Hematol 2009;70(3):235–55.
- 30. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. Cancer 2009;115(11):2388–99.
- 31. Grossmann M, Zajac JD. Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: how should the side effects be monitored and treated? Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74(3):289–93.
- 32. Ehdaie B, Atoria CL, Gupta A, et al. Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. Cancer 2012;118(13):3397–406.
- 33. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. CA Cancer J Clin 2002;52(3):154–79.
- 34. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005;294(2):238–44.
- 35. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2007;25(12):1596–605.
- 36. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292(7):821–7.
- 37. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009;360(24):2516–27.
- 38. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 2008;102(11):1531–8.
- 39. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet Lond Engl 2002;360(9327):103–6.
- 40. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet Lond Engl 2000;355(9214):1491–8.

- 41. Labrie C, Cusan L, Plante M, Lapointe S, Labrie F. Analysis of the androgenic activity of synthetic "progestins" currently used for the treatment of prostate cancer. J Steroid Biochem 1987;28(4):379–84.
- 42. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. Lancet Oncol 2009;10(10):981–91.
- 43. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. J Urol 2000;164(5):1579–82.
- 44. Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. Urology 1996;47(1A Suppl):38-43; discussion 48-53.
- 45. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomised comparison of "Casodex" (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol 1998;33(5):447–56.
- 46. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989;321(7):419–24.
- 47. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339(15):1036–42.
- 48. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, Debruyne FM. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. J Urol 1997;158(1):160–3.
- 49. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2013;24(5):1141–62.
- 50. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al. Prostate cancer, version 2.2014. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN 2014;12(5):686–718.
- 51. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2005;23(28):7005–12.
- 52. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 2010;11(11):1066–73.
- 53. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1285–90.

- 54. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2008;26(15):2497–504.
- 55. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet Lond Engl 2009;373(9660):301–8.
- 56. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2015;33(19):2143–50.
- 57. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16(7):787–94.
- 58. Ross AE, Yousefi K, Davicioni E, et al. Utility of Risk Models in Decision Making After Radical Prostatectomy: Lessons from a Natural History Cohort of Intermediate- and High-Risk Men. Eur Urol 2016;69(3):496–504.
- 59. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. J Urol 2011;185(3):869–75.
- 60. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN 2016;14(5):509–19.
- 61. Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. PloS One 2013;8(6):e66855.
- 62. Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. J Urol 2013;190(6):2047–53.
- 63. Den RB, Feng FY, Showalter TN, et al. Genomic prostate cancer classifier predicts biochemical failure and metastases in patients after postoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89(5):1038–46.
- 64. Klein EA, Yousefi K, Haddad Z, et al. A genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. Eur Urol 2015;67(4):778–86.
- 65. Ross AE, Johnson MH, Yousefi K, et al. Tissue-based Genomics Augments Post-prostatectomy Risk Stratification in a Natural History Cohort of Intermediate- and High-Risk Men. Eur Urol 2016;69(1):157–65.

- 66. Spratt DE, Yousefi K, Deheshi S, et al. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017;35(18):1991–8.
- 67. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281(17):1591–7.
- 68. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Natl Cancer Inst 2003;95(18):1376–83.
- 69. Ward JF, Blute ML, Slezak J, Bergstralh EJ, Zincke H. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. J Urol 2003;170(5):1872–6.
- 70. Okotie OT, Aronson WJ, Wieder JA, et al. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2260–4.
- 71. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005;294(4):433–9.
- 72. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. J Urol 2009;182(6):2708–14.
- 73. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17(6):747–56.
- 74. NRG Oncology/RTOG 9601, a phase III trial in prostate cancer patients: Anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after salvage radiation therapy (RT) following radical prostatectomy (RP) and an elevated PSA.: Journal of Clinical Oncology: Vol 34, No 2_suppl [Internet]. [cited 2017 Aug 2];Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.2 suppl.3
- 75. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. Cancer Res 1990;50(8):2275–82.
- 76. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. Cancer 1993;71(9):2782–90.

- 77. Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N, et al. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model. J Steroid Biochem Mol Biol 1996;58(2):139–46.
- 78. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med 2012;367(10):895–903.
- 79. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1502–12.
- 80. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1513–20.
- 81. Oades GM, Coxon J, Colston KW. The potential role of bisphosphonates in prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002;5(4):264–72.
- 82. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94(19):1458–68.
- 83. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). J Natl Cancer Inst 2003;95(17):1300–11.
- 84. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Urol 2002;168(6):2439–43.
- 85. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1999;17(8):2506–13.
- 86. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2003;21(17):3335–42.
- 87. Bono JS de, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2011;364(21):1995.
- 88. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013;368(2):138–48.
- 89. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367(13):1187–97.
- 90. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371(5):424–33.

