

Académie d'Orléans-Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Hélène VEGAS
Née le 4 Mai 1981 à Laval (53)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Octobre 2012

TITRE

**Etude rétrospective des patients traités à Tours
par acétate d'abiratéronne
pour un cancer prostatique métastatique résistant à la castration
dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation.**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS

Membres du jury : Madame le Professeur Isabelle BARILLOT

Monsieur le Docteur Benjamin FAIVRE-D'ARCIER

Monsieur le Professeur Claude LINASSIER

Madame le Docteur Bérengère NARCISO-RAHARIMANANA

Madame le Docteur Agnès REYNAUD-BOUGNOUX

Académie d'Orléans-Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Hélène VEGAS
Née le 4 Mai 1981 à Laval (53)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Octobre 2012

TITRE

**Etude rétrospective des patients traités à Tours
par acétate d'abiratérone
pour un cancer prostatique métastatique résistant à la castration
dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation.**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS

Membres du jury : Madame le Professeur Isabelle BARILLOT

Monsieur le Docteur Benjamin FAIVRE-D'ARCIER

Monsieur le Professeur Claude LINASSIER

Madame le Docteur Bérengère NARCISO-RAHARIMANANA

Madame le Docteur Agnès REYNAUD-BOUGNOUX

Résumé :

Le traitement des cancers prostatiques métastatiques repose sur la privation androgénique par castration. Cependant la résistance à la castration survient inévitablement et marque un tournant dans l'évolution de la maladie. L'acétate d'abiratéron (AA), inhibiteur de la synthèse résiduelle d'androgènes, a montré un bénéfice en survie dans un essai de phase III et obtenu l'autorisation de mise sur le marché européen en Septembre 2011 pour le traitement des cancers prostatiques métastatiques résistants à la castration (CPMRC) après échec du docétaxel. En pratique clinique, le profil des patients et les résultats thérapeutiques peuvent différer de ceux rapportés dans les essais. Ainsi le but de notre étude était d'analyser les caractéristiques cliniques et les résultats obtenus dans une cohorte de patients non-sélectionnés traités à Tours par AA dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation. Notre travail visait également à identifier des facteurs pronostiques et prédictifs. Le profil clinique des 51 patients inclus s'est avéré défavorable par rapport aux données de l'essai de phase III, alors que la toxicité et l'efficacité de l'AA étaient comparables, avec une survie globale médiane de 12,6 mois [IC 95% 10,8-14,4] et 32% de réponses biologiques. A l'inverse, la survie sans progression du PSA (SSP-PSA) était plus courte (médiane 3,3 mois [IC 95% 1,8-4,8]). Seule la réponse biologique a été mise en évidence comme facteur pronostique robuste de SSP-PSA. Le seul facteur prédictif de réponse biologique était l'âge inférieur à 75 ans. Les résultats de notre étude confirment l'efficacité de l'AA dans une cohorte de patients non-sélectionnés suivis pour un CPMRC et prétraités par docétaxel. Néanmoins ce bénéfice est limité par des mécanismes de résistance, dont certains ont été identifiés et constituent des cibles thérapeutiques intéressantes. Avec l'émergence de nouveaux agents pour le traitement des CPMRC, il sera important d'identifier des marqueurs pronostiques et prédictifs, afin de déterminer la séquence thérapeutiques optimale et adaptée à chaque patient.

Title:

Retrospective study of patients treated at Tours with abiraterone acetate for a castration-resistant prostate cancer, under the premarket approval.

Abstract:

The treatment of metastatic prostate cancers is based on androgen deprivation by castration. However, castration resistance inevitably occurs, and marks a turning point in disease evolution. Abiraterone acetate (AA), inhibitor of residual androgen synthesis, showed a survival benefit in a phase III trial, and obtained European approval in September 2011 for the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC) after docetaxel failure. In clinical practice, patient profiles and treatment outcomes may differ from those reported in trials. Thus, the goal of our study was to analyze clinical characteristics and outcomes in a cohort of unselected patients treated at Tours by AA, during the temporary authorization of use. In addition, it sought to identify prognostic and predictive factors. Clinical profile of 51 included patients was unfavorable with respect to phase III trial data, while AA toxicity and effectiveness were comparable, with median overall survival of 12,6 months [CI 95% 10,8-14,4] and 32% of biological responses. In contrast, PSA progression-free survival (PSA-PFS) was shorter (median 3,3 months [CI 95% 1,8-4,8]). Only the biological response was highlighted as a robust prognostic factor of PSA-PFS. The only predictive factor of biological response was an age younger than 75 years. The results of our study confirm the effectiveness of AA in a cohort of unselected patients with a CRPC and pretreated with docetaxel. However, this benefit is limited by resistance mechanisms, some of which have been identified and are attractive therapeutic targets. With emergence of new agents for CRPC treatment, it will be important to identify prognostic and predictive markers to determine optimal therapeutic sequence and adapted to each patient.

Mots clés :

Cancer de la prostate, résistance à la castration, acétate d'abiratérone, synthèse des androgènes, antigène prostatique spécifique (PSA)

Keywords :

Prostate cancer, castration resistance, abiratérone acétate, androgen synthesis, Prostate-specific antigen (PSA)

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972

Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J.
BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN
L. CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE
F. LAMISSE – J. LANSAC - J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE
M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY

J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU
 A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT
 B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBELLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et

	HERAULT Olivier	Immunologie clinique)
	HERBRETEAU Denis	Hématologie ; transfusion
Mme	HOMMET Caroline	Radiologie et Imagerie médicale
MM.	HUTEN Noël	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
	LABARTHE François	Chirurgie générale
	LAFFON Marc	Pédiatrie
	d'urgence	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la
		Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la
	Reproduction	
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. ROBERT Jean Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A mon Président de thèse, Monsieur le Professeur Gilles Calais,

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Isabelle Barillot,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai essayé de prendre en compte vos remarques de l'an dernier lors de sa rédaction.

Au Docteur Agnès Reynaud-Bougnoux,

Je vous remercie d'avoir très aimablement accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Au Docteur Benjamin Faivre d'Arcier,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. C'est pour moi un plaisir de te compter parmi les membres de mon jury de thèse.

Au Docteur Bérengère Narciso-Raharimanana,

Merci de m'avoir encadrée et de m'avoir permis d'apprendre autant à tes côtés. J'admire ta manière d'exercer la Médecine, mélange harmonieux et efficace de compétences et d'humanité, ainsi que l'équilibre que tu as su créer entre ta vie professionnelle et ta vie familiale. Tu es pour moi un modèle, tant sur le plan professionnel que personnel.

A mon Directeur de thèse, le Professeur Claude Linassier,

Merci de m'avoir accueillie dans votre service. Votre encadrement formateur et bienveillant ainsi que l'ambiance chaleureuse qui règne dans votre service ont participé à mon épanouissement dans l'exercice de l'Oncologie Médicale. Merci de m'avoir proposé ce travail et guidée dans sa rédaction. Merci de me faire confiance pour le Clinicat.

