

COMMENT J'EXPLORE ...

Actualités thérapeutiques dans le traitement médical du cancer de la prostate résistant à la castration

B. SAUTOIS (1), CH. GENNIGENS (2)

Résumé : Le traitement du cancer prostatique résistant à la castration fait appel à la chimiothérapie par docétaxel pour les personnes dont la maladie est symptomatique et dont l'état général le permet. La progression tumorale survient inévitablement après cette première ligne de chimiothérapie et il peut être approprié d'envisager une seconde ligne de traitement. Aucune alternative crédible n'était approuvée jusqu'il y a peu et la mitoxantrone était souvent employée. Trois nouveaux traitements ont vu leur efficacité démontrée dans des études cliniques multicentriques randomisées publiées depuis 2010. Le cabazitaxel, l'abiraterone et l'enzalutamide permettent de prolonger la survie globale des patients porteurs d'un cancer prostatique, métastatique, résistant à la castration et en progression après une chimiothérapie par docétaxel. Ces résultats encore modestes mais cliniquement significatifs ont conduit au remboursement par la Belgique en 2012 du Jevtana® (cabazitaxel) et du Zytiga® (abiraterone).

MOTS-CLÉS : Cancer prostatique résistant à la castration - Cabazitaxel - Abiraterone - Enzalutamide

NEW TREATMENTS FOR CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER
SUMMARY : Docetaxel chemotherapy is a standard treatment for fit men with symptomatic castration-resistant prostate cancer. Unfortunately docetaxel resistant disease will systematically develop and second-line treatment may be appropriate. Until recently no standard treatment was approved in this setting and mitoxantrone was commonly used. Three new drugs have shown benefit in randomised phase 3 multicenter clinical trials published since 2010. Cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide were shown to prolong overall survival of men with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with chemotherapy. Although still modest these results were deemed clinically significant and led to the reimbursement of Jevtana® (cabazitaxel) and Zytiga® (abiraterone) in Belgium in 2012.

KEYWORDS : Castration-resistant prostate cancer - Cabazitaxel - Abiraterone - Enzalutamide

INTRODUCTION

L'année 2012 a vu survenir une petite révolution dans le traitement du cancer de la prostate. Outre les approches chirurgicales et radiothérapeutiques appliquées dans le traitement des maladies localisées, l'hormonothérapie est utilisée de longue date dans le traitement des maladies avancées ou métastatiques. La chimiothérapie, exceptionnellement employée jusqu'à il y a une dizaine d'années, est maintenant d'usage fréquent chez les patients en bon état général présentant une maladie résistante à l'hormonothérapie. Dans ce contexte, le docétaxel constitue le traitement de référence des cancers de la prostate que l'on dit maintenant *résistants à la castration* et non plus *hormono-résistants*. On verra plus loin les raisons de ce changement d'appellation. L'étude TAX327, publiée en 2004, a montré une amélioration de la survie médiane d'environ 3 mois lorsque le docétaxel est administré comparativement à la mitoxantrone (1) qui tenait lieu de traitement de référence historique sur base d'une amélio-

ration de la qualité de vie sans impact sur la survie cependant (2).

Si le traitement chimiothérapeutique de première ligne est clairement défini pour les patients dont l'état général permet de l'envisager, il est malheureusement constant qu'une progression tumorale survienne tôt ou tard et qu'il faut alors proposer, lorsque c'est possible, un traitement de deuxième ligne. Jusqu'il y a peu, aucun standard thérapeutique n'était défini dans ce cadre. Trois molécules peuvent désormais prétendre à cette appellation dont deux sont remboursées en Belgique dans ce contexte.