- 91. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet Lond Engl 2011;377(9768):813–22.
- 92. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363(5):411–22.
- 93. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet Lond Engl 2010;376(9747):1147–54.
- 94. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369(3):213–23.
- 95. Small EJ, Ryan CJ. The case for secondary hormonal therapies in the chemotherapy age. J Urol 2006;176(6 Pt 2):S66-71.
- 96. Robinson D, Van Allen EM, Wu Y-M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell 2015;161(5):1215–28.
- 97. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med 2004;10(1):33–9.
- 98. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. PubMed NCBI [Internet]. [cited 2017 Jul 28];Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.frodon.univ-paris5.fr/pubmed/7795646
- 99. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2005;23(32):8253–61.
- 100. Taplin M-E, Balk SP. Androgen receptor: a key molecule in the progression of prostate cancer to hormone independence. J Cell Biochem 2004;91(3):483–90.
- 101. Grasso CS, Wu Y-M, Robinson DR, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. Nature 2012;487(7406):239–43.
- 102. Network TCGAR. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. Cell 2015;163(4):1011.
- 103. Ho Y, Dehm SM. Androgen Receptor Rearrangement and Splicing Variants in Resistance to Endocrine Therapies in Prostate Cancer. Endocrinology 2017;158(6):1533–42.
- 104. Kelly WK, Slovin S, Scher HI. Steroid hormone withdrawal syndromes. Pathophysiology and clinical significance. Urol Clin North Am 1997;24(2):421–31.
- 105. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. Cancer Res 2001;61(9):3550–5.

- 106. Palmberg C, Koivisto P, Kakkola L, Tammela TL, Kallioniemi OP, Visakorpi T. Androgen receptor gene amplification at primary progression predicts response to combined androgen blockade as second line therapy for advanced prostate cancer. J Urol 2000;164(6):1992–5.
- 107. Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG, et al. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. Biochem Biophys Res Commun 1990;173(2):534–40.
- 108. Taplin M-E, Rajeshkumar B, Halabi S, et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2003;21(14):2673–8.
- 109. Berrevoets CA, Doesburg P, Steketee K, Trapman J, Brinkmann AO. Functional interactions of the AF-2 activation domain core region of the human androgen receptor with the amino-terminal domain and with the transcriptional coactivator TIF2 (transcriptional intermediary factor2). Mol Endocrinol Baltim Md 1998;12(8):1172–83.
- 110. Tilley WD, Buchanan G, Hickey TE, Bentel JM. Mutations in the androgen receptor gene are associated with progression of human prostate cancer to androgen independence. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 1996;2(2):277–85.
- 111. Edwards J, Bartlett JMS. The androgen receptor and signal-transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer. Part 2: Androgen-receptor cofactors and bypass pathways. BJU Int 2005;95(9):1327–35.
- 112. Vanaja DK, Mitchell SH, Toft DO, Young CYF. Effect of geldanamycin on androgen receptor function and stability. Cell Stress Chaperones 2002;7(1):55–64.
- 113. Zoubeidi A, Zardan A, Beraldi E, et al. Cooperative interactions between androgen receptor (AR) and heat-shock protein 27 facilitate AR transcriptional activity. Cancer Res 2007;67(21):10455–65.
- 114. Paul C, Manero F, Gonin S, Kretz-Remy C, Virot S, Arrigo A-P. Hsp27 as a negative regulator of cytochrome C release. Mol Cell Biol 2002;22(3):816–34.
- 115. Concannon CG, Orrenius S, Samali A. Hsp27 inhibits cytochrome c-mediated caspase activation by sequestering both pro-caspase-3 and cytochrome c. Gene Expr 2001;9(4–5):195–201.
- 116. Parcellier A, Schmitt E, Gurbuxani S, et al. HSP27 is a ubiquitin-binding protein involved in I-kappaBalpha proteasomal degradation. Mol Cell Biol 2003;23(16):5790–802.
- 117. Chauhan D, Li G, Podar K, et al. The bortezomib/proteasome inhibitor PS-341 and triterpenoid CDDO-Im induce synergistic anti-multiple myeloma (MM) activity and overcome bortezomib resistance. Blood 2004;103(8):3158–66.

- 118. Rane MJ, Pan Y, Singh S, et al. Heat shock protein 27 controls apoptosis by regulating Akt activation. J Biol Chem 2003;278(30):27828–35.
- 119. Rane MJ, Coxon PY, Powell DW, et al. p38 Kinase-dependent MAPKAPK-2 activation functions as 3-phosphoinositide-dependent kinase-2 for Akt in human neutrophils. J Biol Chem 2001;276(5):3517–23.
- 120. Rocchi P, So A, Kojima S, et al. Heat shock protein 27 increases after androgen ablation and plays a cytoprotective role in hormone-refractory prostate cancer. Cancer Res 2004;64(18):6595–602.
- 121. Rocchi P, Beraldi E, Ettinger S, et al. Increased Hsp27 after androgen ablation facilitates androgen-independent progression in prostate cancer via signal transducers and activators of transcription 3-mediated suppression of apoptosis. Cancer Res 2005;65(23):11083–93.
- 122. Cornford PA, Dodson AR, Parsons KF, et al. Heat shock protein expression independently predicts clinical outcome in prostate cancer. Cancer Res 2000;60(24):7099–105.
- 123. Whelan RD, Hill BT. Differential expression of steroid receptors, hsp27, and pS2 in a series of drug resistant human breast tumor cell lines derived following exposure to antitumor drugs or to fractionated X-irradiation. Breast Cancer Res Treat 1993;26(1):23–39.
- 124. Richards EH, Hickey E, Weber L, Master JR. Effect of overexpression of the small heat shock protein HSP27 on the heat and drug sensitivities of human testis tumor cells. Cancer Res 1996;56(10):2446–51.
- 125. Yamamoto T, Horikoshi M. Novel substrate specificity of the histone acetyltransferase activity of HIV-1-Tat interactive protein Tip60. J Biol Chem 1997;272(49):30595–8.
- 126. Ikura T, Ogryzko VV, Grigoriev M, et al. Involvement of the TIP60 histone acetylase complex in DNA repair and apoptosis. Cell 2000;102(4):463–73.
- 127. Brady ME, Ozanne DM, Gaughan L, et al. Tip60 is a nuclear hormone receptor coactivator. J Biol Chem 1999;274(25):17599–604.
- 128. Halkidou K, Gnanapragasam VJ, Mehta PB, et al. Expression of Tip60, an androgen receptor coactivator, and its role in prostate cancer development. Oncogene 2003;22(16):2466–77.
- 129. Shiota M, Yokomizo A, Masubuchi D, et al. Tip60 promotes prostate cancer cell proliferation by translocation of androgen receptor into the nucleus. The Prostate 2010;70(5):540–54.
- 130. Baron S, Manin M, Beaudoin C, et al. Androgen receptor mediates non-genomic activation of phosphatidylinositol 3-OH kinase in androgen-sensitive epithelial cells. J Biol Chem 2004;279(15):14579–86.