Au Docteur Virginie André, au Docteur Benoît Bretaudeau et au Docteur Gérard Bertrand,

Merci de m'avoir permis de rassembler la cohorte présentée dans ce travail.

A toutes les équipes soignantes et secrétaires que j'ai rencontrées durant mon internat, en particulier celles du Service d'Oncologie Médicale de Tours et du Centre Eugène Marquis à Rennes.

Travailler au sein de ces équipes a été pour moi une véritable source d'enrichissement et d'évolution, aussi bien professionnels que personnels.

A tous mes cointernes, qui m'ont aidée à traverser l'internat avec le sourire voire le rire...

A Sophie,

Sans toi je ne serais peut-être pas arrivée à Tours... Ton amitié et les liens tissés avec ta petite famille me sont ô combien précieux.

A Hélène L.,

Ta rencontre reste LA bonne surprise de mon arrivée à Tours ! Les premiers semestres auraient été bien fades sans nos martini-debrief et nos instants-tassimo...

A Hélène M. et Hélène C.,

Merci d'avoir été des cointernes fantastiques lors du « fracassant » semestre en Hématologie. Merci d'être maintenant des amies aussi bienveillantes.

Hélène M., merci de m'avoir accueillie si chaleureusement cet été : sans toi la rédaction de cette thèse aurait été beaucoup moins sereine !

A Bertrand,

Merci d'avoir été chauffeur, plombier, ambulancier, épaupe, ... bref d'être un ami totipotent !

A Chacha et Marine,

Quelle chance de vous avoir eu comme complices pour la préparation l'ENC et les moments de détente devant de bons Layon !

A Noëlie et Thomas,

Merci pour votre affection et votre soutien indéfectibles ! Noëlie, merci beaucoup pour ton aide dans ce travail.

A mes parents,

Vous m'avez transmis (très involontairement !) le goût de la Médecine. Vous m'accompagnez depuis toujours avec bienveillance, sensibilité et humour, et vous m'avez offert un soutien inébranlable tout au long de mes études de Médecine. Merci de m'avoir aidée durant la rédaction de ce travail. Merci d'être des parents formidables !

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES.....	3
LISTE DES TABLEAUX	4
1 INTRODUCTION.....	5
1.1 Généralités.....	5
1.2 La voie des androgènes	6
1.3 Prostate-specific antigen (PSA).....	9
1.4 Histoire naturelle et traitements	10
1.5 Résistance à la castration.....	14
1.6 Développement de l'acétate d'abiratéron (AA).....	19
1.7 Objectifs de l'étude	22
2 PATIENTS ET METHODES	22
2.1 Patients	22
2.2 Modalités de traitements par AA.....	23
2.3 Recueil des données	23
2.4 Définitions.....	24
2.5 Statistiques	25
3 RESULTATS.....	26
3.1 Patients	26
3.2 Durée de traitement par AA et suivi.....	30
3.3 Efficacité du traitement par AA	30
3.4 Traitement après l'arrêt de l'AA	32
3.5 Facteurs pronostiques	33
3.6 Comparaison de sous-groupes.....	35
3.7 Facteurs prédictifs de réponse biologique	36
3.8 Toxicités.....	36
4 DISCUSSION	37
4.1 Comparaison aux données de la littérature.....	37
4.1.1 Eléments bibliographiques de comparaison.....	37
4.1.2 Caractéristiques des patients	37
4.1.3 Durée de traitement par AA et suivi.....	39
4.1.4 Efficacité de l'AA	40
4.1.5 Pic du PSA ou « flare-up ».....	41
4.1.6 Toxicité.....	42
4.1.7 Facteurs pronostiques	43
4.1.7.1 Etat général	45
4.1.7.2 Taux de PSA à l'initiation de l'AA.....	45

4.1.7.3	Durée du traitement.....	46
4.1.7.4	Réponse biologique.....	46
4.1.7.5	Délai entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA.....	46
4.1.8	Facteurs sans valeur pronostique retrouvée.....	47
4.1.8.1	Traitements préalables	47
4.1.8.2	Temps de doublement du PSA (PSADT)	48
4.1.9	Facteurs prédictifs	49
4.1.10	Traitements post-AA	49
4.1.11	Limites.....	50
4.2	Perspectives dans la prise en charge des CPMRC.....	50
4.2.1	Résistance à l'AA.....	50
4.2.1.1	Persistance de la synthèse androgénique	50
4.2.1.2	Emergence de récepteurs aux androgènes altérés	51
4.2.1.3	Voie des facteurs de croissance	51
4.2.1.4	Résistance croisée	52
4.2.2	Quelles stratégies thérapeutiques ?	54
4.2.2.1	Place de l'AA avant la chimiothérapie	54
4.2.2.2	Nouvelles molécules	54
4.2.3	Nécessité de nouveaux biomarqueurs	58
4.2.3.1	Limites des critères actuels d'évaluation	58
4.2.3.2	Développement des cellules tumorales circulantes (CTC)	60
4.2.3.3	Anomalies génétiques et applications	60
5	CONCLUSION	63
	REFERENCES	64
	ANNEXES.....	79

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acétate d'Abiratéronne
AAP : Anti-Androgène Périphérique
ACTH : Adrénocorticotrophine
ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
aLHRH : analogue de la LHRH
ARE : Androgen Responsive Elements
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ASCO GU : ASCO Genitourinary cancers
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BAC : Blocage Androgénique Complet
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène
CPMRC : Cancer Prostatique Métastatique Résistant à la Castration
CTC : Cellules Tumorales Circulantes
CTLA-4 : Cytotoxic Lymphocyte T-Associated protein 4
DDN : Date des Dernières Nouvelles
DHEA : Déhydroépiandrosténone
DHT : Dihydrotestostérone
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EMA : European Medicines Agency
ESMO : European Society for Medical Oncology
FDA : Food and Drug Administration
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante
GM-CSF : Granulocyte-macrophage Stimulating Factor
HAS : Haute Autorité de Santé
HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HDAC : Histone Deacetylases
HER2 : Human EGF Receptor-2
HSP : Heat Shock Protein
IC : Intervalle de Confiance
IGF : Insuline-like Growth Factor
IGFR : Insuline-like Growth Factor Receptor
LDL : Low Density Lipoproteins