LE CABAZITAXEL (JEVTANA®)

Le cabazitaxel est un agent chimiothérapeutique de la famille des taxanes se liant à la tubuline et dont l'efficacité a été démontrée à la fois dans des modèles cellulaires résistant au paclitaxel et au docétaxel, mais également lors d'études de phases I et II chez des patients souffrant de cancer prostatique réfractaire au docétaxel. Une large étude randomisée multicentrique de phase III a évalué, chez 755 patients en bon état général, l'impact sur la survie du traitement par cabazitaxel comparativement au traitement par mitoxantrone (3). Tous les patients étaient porteurs d'un cancer prostatique résistant à la castration, en dissémination métastatique, progressif après une chimiothérapie antérieure par

(1) Professeur de Clinique, (2) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

docétaxel. L'objectif principal de l'étude a été atteint en démontrant une prolongation de la survie pour les patients traités par cabazitaxel (15,1 vs 12,7 mois) avec, parallèlement, une amélioration de la survie sans progression et une diminution du PSA dans 40% des cas et ce, au prix d'une toxicité acceptable chez les patients en bon état général. Les effets secondaires sévères (grades 3 et 4) les plus fréquents ont été la neutropénie fébrile, la diarrhée et la fatigue.

Cette chimiothérapie est administrée par voie intraveineuse à la dose de 25 mg/m² toutes les trois semaines en hôpital de jour après administration d'une prémédication contenant un corticoïde et des anti-histaminiques H1 et H2. En général, un maximum de 10 cycles sont administrés en fonction de la tolérance et de la réponse anti-tumorale.

Le Jevtana® est remboursé en Belgique depuis le 1^{er} mai 2012 chez les patients en bon état général présentant un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant progressif pendant ou dans les 5 mois qui suivent une chimiothérapie par docétaxel et moyennant la recommandation de la concertation oncologique multidisciplinaire.

L'ACÉTATE D'ABIRATÉRONE (ZYTIGA®)

La démonstration de la persistance du rôle des androgènes dans la croissance tumorale des cancers prostatiques résistant à la castration a conduit à l'étude de l'influence des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes dans ce contexte.

L'acétate d'abiratéronne, une pro-drogue de l'abiratéronne, est un inhibiteur sélectif de la biosynthèse des androgènes. Son action est médiée par le blocage du cytochrome P450 c17 (CYP17) conduisant au blocage de la synthèse des androgènes par les surrénales, les testicules, mais également au sein du tissu tumoral prostatique.

1.195 patients porteurs d'un cancer prostatique résistant à la castration et préalablement traités par docétaxel ont été randomisés selon un ratio 2 pour 1 pour recevoir l'abiratéronne ou un placebo (4). Une amélioration de la survie globale a été démontrée chez les patients traités par abiratéronne avec une survie médiane de 15,8 mois contre 11,2 mois dans le groupe placebo. Une diminution des valeurs de PSA a été observée chez 29% des patients traités par abiratéronne vs 6% dans le groupe placebo. La principale toxicité a été la survenue d'épisodes

d'hypokaliémie chez les premiers patients, mais cet effet secondaire a été surmonté par l'administration prophylactique de prednisone 2 x 5 mg par jour pour éviter la survenue d'un hyperaldostéronisme. Les principaux effets secondaires spécifiques observés ont été la rétention hydrique, l'hypokaliémie, les dysfonctionnements cardiaques ou l'altération des tests hépatiques, le plus souvent de faible gravité (grade 1 ou 2).

Le Zytiga® est remboursé en Belgique depuis le 1^{er} août 2012 et est administré par voie orale à raison de 4 comprimés de 250 mg en une prise unique quotidienne en dehors des repas, parallèlement à la prise quotidienne de 2 x 5 mg de prednisone ou 2 x 4 mg de méthylprednisolone (Medrol®). Son remboursement est également conditionné à la recommandation de la concertation oncologique multidisciplinaire qui vérifiera les critères de remboursement qui sont très proches de ceux du cabazitaxel évoqués ci-dessus.