- 131. Sun M, Yang L, Feldman RI, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway by androgen through interaction of p85alpha, androgen receptor, and Src. J Biol Chem 2003;278(44):42992–3000.
- 132. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. Am J Pathol 2004;164(1):217–27.
- 133. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res 2008;68(11):4447–54.
- 134. Gregory CW, Johnson RT, Mohler JL, French FS, Wilson EM. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. Cancer Res 2001;61(7):2892–8.
- 135. Koh E, Noda T, Kanaya J, Namiki M. Differential expression of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozyme genes in prostate cancer and noncancer tissues. The Prostate 2002;53(2):154–9.
- 136. Fung K-M, Samara ENS, Wong C, et al. Increased expression of type 2 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase/type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) and its relationship with androgen receptor in prostate carcinoma. Endocr Relat Cancer 2006;13(1):169–80.
- 137. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. Cancer Res 2006;66(5):2815–25.
- 138. Ji Q, Chang L, Stanczyk FZ, Ookhtens M, Sherrod A, Stolz A. Impaired dihydrotestosterone catabolism in human prostate cancer: critical role of AKR1C2 as a pre-receptor regulator of androgen receptor signaling. Cancer Res 2007;67(3):1361–9.
- 139. Klein H, Bressel M, Kastendieck H, Voigt KD. Androgens, adrenal androgen precursors, and their metabolism in untreated primary tumors and lymph node metastases of human prostatic cancer. Am J Clin Oncol 1988;11 Suppl 2:S30-36.
- 140. Titus MA, Gregory CW, Ford OH, Schell MJ, Maygarden SJ, Mohler JL. Steroid 5alphareductase isozymes I and II in recurrent prostate cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2005;11(12):4365–71.
- 141. Luo J, Dunn TA, Ewing CM, Walsh PC, Isaacs WB. Decreased gene expression of steroid 5 alpha-reductase 2 in human prostate cancer: implications for finasteride therapy of prostate carcinoma. The Prostate 2003;57(2):134–9.
- 142. Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, et al. Levels of 5alpha-reductase type 1 and type 2 are increased in localized high grade compared to low grade prostate cancer. J Urol 2008;179(1):147–51.

- 143. Chang K-H, Li R, Kuri B, et al. A gain-of-function mutation in DHT synthesis in castration-resistant prostate cancer. Cell 2013;154(5):1074–84.
- 144. Simard J, Ricketts M-L, Gingras S, Soucy P, Feltus FA, Melner MH. Molecular biology of the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family. Endocr Rev 2005;26(4):525–82.
- 145. Auchus RJ. The backdoor pathway to dihydrotestosterone. Trends Endocrinol Metab TEM 2004;15(9):432–8.
- 146. Mostaghel EA, Montgomery B, Nelson PS. Castration-resistant prostate cancer: targeting androgen metabolic pathways in recurrent disease. Urol Oncol 2009;27(3):251–7.
- 147. Nishiyama T, Hashimoto Y, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2004;10(21):7121–6.
- 148. Attard G, Reid AHM, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2008;26(28):4563–71.
- 149. Li Z, Bishop A, Alyamani M, et al. Conversion of abiraterone to D4A drives antitumor activity in prostate cancer. Nature 2015;523(7560):347.
- 150. Attard G, Yap TA, Reid AH, et al. Phase I study of continuous oral dosing of an irreversible CYP17 inhibitor, abiraterone (A), in castration refractory prostate cancer (CRPC) patients (p) incorporating the evaluation of androgens and steroid metabolites in plasma and tumor. J Clin Oncol 2007;25(90180):5063–5063.
- 151. Attard G, Reid AHM, Auchus RJ, et al. Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(2):507–16.
- 152. Attard G, Reid AHM, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2009;27(23):3742–8.
- 153. Richards J, Lim AC, Hay CW, et al. Interactions of abiraterone, eplerenone and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. Cancer Res 2012;72(9):2176.
- 154. Fizazi K, Jones R, Oudard S, et al. Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK-700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Progressed During or After Docetaxel-Based Therapy: ELM-PC 5. J Clin Oncol 2015;33(7):723.