LH : Luteinizing Hormone
LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone
NE : neuro-endocrine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCWG : Prostate Cancer Working Group
PDGF : Platelet-Derived Growth Factor
PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PSA : Prostate-Specific Antigen
PSADT : Prostate-Specific Antigen Doubling Time
PSLV : Pole Santé Leonard de Vinci
PSMA : Prostate-Specific Membrane Antigen
PTEN : Phosphatase and TENSin homolog
RR : Risque Relatif
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin
SSP-PSA : Survie Sans Progression du PSA
TGF : Tumour Growth Factor
TKI : Tyrosine-Kinase Inhibitor
TNM : Extension tumorale loco-régionale, ganglionnaire et métastatique
VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma du fonctionnement de l'axe gonadotrope chez l'homme	6
Figure 2. Schéma des étapes de la synthèse des androgènes à partir du cholestérol.....	7
Figure 3. Schéma des mécanismes d'activation et d'action des récepteurs aux androgènes	8
Figure 4. Schéma de l'évolution « typique » du cancer de la prostate aux cours du temps....	10
Figure 5. Schéma des principales interactions moléculaires responsables du tropisme osseux des cellules de cancer prostatique	11
Figure 6. Schéma du mécanisme d'action de chaque type d'hormonothérapie	12
Figure 7. Schéma des cinq principaux mécanismes de maintien de l'activation de la voie du récepteur aux androgènes malgré la castration	17
Figure 8. (A et B) Schéma des principaux mécanismes d'activation des récepteurs aux androgènes de manière indépendante des androgènes (A) et exemple de l'activation des récepteurs aux androgènes par la voie de signalisation de l'interleukine 6 (B).....	18
Figure 9. Schéma du gène sauvage du récepteur aux androgènes et de 3 exemples de variants d'épissage du récepteur aux androgènes	19
Figure 10. Schéma des mécanismes d'action de l'AA sur la synthèse des androgènes et des mécanismes d'apparition du syndrome d'hypersécrétion minéralocorticoïde.....	20
Figure 11. Courbes de Kaplan-Meier de survie globale (A) et de SSP-PSA (B).....	32
Figure 12. Courbe de Kaplan-Meier de survie globale selon le score OMS en analyse univariée	34
Figure 13. Courbes de Kaplan-Meier de SSP-PSA selon le délai entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA (A) et selon la réponse biologique à l'AA (B) en analyse univariée	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Liste des principales molécules d'hormonothérapie	13
Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la tumeur au diagnostic initial de cancer de la prostate	26
Tableau 3. Caractéristiques des traitements antérieurs à l'initiation de l'AA.....	28
Tableau 4. Caractéristiques des patients à l'initiation de l'AA.....	29
Tableau 5. Evolution clinique, biologique et radiologique en cours de traitement par AA....	31
Tableau 6. Prise en charge thérapeutique spécifique après l'arrêt de l'AA	33
Tableau 7. Analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie globale et SSP-PSA.....	34
Tableau 8. Toxicités en cours de traitement par AA.....	36
Tableau 9. Caractéristiques cliniques des patients inclus dans les différentes études évaluant l'AA après docétaxel	38
Tableau 10. Durée du traitement par AA, suivi et efficacité de l'AA dans les différentes études évaluant l'AA après docétaxel	39
Tableau 11. Toxicité observées dans les différentes études évaluant l'AA après docétaxel ..	42
Tableau 12. Résultats des études ayant évalué les facteurs pronostiques de survie globale et de SSP-PSA retrouvés dans notre étude.....	44
Tableau 13. Résultats des études ayant évalué le PSADT comme facteur pronostique	48
Tableau 14. Caractéristiques cliniques des patients, suivi, durée de traitement, résultats d'efficacité et toxicités rapportés dans les études évaluant l'AA chez des patients chimio-naïfs, et dans notre étude	53

1 INTRODUCTION

1.1 Généralités

Le cancer de la prostate est dans le monde le deuxième cancer par ordre de fréquence chez l'homme, après le cancer broncho-pulmonaire, avec une incidence estimée en 2008 à environ 1 million de nouveaux cas par an et une mortalité d'environ 258 000 décès par an (1). En France il constitue le plus fréquent cancer et la première cause de décès par cancer avec une estimation en 2010 de 70 000 nouveaux cas et 8 800 décès par an (2).

Les facteurs de risques établis de survenue d'un cancer de la prostate sont l'âge et les antécédents familiaux (3). Un autre facteur fréquemment évoqué est l'origine ethnique africaine, sans que l'influence des facteurs socio-économiques ait pu être exclue (4). D'autres facteurs sont évoqués : les antécédents de syphilis, de gonococcie ou de vasectomie, le régime alimentaire, une testostéronémie élevée et l'exposition professionnelle à certains toxiques comme la chlordéone, pesticide utilisé aux Antilles (5).

Comme dans d'autres pays économiquement développés, l'incidence du cancer de la prostate a très fortement augmenté en France au cours des deux dernières décennies, probablement du fait du vieillissement de la population et du développement des techniques diagnostiques comme le dosage de l'Antigène Spécifique de Prostate ou PSA (Prostate-Specific Antigen) et les biopsies transrectale échoguidée (6,7). Le dépistage du cancer de la prostate par le PSA a été évalué dans deux grandes études prospectives incluant respectivement 182 000 patients dans 7 pays européens et 76 000 patients aux USA. Ces deux études n'ont pas mis en évidence de bénéfice clair de cette stratégie de dépistage (8,9,10). S'appuyant sur ces résultats, la HAS a rappelé dans son dernier rapport d'orientation publié en 2012 qu'elle ne recommandait pas le dépistage de masse ni le dépistage individuel, même chez les patients considérés à haut risque (5). Cependant, le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA et toucher rectal à partir de 50 ans est en pratique largement répandu.

Le but du dépistage est d'augmenter la proportion de cancers prostatiques diagnostiqués à un stade localisé, souvent asymptomatiques et accessibles à un traitement potentiellement curatif. Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique de biopsies prostatiques. Dans 90% des cas il s'agit d'un adénocarcinome, classé selon le score de Gleason en fonction de la différenciation cellulaire à l'examen histologique (Annexe 1). En fonction du toucher rectal, des symptômes et du taux de PSA, un bilan d'extension morphologique peut être réalisé et permet de définir le stade TNM de la maladie (Annexe 2). Enfin la classification de D'Amico définit trois groupes de risque de

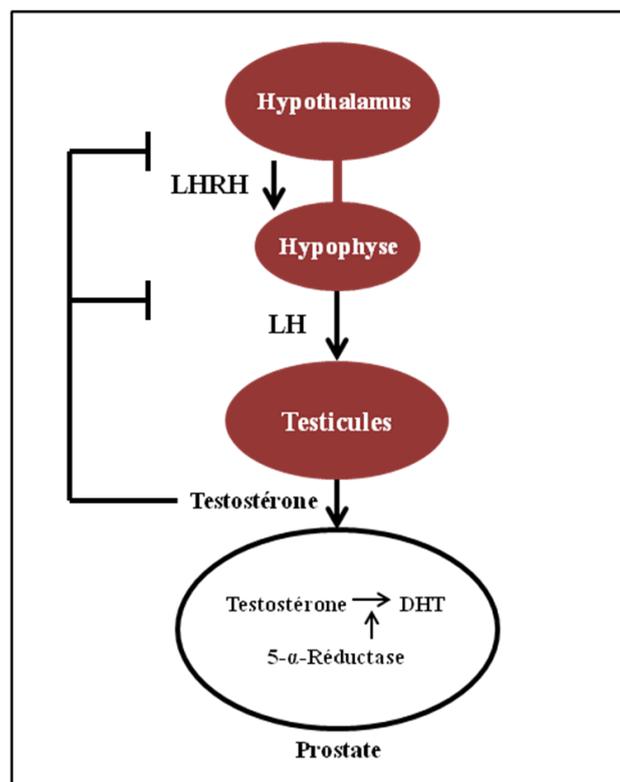
récidive d'anomalie du PSA dix ans après prostatectomie radicale, en se basant sur le score de Gleason, le taux initial de PSA et le stade TNM (11).