L'ENZALUTAMIDE (MDV3100)

Enzalutamide est un nouvel inhibiteur du récepteur de l'androgène qui se démarque des agents existants par sa plus grande affinité pour le récepteur et sa capacité à inhiber : 1° la translocation nucléaire du récepteur aux androgènes, 2° sa liaison à l'ADN et 3° sa capacité à recruter les co-activateurs. Il n'a, par ailleurs, aucun effet agoniste connu. L'étude AFFIRM, publiée dans le New England Journal of Medicine en 2012, est une étude randomisée de phase III, en double aveugle contre placebo, qui a recruté 1.199 hommes traités pour cancer prostatique résistant à la castration et préalablement traités par docétaxel en première ligne (5). Un bénéfice sur la survie globale a également été observé avec une médiane de 18,4 mois dans le groupe enzalutamide vs 13,6 mois dans le groupe placebo. Les effets secondaires principaux ont été la fatigue, la diarrhée, les bouffées de chaleur et de rares cas d'épilepsie le plus souvent chez des patients présentant d'autres facteurs de risque. L'enzalutamide est administré oralement à la dose de 160 mg/j à raison d'une prise unique de 4 comprimés, mais n'est pas encore remboursé en Belgique. Il est commercialisé aux USA sous le nom de Xtandi®.

D'autres médicaments ont également fait preuve de leur intérêt dans le traitement du cancer de la prostate avancé tels que le sipuleucel-T (Provenge®), une immunothérapie cellulaire active, indisponible en Europe, et administrée le plus souvent avant la chimiothérapie de pre-

mière ligne chez des patients en bon état général n'ayant pas de maladie métastatique extensive (6). Le chlorure de radium 223 (Alpharadin®), un émetteur de particules alpha, a également montré son intérêt en améliorant la survie de patients préalablement traités par docétaxel ou inaptes pour ce traitement (7). Il ne fait pas encore l'objet d'un remboursement en Belgique mais est accessible à titre humanitaire.

Enfin, il faut également citer les médicaments qui, sans améliorer la survie globale, ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients présentant des métastases osseuses tels que l'acide zolédronique (Zometa®) et, plus récemment, le dénosumab (Xgeva®) qui permet de retarder encore davantage la survenue d'évènements osseux telles des fractures pathologiques chez les patients métastatiques (8).

C'est avec grand intérêt que nous découvrons ces drogues issues de classes thérapeutiques variées : chimiothérapie, hormonothérapie, vaccination, anticorps monoclonaux, qui apportent un souffle nouveau sur une pathologie tumorale fréquente, mais un peu délaissée. Si la façon d'utiliser le plus efficacement ces nouveaux médicaments reste essentiellement à définir, en particulier selon quelle séquence administrer le cabazitaxel, l'abiratérone et, peut-être bientôt, l'enzalutamide, leur disponibilité permet de repousser les limites de nos possibilités thérapeutiques. Sachant le prix élevé de ces nouvelles molécules, pourrions-nous les employer séquentiellement ou faudra-t-il faire des choix et, le cas échéant, sur quels critères ? En dépit de ces progrès, un long chemin reste à parcourir avant d'espérer guérir, voire simplement contrôler durablement cette affection et la participation aux essais cliniques est recommandée chaque fois qu'elle est possible.

CONCLUSION

2012 a donc été une année prolifique pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et progressif après docétaxel. Trois nouveaux médicaments ont prouvé leur efficacité dans ce contexte. La démonstration du bénéfice de deux hormonothérapies a conduit à l'abandon du vocable de cancer prostatique hormono-résistant au profit de celui de résistant à la castration afin d'illustrer le rôle persistant du récepteur aux androgènes, même dans les maladies très avancées.

Deux de ces trois nouveaux médicaments sont remboursés en Belgique depuis 2012 et il faut s'attendre à l'arrivée prochaine d'autres nouveaux agents. Il est également probable que l'ordre dans lequel ces traitements sont employés actuellement sera modifié.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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**, 1502-1512.
2. 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*, 1996, **14**, 1756-1764.
3. 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*, 2010, **376**, 1147-1154.
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al.— Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011, **364**, 1995-2005.
5. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.— Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012, **367**, 1187-1197.
6. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al.— Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 411-422.
7. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al.— Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer (CRPC) : a phase III randomized trial (ALSYMPCA). [abstract]. *Eur J Cancer*, 2011, **47**, (Abstr 1 LBA).
8. 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*, 2011, **377**, 813-822.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr B. Sautois, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, Belgique.
E-mail : brieuc.sautois@chu.ulg.ac.be