- 155. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science 2009;324(5928):787–90.
- 156. Hodgson MC, Astapova I, Cheng S, et al. The androgen receptor recruits nuclear receptor CoRepressor (N-CoR) in the presence of mifepristone via its N and C termini revealing a novel molecular mechanism for androgen receptor antagonists. J Biol Chem 2005;280(8):6511–9.
- 157. Baek SH, Ohgi KA, Nelson CA, et al. Ligand-specific allosteric regulation of coactivator functions of androgen receptor in prostate cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103(9):3100–5.
- 158. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. Cancer 2007;110(3):556–63.
- 159. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1996;14(6):1756–64.
- 160. Aller AW, Kraus LA, Bissery MC, others. In vitro activity of TXD258 in chemotherapeutic resistant tumor cell lines. In: Proc Am Assoc Cancer Res. 2000. p. 303.
- 161. Bissery MC, Bouchard H, Riou JF, et al. Preclinical evaluation of TXD258, a new taxoid. In: Proc Am Assoc Cancer Res. 2000. p. 214.
- 162. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2009;15(2):723–30.
- 163. Pivot X, Koralewski P, Hidalgo JL, et al. A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2008;19(9):1547–52.
- 164. Schulman KL, Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. Cancer 2007;109(11):2334–42.
- 165. Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases. J Urol 2008;180(3):1154–60.
- 166. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. J Natl Cancer Inst 2005;97(1):59–69.

- 167. Demers LM. Bone markers in the management of patients with skeletal metastases. Cancer 2003;97(3 Suppl):874–9.
- 168. Percival RC, Urwin GH, Harris S, et al. Biochemical and histological evidence that carcinoma of the prostate is associated with increased bone resorption. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 1987;13(1):41–9.
- 169. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 2004;350(16):1655–64.
- 170. Fizazi K, Yang J, Peleg S, et al. Prostate cancer cells-osteoblast interaction shifts expression of growth/survival-related genes in prostate cancer and reduces expression of osteoprotegerin in osteoblasts. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2003;9(7):2587–97.
- 171. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2009;27(10):1564–71.
- 172. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. Cancer Res 2008;68(15):6407–15.
- 173. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2008;26(7):1148–59.
- 174. Fizazi K, Scher HI, Molina A, 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;13(10):983–92.
- 175. Engel-Nitz NM, Alemayehu B, Parry D, Nathan F. Differences in treatment patterns among patients with castration-resistant prostate cancer treated by oncologists versus urologists in a US managed care population. Cancer Manag Res 2011;3:233–45.
- 176. Harris V, Lloyd K, Forsey S, Rogers P, Roche M, Parker C. A population-based study of prostate cancer chemotherapy. Clin Oncol R Coll Radiol G B 2011;23(10):706–8.
- 177. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1997;15(1):382–8.
- 178. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16(2):152–60.

- 179. Meeting Library | A phase IV, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of continued enzalutamide (ENZA) post prostate-specific antigen (PSA) progression in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). [Internet]. [cited 2017 Aug 17];Available from: http://meetinglibrary.asco.org/record/144562/abstract
- 180. Meeting Library | A randomized phase II cross-over study of abiraterone + prednisone (ABI) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic, castration-resistant prostate cancer (mCRPC). [Internet]. [cited 2017 Aug 17];Available from: http://meetinglibrary.asco.org/record/144560/abstract
- 181. Meeting Library | Efficacy of cabazitaxel (CABA) rechallenge in heavily-treated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). [Internet]. [cited 2017 Aug 17];Available from: http://meetinglibrary.asco.org/record/146073/abstract
- 182. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015;373(8):737–46.
- 183. Meeting Library | Real-world outcomes in second-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): The Prostate Cancer Registry. [Internet]. [cited 2017 Aug 17];Available from: http://meetinglibrary.asco.org/record/146116/abstract
- 184. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017;JCO2016721068.
- 185. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet Lond Engl 2016;387(10024):1163–77.
- 186. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17(2):243–56.
- 187. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017;377(4):352–60.
- 188. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer Oxf Engl 1990 2009;45(2):228–47.
- 189. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205–16.

- 190. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–55.
- 191. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2011;17(14):4854–61.
- 192. Fizazi K, Jenkins C, Tannock IF. Should docetaxel be standard of care for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer? Pro and contra. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2015;26(8):1660–7.
- 193. Poon DMC, Chan K, Lee SH, et al. Abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer the unanticipated real-world clinical experience. BMC Urol 2016;16:12.
- 194. Svensson J, Andersson E, Persson U, Edekling T, Ovanfors A, Ahlgren G. Value of treatment in clinical trials versus the real world: the case of abiraterone acetate (Zytiga) for postchemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer patients in Sweden. Scand J Urol 2016;50(4):286–91.