La caractéristique majeure des cancers prostatiques est que leur développement dépend de l'imprégnation hormonale androgénique. C'est l'équipe de Huggins *et al.* qui a mis en évidence en 1941 pour la première fois que la progression du cancer de la prostate dépendait des androgènes et de leur récepteur, en montrant le bénéfice de la castration chirurgicale chez des patients métastatiques (12). Cette découverte a valu à Huggins d'obtenir le Prix Nobel de Médecine en 1966.

1.2 La voie des androgènes

Le principal androgène circulant est la testostérone, synthétisée dans les testicules et en très faibles quantités dans les surrénales. Sa production testiculaire est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus libère de manière pulsatile la LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) qui stimule la sécrétion hypophysaire de la FSH (Follicle Stimulating Hormone) et de la LH (Luteinizing Hormone). La LH stimule la synthèse testiculaire de testostérone, qui exerce elle-même un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 1).

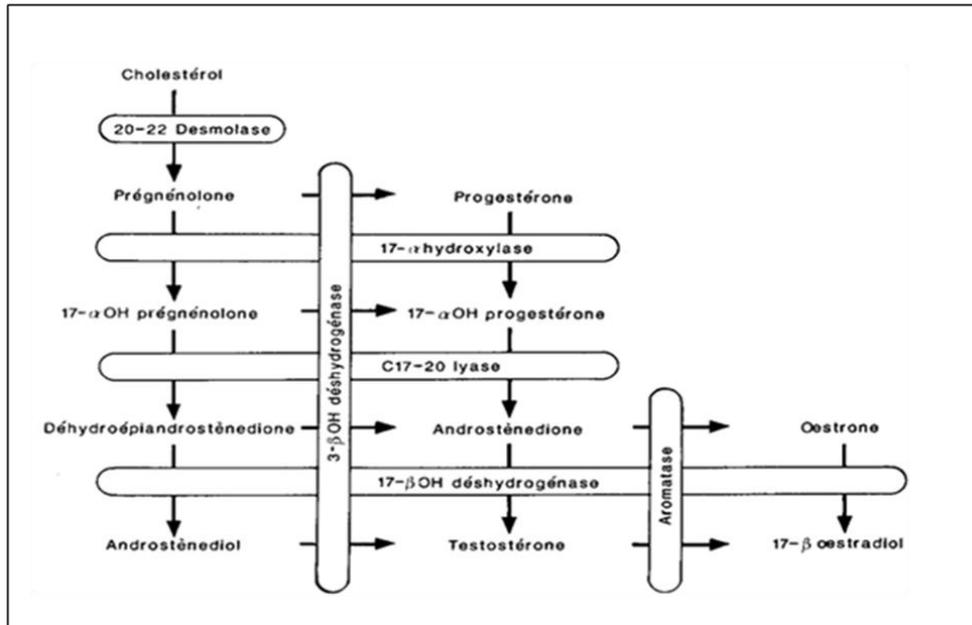
Figure 1. Schéma du fonctionnement de l'axe gonadotrope chez l'homme



LHRH : hormone de libération de la lutéinostimuline ;
LH : hormone lutéinisante ; DHT : dihydrotestostérone

La testostérone est une hormone stéroïdienne dérivée du cholestérol obtenu à partir des LDL (Low Density Lipoproteins) plasmatiques. Le cholestérol subit dans les cellules de Leydig testiculaires plusieurs étapes de transformations enzymatiques représentées dans la Figure 2. Ces étapes peuvent également avoir lieu dans une moindre mesure dans les surrénales et les tumeurs prostatiques.

Figure 2. Schéma des étapes de la synthèse des androgènes à partir du cholestérol



www.nutranews.org

La testostérone est sécrétée dans la circulation sanguine sous deux formes : soit liée à l'albumine ou aux protéines de transport spécifiques SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), soit libre. Sa forme libre rentre dans le cytoplasme des cellules cibles où elle est convertie par l'enzyme 5 α -réductase en son dérivé plus affiné pour les récepteurs aux androgènes, la dihydrotestostérone (DHT).

Le récepteur aux androgènes est codé par un gène composé de 8 exons canoniques et situé sur le chromosome X. Ce gène code pour :

- un domaine de liaison au ligand en C-terminal,
- un domaine régulant l'activité transcriptionnelle en N-terminal,
- un domaine de liaison à l'ADN et une séquence de localisation nucléaire dans sa zone centrale.

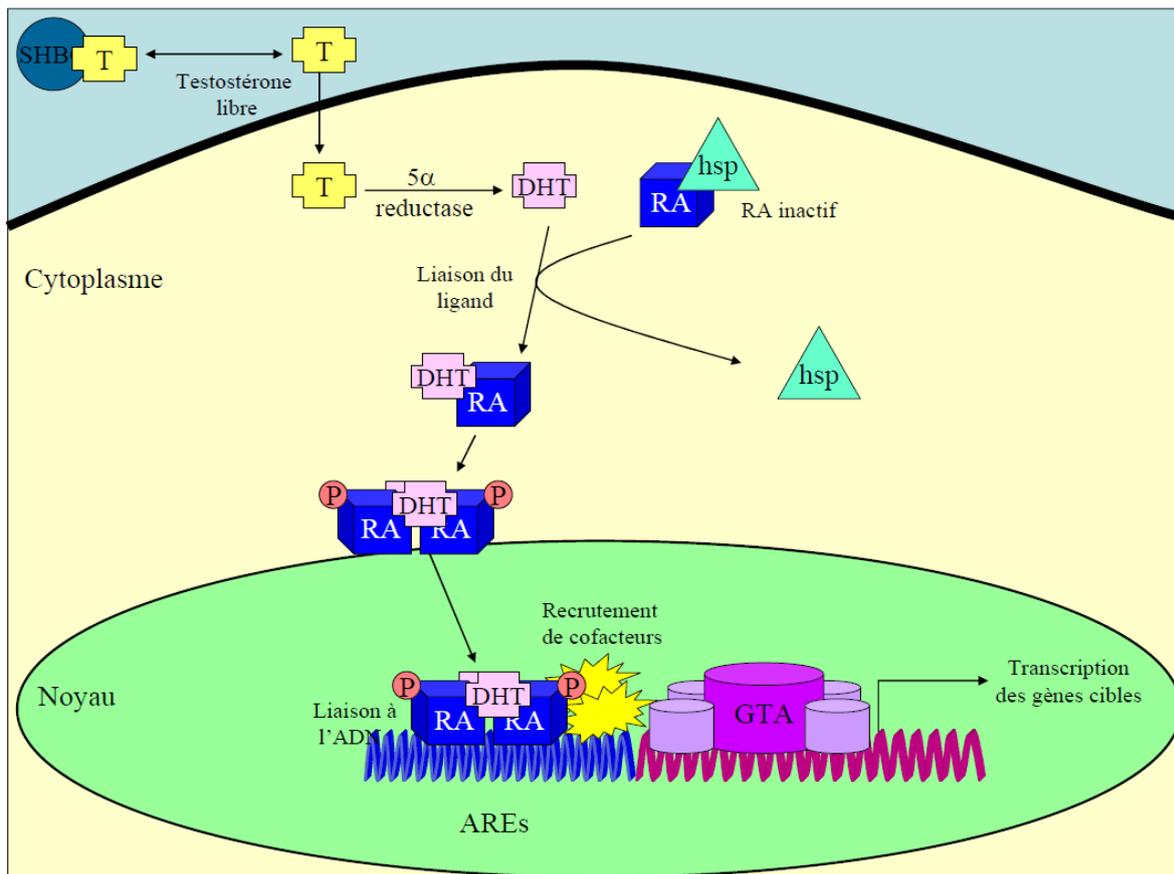
Dans le cytoplasme, le récepteur aux androgènes est lié à des protéines chaperonnes appelées protéines de choc thermique ou HSP (Heat Shock Protein). Leur fonction est de protéger et réguler les récepteurs aux androgènes en leur assurant un repliement tridimensionnel adéquat. La liaison de la