Annexes

	Performance status
0	Actif, capable d'effectuer tous les efforts sans restriction
1	Limité dans les activités physiquement fatigantes, mais actif et capable de réaliser tout travail d'une activité sédentaire, comme les travaux ménagers ou une activité sociale
2	Actif et capable de s'occuper de lui-même, mais incapable de réaliser tout travail. Debout plus de 50% du temps d'éveil
3	Capable uniquement de réaliser certains taches personnelles, confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps d'éveil
4	Complètement handicapé. Ne peut s'occuper de lui-même. Confiné au lit ou sur une chaise
5	Décédé

Annexe 1 D'après Oken et al. 190 Score de performance selon l'ECOG

Annexe 2 (pages suivantes) CTCAE v4.03

Vascular disorders						
			Grade			
Adverse Event	1	2	3	4	5	
Capillary leak syndrome	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
	zed by leakage of intravascular flui syndromes, low-flow states, ische			-		
Flushing	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Symptomatic, associated with hypotension and/or tachycardia; limiting self care ADL		-	
Definition: A disorder characteri	zed by episodic reddening of the fa	De.				
fematoma	Mild symptoms; intervention not indicated	aspiration indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
	zed by a localized collection of bloc			e wall of a blood vessel.		
fot flashes	Mild symptoms; intervention not indicated	instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-		
Sefinition: A disorder characteri	zed by an uncomfortable and temp	orary sensation of intense body we	imith, flushing, sometimes accom	panied by sweating upon cooling.		
rlypertension	Prehypertension (systolic BP 120 - 139 mm Hg or disstolic BP 80 - 89 mm Hg)	Stage 1 hypertension (systolic 8P 140 - 159 mm Hg or diastolic 8P 90 - 99 mm Hg); medical intervention indicated; necurrent or persistent (>=24 hrs); symptomatic increase by >20 mm Hg (diastolic) or to >14090 mm Hg if previously WNL; monotherapy indicated Pediatric recurrent or persistent	Stage 2 hypertension (systolic BP >= 180 mm Hg or disatolic BP >= 100 mm Hg); medical intervention indicated; more than one drug or more intensive therapy than previously used indicated Pediatric: Same as adult	Life-threatening consequences (e.g., matignant hypertension, transient or permanent, neurologic deficit, hypertensive crisis); urgent intervention indicated Pediatric: Same as adult	Death	
Definition: A disorder characteri. Hypotension	zed by a pathological increase in b Asymptomatic, intervention not indicated		on in the blood pressure exceedin Medical intervention or hospitalization indicated	g 140 over 90 mm Hg. Life-threatening and urgent intervention indicated	Death	
DoBolfon: A discontar observatori	zed by a blood pressure that is beli			E LOTTE I DOCUMENT	1	
ymph leakage	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
	zed by the loss of lymph fluid into t	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,				
ymphedema	Trace thickening or faint discoloration	Marked discoloration; leathery skin texture; papillary formation; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-		
Definition: A disorder characteri	zed by excessive fluid collection in	tissues that causes swelling.				
ymphocele	Asymptomatic; dinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	-	-	
Definition: A disorder characteri	zed by a cystic lesion containing ly	mph.				
² eripheral ischemia		Brief (<24 hrs) episode of ischemia managed non- surgically and without permanent deficit	Recurring or prolonged (>=24 nrs) and/or invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; evidence of end organ damage; urgent operative intervention indicated	Death	
	zed by impaired circulation to an ex					
Phlebitis Definition: A disorder characteri	- zed by inflammation of the wall of a	Present vein.	-	-	-	
		Present				

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Vasculor disorders 77

		Cardiac disorde	rs			
Grade						
Adverse Event	1	2	3	4	5	
Acute coronary syndrome	-	Symptomatic, progressive angina; cardiac enzymes normal; hemodynamically stable	Symptomatic, unstable angina and/or acute myocardial infarction, cardiac enzymes abnormal, hemodynamically stable	Symptomatic, unstable angina and/or acute myocardial infarction, cardiac enzymes abnormal, hemodynamically unstable	Death	
			lium secondary to coronary artery	disease. The clinical presentation	covers a	
spectrum of heart diseases from	unstable angina to myocardial info	arction.				
Aortic valve disease	Asymptomatic valvular thickening with or without mild valvular regurgitation or stenosis by imaging	Asymptomatic; moderate regurgitation or stenosis by imaging	Symptomatic; severe regurgitation or stenosis by imaging; symptoms controlled with medical intervention	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., valve replacement, valvuloplasty)	Death	
Definition: A disorder characteriza	ed by a defect in aortic valve func	tion or structure.				
Asystole	Periods of asystole; non-urgent medical management indicated	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
Definition: A disorder characteriza	ed by a dysmythmia without cardi	ac electrical activity. Typically, this	is accompanied by cessation of t	he pumping function of the heart.		
Atrial fibrillation	indicated	Non-urgent medical intervention indicated	controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker), or ablation	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated		
Definition: A disorder characterize originates above the ventricles.	ed by a dysrhythmia without disce	mible P waves and an irregular ve	ntricular response due to multiple	reentry circuits. The rhythm distur	bance	
Atrial flutter	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker), or abilation	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
Definition: A disorder characteriza	। ed by a dvarhythmia with organize	: d rhythmic atrial contractions with		: e. The rhythm disturbance original	es in the	
atria.	,					
Atrioventricular block complete	-	Non-urgent intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically, or controlled with device (e.g., pacemaker)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
Definition: A disorder characteriz	ed by a dysrhythmia with complete	a failure of atrial electrical impulse	conduction through the AV node t	to the ventricles.		
Atrioventricular block first degree	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent intervention indicated	-	-	-	
Definition: A disorder characteriz	ed by a dyerhythmia with a delay i	In the time required for the conduct	tion of an electrical impulse throug	h the atrioventricular (AV) node be	yand 0.5	
seconds; prolongation of the PR	interval greater than 200 milliseco	nds.				
Cardiac arrest	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
Definition: A disorder characteriz	ed by cessation of the pumping fu	nction of the heart.				
Chest pain - cardiac	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Pain at rest; limiting self care ADL	-		
Definition: A disorder characteriz	ed by substemal discomfort due to	insufficient myocardial oxygenati	on.			
Conduction disorder	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms	Severe symptoms; intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
Definition: A disorder characteriza	ed by pathological irregularities in	the cardiac conduction system.				
Constrictive pericarditis			Symptomatic heart failure or other cardiac symptoms, responsive to intervention	Refractory heart failure or other poorly controlled cardiac symptoms	Death	
Definition: A disorder characteriz	ed by a thickened and fibrotic peri	cardial sac; these fibrotic changes	impede normal myocardial function	on by restricting myocardial muscle	action.	
Heart failure	Asymptomatic with laboratory	Symptoms with mild to		Life-threatening consequences;	Death	
	(e.g., BNP [B-Natriuretic Peptide]) or cardiac imaging abnormalities	moderate activity or exertion	with minimal activity or exertion; intervention indicated	(e.g., continuous IV therapy or mechanical hemodynamic		
Definition: A discreter characterist	ed by the inability of the heart to o	umo blood at an adequate volume	to meet tissue metabolic recuiror	support) nents, or, the ability to do so only a	l atan el≃	
in the filling pressure.	ou of the manary or one meant to b	unip annu an an auequate volume	w men usane menaban require	and, w, we away to do so only a	an ese	

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Cardiac disorders 4

98

Grade						
Adverse Event	1	2	3	4	5	
Hypocalcemia	Corrected serum calcium of <lln -="" 2.0<br="" 8.0="" <lln="" dl;="" mg="">mmolt; lonized calcium <lln -<br="">1.0 mmoltL</lln></lln>	Corrected serum calcium of <8.0 - 7.0 mg/dL; <2.0 - 1.75 mmol/L; lonized calcium <1.0 - 0.9 mmol/L; symptomatic	Corrected serum calcium of <7.0 - 6.0 mg/dL; <1.75 - 1.5 mmol/L; lonted calcium <0.9 - 0.8 mmol/L; hospitalization indicated	Corrected serum calcium of <8.0 mg/dL; <1.5 mmol/L; lonized calcium <0.8 mmol/L; life-threatening consequences	Death	
Definition: A disorder characte	rized by laboratory test results that in	ndicate a low concentration of calc	ium (corrected for albumin) in the	blood.		
Hypoglycemia	<lln -="" 3.0<br="" 55="" <lln="" dl;="" mg="">mmol/L</lln>	<55 - 40 mg/dL; <3.0 - 2.2 mmol/L	<40 - 30 mg/dL; <2.2 - 1.7 mmol/L	<30 mg/dL; <1.7 mmol/L; life- threatening consequences; seizures	Death	
Definition: A disorder characte	rized by laboratory test results that in	ndicate a low concentration of gluc	cose in the blood.			
Hypokalemia	<lun -="" 3.0="" l<="" mmol="" td=""><td><lln -="" 3.0="" mmovl;<br="">symptomatic; intervention indicated</lln></td><td><3.0 - 2.5 mmol/L; hospitalization indicated</td><td><2.5 mmol/L; life-threstening consequences</td><td>Death</td></lun>	<lln -="" 3.0="" mmovl;<br="">symptomatic; intervention indicated</lln>	<3.0 - 2.5 mmol/L; hospitalization indicated	<2.5 mmol/L; life-threstening consequences	Death	
Definition: A disorder characte	rized by laboratory test results that in	dicate a low concentration of pota	assium in the blood.			
Hypomagnesemia	<lln -="" 0.5<br="" 1.2="" <lln="" dl;="" mg="">mmoVL</lln>	<1.2 - 0.9 mg/dL; <0.5 - 0.4 mmol/L	<0.9 - 0.7 mg/dL; <0.4 - 0.3 mmol/L	<0.7 mg/dL; <0.3 mmot/L; life- threatening consequences	Death	
Definition: A disorder characte	rized by laboratory test results that in	dicate a low concentration of mag	nesium in the blood.			
Hyponatremia	<lln -="" 130="" l<="" mmol="" td=""><td>-</td><td><130 - 120 mmol/L</td><td><120 mmol/L; life-threatening consequences</td><td>Death</td></lln>	-	<130 - 120 mmol/L	<120 mmol/L; life-threatening consequences	Death	
Definition: A disorder characte	rized by laboratory test results that in	dicate a low concentration of sod	ium in the blood.			
Hypophosphatemia	<lln 2.5="" <lln="0.8<br" =="" dl;="" mg="">mmol/L</lln>	<2.5 - 2.0 mg/dL; <0.8 - 0.6 mmol/L	<2.0 - 1.0 mg/dL; <0.6 - 0.3 mmol/L	<1.0 mg/dL; <0.3 mmol/L; life- threatening consequences	Death	
Definition: A disorder characte	rized by laboratory test results that in	idicate a low concentration of pho	sphates in the blood.			
Iron overload	-	Moderate symptoms; intervention not indicated	Severe symptoms; intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
Definition: A disorder characte	rized by accumulation of iron in the t	issues.				
Obesity	-	BMI 25 - 29.9 kg/m2	BMI 30 - 39.9 kg/m2	BMI >=40 kg/m2	-	
Definition: A disorder characte	rized by having a high amount of box	dy fat.				
Tumor lysis syndrome	-		Present	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
Definition: A disorder characte	rized by metabolic abnormalities that	result from a spontaneous or the	rapy-related cytolysis of tumor cell	s.		
Metabolism and nutrition disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age- appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life- threatening; hospitalization or prolongation of existing	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death	
			hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL			