DHT aux récepteurs aux androgènes entraîne une modification conformationnelle dissociant ceux-ci des HSP. Les récepteurs aux androgènes peuvent ainsi s'homodimériser et être transloqués dans le noyau. Ils se lient alors à de courtes séquences d'ADN appelées éléments de réponse aux androgènes (ARE) situées au niveau des promoteurs de gènes et forment un complexe transcriptionnel avec des coactivateurs comme :

- CBP (CREB Binding Protein),
- p160, p300,
- des coactivateurs de la famille des Src,
- des coactivateurs de la famille des PIAS (Protein Inhibitor Activated STAT).

Ce complexe active la transcription de gènes cibles impliqués dans la croissance, la survie et d'autres métabolismes cellulaires, comme le gène du PSA (13) (Figure 3).

Figure 3. Schéma des mécanismes d'activation et d'action des récepteurs aux androgènes



T : testostérone ; SHB : Sex Hormone Binding globulin ; DHT : dihydrotestostérone ; RA : récepteurs aux androgènes ; hsp : heat shock protein ; P : groupement phosphate ; ARE : éléments de réponse aux androgènes ; GTA : complexe transcriptionnel.

Lapouge Thèse de Sciences 2007

1.3 Prostate-specific antigen (PSA)

Le PSA est une glycoprotéine de la famille des protéases kallikréines (14). Il est sécrété par l'épithélium prostatique normal, hyperplasique et cancéreux. Un de ses rôles est de dégrader les protéines de haut poids moléculaire synthétisées par les vésicules séminales, ce qui évite la coagulation du liquide séminal et favorise le déplacement des spermatozoïdes (15). De plus le PSA semble impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire prostatique par le clivage de la protéine transporteuse du facteur de croissance IGF (Insuline-like Growth Factor), ce qui libère celui-ci et augmente sa biodisponibilité (16,17). Le PSA circule dans le sang sous deux formes : une fraction libre (environ 10 %) et une fraction liée à des protéines. Le dosage standard du PSA ou PSA total mesure les deux formes. Des taux sériques élevés de PSA sont observés en cas de prostatite, d'hyperplasie bénigne (HBP) et de cancer prostatiques. Il a été montré que le PSA était un indicateur sensible du volume tumoral (18,19).

Le dosage PSA est utilisé conformément aux recommandations de l' ESMO (European Society for Medical Oncology) et de l' EAU (European Association of Urology) (20,21) :

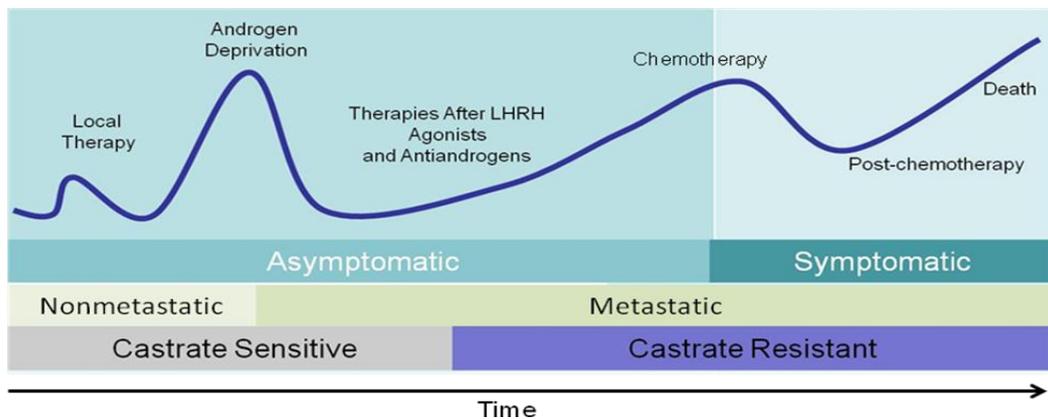
- lors du bilan initial : il guide les indications de bilan d'extension et est pris en compte dans la classification de D'Amico qui définit trois groupes pronostiques guidant les indications thérapeutiques (11)
- pour le suivi et le diagnostic de rechute après traitement à visée curative des cancers de la prostate localisés
- pour le suivi de l'évolution en cours de traitement des cancers de la prostate métastatiques

Cependant le dosage du PSA présente plusieurs limites, dont son manque de sensibilité pour différencier une HBP d'un cancer lorsqu'il est situé entre 4 et 10 ng/ml ou comme marqueur de suivi dans les maladies métastatiques (18,22). Une méthode plus sensible a été développée pour permettre une meilleure discrimination entre HBP et cancer lorsque le PSA est situé entre 4 et 10 ng/ml : la mesure du ratio PSA libre / PSA total. En effet, en cas de cancer prostatique la proportion de PSA libre par rapport au PSA lié est plus faible que dans l'HBP et le ratio PSA libre / PSA total est donc diminué. Cependant la valeur seuil de ce ratio reste débattue. Ce dosage n'est donc recommandé qu'en deuxième intention, après une première série de biopsies n'ayant pas révélé de cancer et devant un taux de PSA total situé entre 4 et 10 ng/ml. Un ratio inférieur à 25% est alors considéré comme suspect et fait porter l'indication de rebiospie (23,24).

1.4 Histoire naturelle et traitements

Le cancer de la prostate constitue une entité très hétérogène, avec des pronostics radicalement différents entre les maladies localisées et métastatiques, et des profils évolutifs très variables au sein des maladies disséminées, allant de l'indolence à la grande agressivité. Au stade métastatique, les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate sont étroitement liées à la réponse et à l'échappement aux divers traitements (Figure 4).