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Metabolism and nutrition disorders 45

Investigations							
			Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5		
Activated partial thromboplastin ime prolonged	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.5 x ULN	>2.5 x ULN; hemorrhage	-	-		
	ry test result in which the partial th) may occur in a variety of disease			possible indicator of coagulopath	ry, a prolong		
Alanine aminotransferase ncreased	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-		
Definition: A finding based on lab	conatory test results that indicate a	n increase in the level of alanine a	minotransferase (ALT or SGPT) in	the blood specimen.			
Alkaline phosphatase increased	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	- 		
Definition: A finding based on lab	oratory test results that indicate a	n increase in the level of alkaline p	phosphatase in a blood specimen.	,	,		
Aspartate aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	- /-		
Definition: A finding based on lab	oratory test results that indicate a	n increase in the level of aspertate	aminotransferase (AST or SGOT) in a blood specimen.	. 7		
Blood antidiuretic hormone abnormal	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Hospitalization indicated	-	-		
Definition: A finding based on lab	conatory test results that indicate al	bnormal levels of antidiuretic horn	one in the blood specimen.		,		
Blood bilirubin increased	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	-		
Definition: A finding based on lab	poratory test results that indicate a	n abnormally high level of bilirubin	in the blood. Excess bilirubin is a	sociated with jaundice.			
Blood corticotrophin decreased	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Hospitalization indicated	-	-		
Definition: A finding based on lab	oratory test results that indicate a	n decrease in levels of corticotropi	hin in a blood specimen.				
blood gonadotrophin abnormal	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only;	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting	Severe symptoms; limiting self- care ADL	-	-		
	intervention not indicated	Instrumental ADL					
	coratory test results that indicate al		ormone in a blood specimen.				
Blood prolactin abnormal	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	*				
Definition: A finding based on lab	poratory test results that indicate al	bnormal levels of prolectin hormor	ne in a blood specimen.	'	'		
Carbon monoxide diffusing		6 - 8 units below LLN; for follow-					
capacity decreased	up, a decrease of 3 - 5 units (milmin/mm Hg) below the baseline value	up, an asymptomatic decrease of >5 - 8 units (ml/min/mm Hg) below the baseline value	units drop; >5 units drop along with the presence of pulmonary symptoms (e.g., >Grade 2 hypoxia or >Grade 2 or higher dyspnea)				
Definition: A finding based on lur	ng function test results that indicate	a decrease in the lung capacity	to absorb carbon monoxide.				
Cardiac troponin I increased	Levels above the upper limit of normal and below the level of myocardial infarction as defined		Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer	-			
	by the manufacturer						
Definition: A laboratory test resul	by the manufacturer t which indicates increased levels	 of cardiac troponin I in a biologica	 specimen.		1		
Definition: A laboratory test resul Cardiac troponin T increased	t which indicates increased levels Levels above the upper limit of normal and below the level of myocardial infarction as defined	of cardiac troponin I in a biologica	I specimen. Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer	-	-		
Cardiac troponin T increased	t which indicates increased levels Levels above the upper limit of normal and below the level of myocardial inferction as defined by the manufacturer		Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer	-	-		
Cardiac troponin T increased Definition: A laboratory test resul	t which indicates increased levels Levels above the upper limit of normal and below the level of myocardial infarction as defined by the manufacturer t which indicates increased levels	of cardiac troponin T in a biologica	Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer all specimen.	-	-		
Cardiac troponin T increased Definition: A laboratory test result CD4 lymphocytes decreased	t which indicates increased levels Levels above the upper limit of normal and below the level of myocardial inferction as defined by the manufacturer t which indicates increased levels <lln -="" 0.5="" 10e9="" 500="" <lln="" l<="" mm3;="" td="" x=""><td>of cardiac troponin T in a biologics <500 - 200/mm3; <0.5 - 0.2 x 10e9 /L</td><td>Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer all specimen. <200 - 50/mm3; <0.2 x 0.05 - 10e9 /L.</td><td><50/mm3; <0.05 x 10e9 /L.</td><td>-</td></lln>	of cardiac troponin T in a biologics <500 - 200/mm3; <0.5 - 0.2 x 10e9 /L	Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer all specimen. <200 - 50/mm3; <0.2 x 0.05 - 10e9 /L.	<50/mm3; <0.05 x 10e9 /L.	-		
Cardiac troponin T increased Definition: A laboratory test result CD4 lymphocytes decreased	t which indicates increased levels Levels above the upper limit of normal and below the level of myocardial inferction as defined by the manufacturer t which indicates increased levels <lln -="" 0.5="" 10e9="" 500="" <lln="" as<="" coratory="" indicate="" l="" mm3;="" results="" td="" test="" that="" x=""><td>of cardiac troponin T in a biologica <500 - 200/mm3; <0.5 - 0.2 x 10e9 /L n decrease in levels of CD4 lymph</td><td>Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer all specimen. <200 - 50/mm3; <0.2 x 0.05 - 10e9 /L. coytes in a blood specimen.</td><td><50/mm3; <0.05 x 10e9 /L.</td><td> -</td></lln>	of cardiac troponin T in a biologica <500 - 200/mm3; <0.5 - 0.2 x 10e9 /L n decrease in levels of CD4 lymph	Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer all specimen. <200 - 50/mm3; <0.2 x 0.05 - 10e9 /L. coytes in a blood specimen.	<50/mm3; <0.05 x 10e9 /L.	-		
Cardiac troponin T increased Definition: A laboratory test resul D4 lymphocytes decreased Definition: A finding based on lab Cholesterol high	t which indicates increased levels Levels above the upper limit of normal and below the level of myocardial infarction as defined by the manufacturer t which indicates increased levels <lln -="" 0.5="" 10e9="" 500="" <lln="" at="" coratory="" indicate="" l="" mm3;="" results="" test="" that="" x="">ULN - 300 mg/dL; >ULN - 7.75 mm6/L</lln>	of cardiac troponin T in a biologics <500 - 200/mm3; <0.5 - 0.2 x 10e9 /t. n decrease in levels of CD4 lymph >300 - 400 mg/dL; >7.75 - 10.34 mmoUL	Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer all specimen. <200 - 50/mm3; <0.2 x 0.05 - 10e9 /L. coyles in a blood specimen. >400 - 500 mg/cL; >10.34 - 12.92 mmol/L.	<50/mm3; <0.05 x 10e9 /L. >500 mg/dL; >12.92 mmol/L.	-		
Cardiac troponin T increased Definition: A laboratory test resul CD4 lymphocytes decreased Definition: A finding based on lab Cholesterol high	t which indicates increased levels Levels above the upper limit of normal and below the level of myocardial inferction as defined by the manufacturer t which indicates increased levels <lln -="" 0.5="" 10e9="" 500="" <lln="" as="" coratory="" indicate="" l="" mm3;="" results="" test="" that="" x="">ULN - 300 mg/dL; >ULN - 7.75</lln>	of cardiac troponin T in a biologics <500 - 200/mm3; <0.5 - 0.2 x 10e9 /t. n decrease in levels of CD4 lymph >300 - 400 mg/dL; >7.75 - 10.34 mmoUL	Levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer all specimen. <200 - 50/mm3; <0.2 x 0.05 - 10e9 /L. coyles in a blood specimen. >400 - 500 mg/cL; >10.34 - 12.92 mmol/L.				