Figure 4. Schéma de l'évolution « typique » du cancer de la prostate aux cours du temps



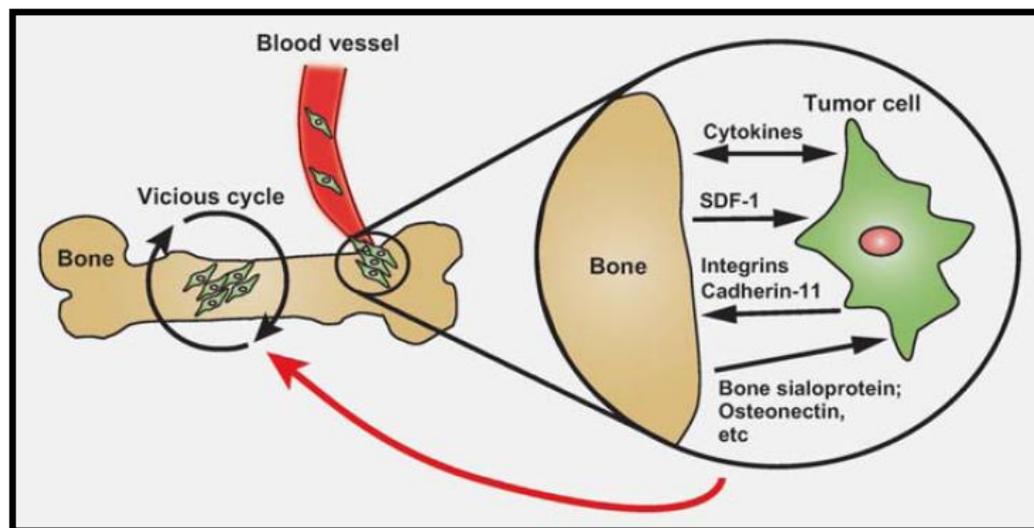
Oudard Congrès de la Société Française de Cancérologie Privée 2012

La carcinogénèse précoce du cancer de la prostate est mal connue. Des séries autopsiques ont montré que 30% des hommes âgés de 50 ans et 80% de ceux âgés de 80 ans présentaient un cancer de la prostate non diagnostiqué du vivant de l'individu (25). Ces données suggèrent que le développement initial de la plupart des cancers de la prostate est latent. L'évolution du cancer prostatique se fait par extension locale puis loco-régionale et/ou ganglionnaire. La majorité des cancers de la prostate sont diagnostiqués à un stade localisé, avec 86,6% de stades cT1 et cT2 N0M0 au diagnostic d'après Jegu *et al.* (26). D'après Soulie *et al.* (27), le diagnostic est posé dans 15% à 20% des cas à un stade localement avancé, avec une atteinte ganglionnaire dans 30% à 50% des cas (T3 ou T4 N0/+ M0). Le traitement des formes localisées relève principalement de la chirurgie et/ou de la radiothérapie en fonction de la classification de D'Amico. Les formes localement avancées à haut risque de récurrence relèvent d'une radio-hormonothérapie ou de la chirurgie (28).

Après traitement loco-régional, environ la moitié des patients vont présenter une rechute métastatique ou biologique sans métastase identifiée. Il a été montré que les récurrences biologiques isolées pourraient constituer des maladies d'évolution relativement indolente (29). Les cancers de la prostate métastatiques ont pour caractéristique leur tropisme osseux et présentent une atteinte osseuse

dans environ 80% des cas. Cette localisation préférentielle pourrait être expliquée par la récente théorie du « homing » : l'os sécréterait des facteurs chimiotactiques attirant les cellules cancéreuses prostatiques libérées dans la circulation sanguine et favorisant leur fixation dans l'os. Certains de ces facteurs sont simplement évoqués comme l'ostéonectine ou la SPARC (Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteines-like), d'autres ont été plus étudiés comme les cytokines TGF β 1 (Tumour Growth Factor) sécrétées par les ostéoblastes (30) (Figure 5).

Figure 5. Schéma des principales interactions moléculaires responsables du tropisme osseux des cellules de cancer prostatique



Jin Int J Cancer 2011

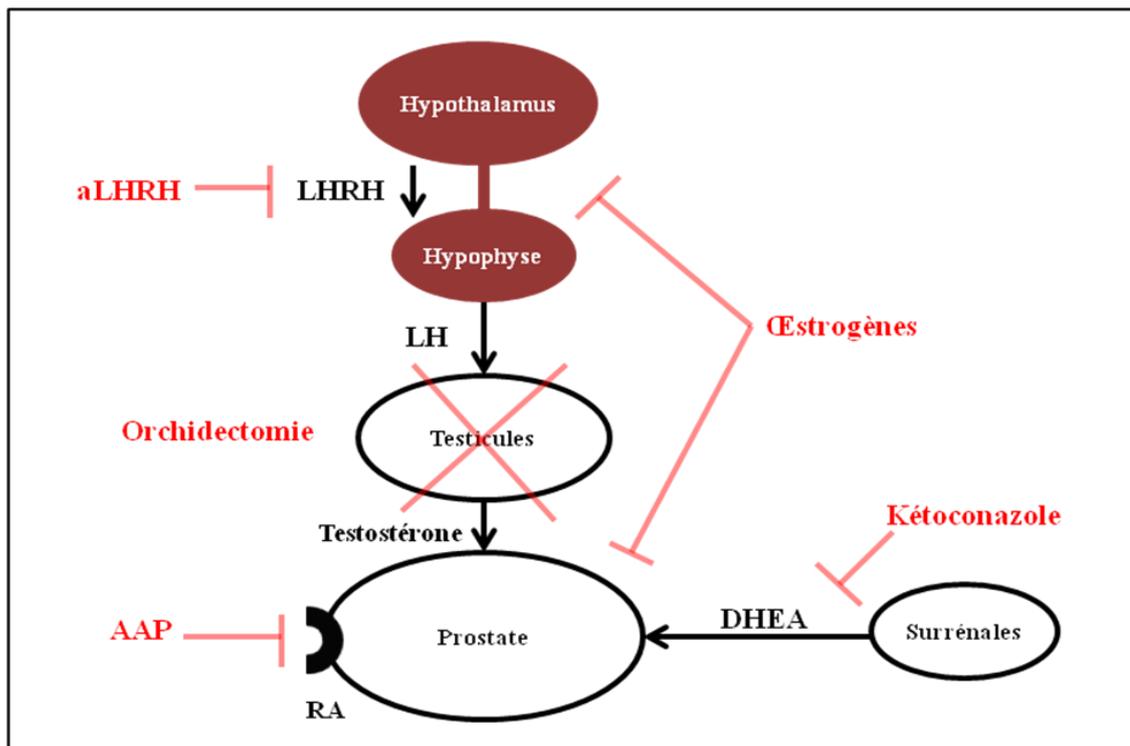
Pour les patients en rechute métastatique ou biologique isolée, ainsi que pour ceux qui présentent une maladie d'emblée métastatique, la privation en androgènes constitue depuis 1941 le principal traitement (12,21). Cette privation en androgènes peut être obtenue par différents types de traitements (Figure 6) :

- la castration chirurgicale (orchidectomie) ou médicale par analogue (aLHRH) ou antagoniste de la LHRH
- les anti-androgènes périphériques (AAP) stéroïdiens ou non-stéroïdiens, inhibant la fixation de la DHT sur les récepteurs aux androgènes
- le blocage androgénique complet (BAC) associant un aLHRH et un AAP
- les inhibiteurs de la synthèse des androgènes surrénaliens
- les œstrogènes

Les différentes molécules disponibles pour chacun des types d'hormonothérapie figurent dans le Tableau 1. Les aLHRH constituent la première ligne d'hormonothérapie. Lorsqu'apparaît une

résistance à la castration bien conduite chez des patients peu ou asymptomatiques, une deuxième ligne d'hormonothérapie par ajout des AAP (soit un BAC) est indiquée. Une troisième et une quatrième lignes peuvent également être proposées. Un syndrome de retrait aux AAP doit être recherché chez les patients en progression après une réponse initiale au BAC (31).