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Investigations 41

Abiratérone et cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration : efficacité et tolérance en population non sélectionnée

<u>Contexte</u> L'acétate d'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, améliore la survie des patients avec un cancer de prostate métastatique hormono sensible et réfractaire à la castration (CPRC). Nous rapportons les données de tolérance et d'efficacité en routine clinique, chez des patients réfractaires à la castration chimio naïfs et pré traités par chimiothérapie.

<u>Méthodes</u> Analyse rétrospective des données de survie et de tolérance en population monocentrique non sélectionnée.

<u>Résultats</u> 93 patients étaient inclus dans l'étude. 64% (N=58) étaient prétraités par chimiothérapie. Après un suivi médian de 19.2 mois, les médianes de survie globale et sans progression radiologique atteignaient 18 mois (IC 95% 14.7-25.4) et 7.3 mois (IC 95% 5.7-10.3) respectivement. Les données de survie globale rapportées pour les patients chimio naïfs et pré traités étaient similaires aux données des études d'enregistrement. Les effets indésirables étaient similaires en fréquence et en intensité à ceux rapportés en population sélectionnée. Les médianes de survie sans progression d'évènement indésirable atteignaient 7.5 mois pour l'hypokaliémie et l'hypertension, et 5.3 mois pour la cytolyse hépatique. La médiane n'était pas atteinte pour l'insuffisance cardiaque.

<u>Conclusions</u> Les données de survie et de tolérance sous abiratérone initialement rapportées dans les essais cliniques se confirment dans les conditions réelles d'utilisation inhérentes à la routine clinique. La distribution dans le temps des toxicités impose une surveillance continue sous traitement.

Mots clés: cancer de la prostate, acétate d'abiratérone, survie, tolérance, population générale

Abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety in unselected patients

<u>Background</u> Abiraterone acetate, an androgen biosynthesis inhibitor, is now a standard of care for men with metastatic, castration-sensitive and castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Data exploring real-world toxicity and outcomes are lacking.

Methods Retrospective study on unselected patients with mCRPC under therapy with abiraterone.

Results 93 patients were included in the study. Among them 58 (64%) had previously been treated with chemotherapy. Over a median follow up period of 19.2 months, median overall and radiographic progression-free survival (PFS) were 18 months (95% confidence interval [CI], 14.7 to 25.4) and 7.3 months (95% CI, 5.7 to 10.3) respectively. Safety and overall survival assessments in patients with and without prior chemotherapy were similar to that previously reported in phase3 randomized trials. PFS was also analyzed for adverse events of special interest. Median PFS were 7.5 months for hypokaliemia and hypertension, and 5.3 months for liver-function test abnormalities (not reached for cardiac disorder).

<u>Conclusion</u> Our findings provide further evidence for the survival benefits of abiraterone with a low frequency of additional adverse events among unselected patients. Adverse events may be prevented through long-term clinical and biological monitoring.

Keywords: prostate cancer, abiraterone acetate, survival, adverse events, real-world practice