Figure 6. Schéma du mécanisme d'action de chaque type d'hormonothérapie



LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone ; aLHRH : analogue de la LHRH ; LH : Luteinizing Hormone ; AAP : anti-androgène périphérique ; RA : récepteur aux Androgènes ; DHEA : déhydroépiandrosténone

Tableau 1. Liste des principales molécules d'hormonothérapie

Dénomination Commune Internationale	Nom commercial
Analogues de la LHRH	
triptoréline	Décapeptyl
goséréline	Zoladex
leuproréline	Eligard Enantone
Antagoniste de la LHRH	
dégarélix	Firmagon
Anti-androgènes périphériques - non-stéroïdiens	
bicalutamine	Casodex
flutamine	Euléxine
nilutamide	Anandron
- stéroïdien	
acétate de ciproterone	Androcur
Inhibiteur de la synthèse des androgènes surrénaliens	
kétoconazole (retiré du marché en Juin 2011)	Nizoral
Oestrogènes	
diéthylsilbestrol	Distilbène
estramustine + moutarde azotée	Estracyt

LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

La privation en androgènes est efficace dans 80 à 90% des cas. Cependant après généralement quelques années, l'évolution se fait inéluctablement vers l'échappement à ces manipulations hormonales (32). A partir de l'apparition de cette résistance thérapeutique, moins de 20% des patients survivent au-delà de 3 ans (33). Dans cette situation, la stratégie thérapeutique est jusqu'à présent l'utilisation de la chimiothérapie. Celle-ci peut également être discutée d'emblée lors de l'émergence de la résistance à la castration si les patients sont symptomatiques. Dans les années 1990, il a été montré que la mitoxantrone associée à la prednisone apportait un bénéfice sur le contrôle des douleurs et la qualité de vie (34). En 2004, deux essais de phase III ont démontré que le docétaxel, seul ou associé à l'estramustine, améliorait la survie des patients traités pour un cancer de la prostate « hormono-résistant » par rapport à l'association mitoxantrone-prednisone (35,36). Ces résultats ont changé la conception des cancers prostatiques métastatiques considérés jusqu'alors comme des maladies résistantes à la chimiothérapie.

Enfin, l'utilisation des bisphosphonates constitue un aspect de la prise en charge des métastases osseuses des cancers de la prostate, fréquemment sources de symptômes et de complications. En effet il a été démontré que les bisphosphonates diminuaient le risques de survenue des évènements osseux en situation d' « hormono-résistance » (37).

1.5 Résistance à la castration

Jusqu'à il y a quelques années, l'échappement aux traitements hormonaux était désigné par le terme d'« hormono-résistance », car la prolifération tumorale était considérée comme devenue indépendante de la signalisation par le récepteur aux androgènes. Récemment, il a été montré que même en situation d'échappement à la castration, la progression tumorale restait dépendante de cette signalisation (38,39,40,41). Le concept d'« hormono-résistance » a donc laissé la place à celui plus précis de « résistance à la castration ».

Différents mécanismes cellulaires dépendants et/ou indépendants des androgènes sont capables d'activer la voie du récepteur aux androgènes dans les cellules cancéreuses. Ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs et coexistent fréquemment dans les cancers de prostate métastatiques résistants à la castration (CPMRC) (Figure 7).

4.1 Mécanismes dépendants des androgènes.

- Tout d'abord, jusqu'à 80% des CPMRC présentent une amplification du gène du récepteur aux androgènes, qui est de haut niveau dans 30% des cas. Cette amplification semble très rare dans les cancers de la prostate non traités par hormonothérapie, ce qui suggère une sélection des clones porteurs de cette anomalie durant les traitements hormonaux (42). L'amplification génique entraîne une **surexpression** des récepteurs aux androgènes qui rend les cellules tumorales activables par de très faible taux d'androgènes, du niveau de ceux induits par la castration (13,38,43,44). D'autre part, cette amplification génique pourrait être associée au développement d'une instabilité chromosomique (44). D'autres mécanismes peuvent également conduire à une surexpression des récepteurs aux androgènes. Zhang *et al.* ont montré que le facteur de transcription NF- κ B (Nuclear Factor-kappaB) était capable d'entraîner une augmentation du taux d'ARN messagers codant pour le récepteur aux androgènes et une majoration de l'expression de ce dernier (45).
- D'autre part, des **mutations** du gène du récepteur aux androgènes sont observées dans environ 30% des CPMRC. Elles affectent le domaine de liaison du ligand et rendent ainsi le récepteur aux androgènes activable par d'autres ligands que la DHT, comme des stéroïdes ou les AAP classiques, qui ont alors paradoxalement un effet agoniste (46,47,48,49).
- Par ailleurs, il est démontré que les cellules tumorales peuvent **surexprimer les enzymes de synthèse des androgènes**, qui transforment des précurseurs surrénaliens comme

l'androsténone ou synthétisent des androgènes *de novo* à partir du cholestérol ou de la progestérone. Cette production intracrine, par voie de synthèse classique ou alternative, permet d'activer la voie du récepteur aux androgènes malgré les très faibles taux d'androgènes circulants induits par la castration (50,51,52,53).

4.2 Mécanismes indépendants de la liaison des androgènes.

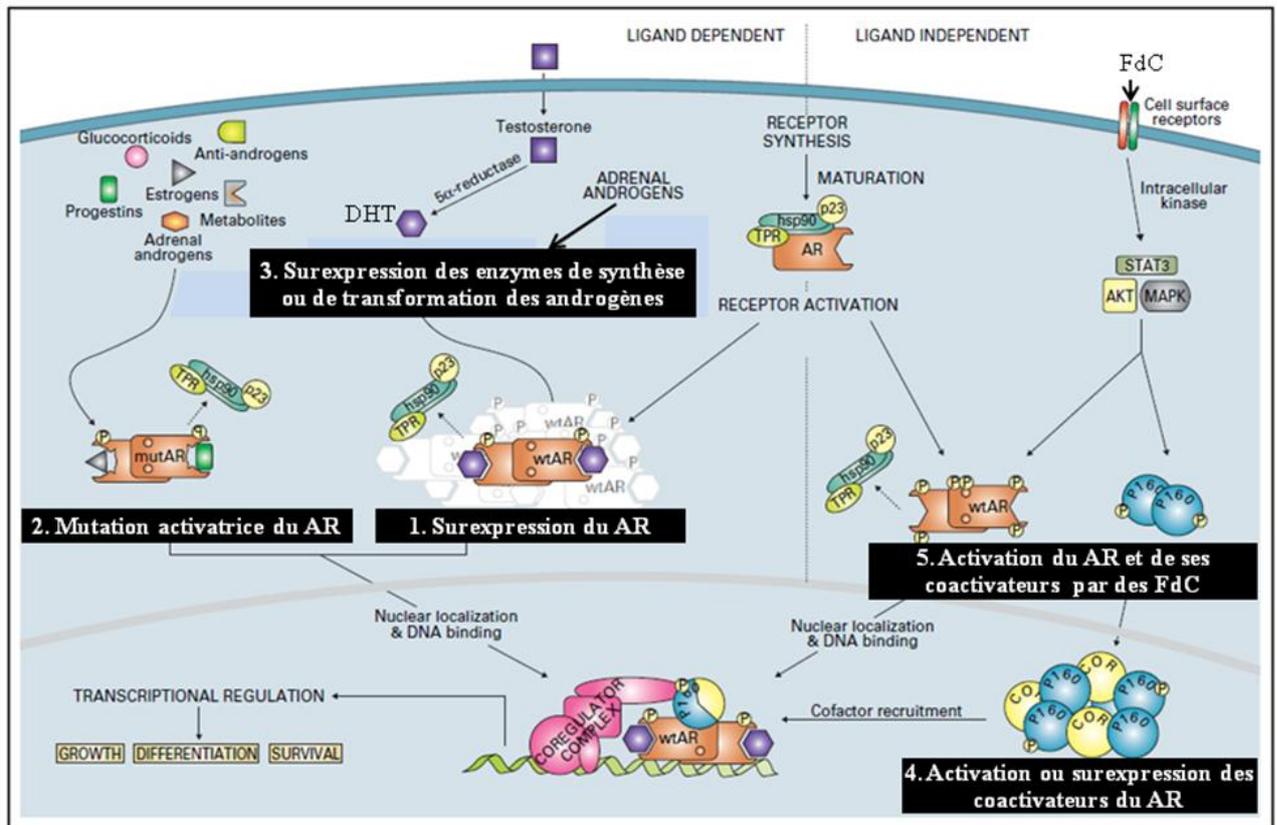
- Ainsi la surexpression de **coactivateurs**, comme le NCOA2 (Nuclear Receptor Coactivator 2) dont le gène est altéré dans 57% des cancers prostatiques métastatiques, peut conduire à la suractivation du récepteur aux androgènes (54). De même, d'autres coactivateurs altérés fonctionnellement par mutation génétique, comme FOXA1 (Forkhead box A1) (55), peuvent stimuler la prolifération cellulaire indépendamment de la voie des androgènes.
- Par ailleurs, le récepteur aux androgènes peut être activé par d'autres voies de signalisation, le plus souvent par l'intermédiaire de phosphorylations (Figure 8A). Ainsi, les voies de signalisation activées par des **facteurs de croissance** comme l'EGF (Epidermal Growth Factor), le TGFβ et l'IGF-I et de certaines cytokines telles que les interleukines 4 et 6 (Figure 8B), sont capables de conduire à la phosphorylation activatrice du récepteur aux androgènes en l'absence d'androgènes (56). De plus il a été constaté que la perte de PTEN, régulateur négatif de la voie PI3K/AKT impliquée dans la prolifération tumorale, était plus fréquente dans les CPMRC que dans les cancers de la prostate sensibles à la castration (57). Gao *et al.* (58) ont montré dans des modèles cellulaires et murins que la perte de PTEN entraînait une résistance à la castration. De manière concordante, Carver *et al.* (59) ont suggéré que les voies de signalisation du récepteur aux androgènes et de PIK3 exerçaient un rétrocontrôle négatif l'une sur l'autre. En effet, les cultures cellulaires porteuses d'une perte de PTEN présentent une diminution de l'activité transcriptionnelle liée au récepteur aux androgènes, qui est restaurée par l'inhibition de la voie PI3K.
- D'autre part, plusieurs études ont montré l'existence de **variants d'épissage** du récepteur aux androgènes, activés constitutivement. De nombreux variants ont été identifiés dans des cultures de cellules de cancer prostatique, dans des xénogreffes ou dans des échantillons de tissu prostatique cancéreux. Les variants les plus pathogéniques sont les récepteurs aux androgènes tronqués ayant perdu le domaine de liaison au ligand mais pas la séquence de localisation nucléaire (Figure 9) (60,61,62,63). Ces récepteurs modifiés sont ainsi transloqués dans le noyau et activés indépendamment de la liaison du ligand. De plus, les variants tronqués sont capables de potentialiser l'activité des récepteurs non-tronqués en situation de privation en androgènes : ils

s'hétérodimérisent avec les récepteurs sauvages et permettent ainsi leur translocation nucléaire et leur activité transcriptionnelle. Pour finir, les variants d'épissage pourraient activer la transcription de gènes différents de ceux activés par les récepteurs aux androgènes sauvages. Ainsi certains variants d'épissage sont particulièrement associés à l'expression de gènes impliqués dans l'invasivité ou la dérégulation du cycle cellulaire, comme l'oncogène c-Myc (64).

- Enfin, le rôle des **cellules neuroendocrines** (NE) dans la carcinogénèse prostatique a été étudié par plusieurs équipes (65,66). A l'état normal les cellules NE sont dispersées dans l'épithélium prostatique et sont caractérisées par la présence de vésicules de sécrétion et par l'expression de neurohormones peptidiques comme la Bombésin/GRP (Gastrin Releasing Peptide), la calcitonine et la chromogranine A. Les cellules NE dérivent probablement des crêtes neurales. Des cellules NE sont observées dans 40 à 100% des CPMRC et présentent des différences par rapport aux cellules NE normales. Compte tenu des changements de nombre, de phénotype et de l'activité des cellules NE retrouvées dans les cancers prostatiques, il a été suggéré que :
 - ces cellules NE provenaient de la dédifférenciation des cellules épithéliales plutôt que de la prolifération de précurseurs NE malins
 - ces cellules NE jouaient un rôle dans la progression tumorale.

Les cellules NE n'expriment généralement pas de récepteurs aux androgènes, ce qui pourrait expliquer leur sélection au cours des hormonothérapies successives. Elles sont capables de sécréter des neuropeptides et d'exercer ainsi une stimulation paracrine androgéno-indépendante de la prolifération, la dédifférenciation et la motilité des cellules cancéreuses voisines. Par exemple il a été montré que la Bombésin/GRP activait la croissance des cellules cancéreuses prostatique en culture, probablement via l'induction de c-Myc (67,68).

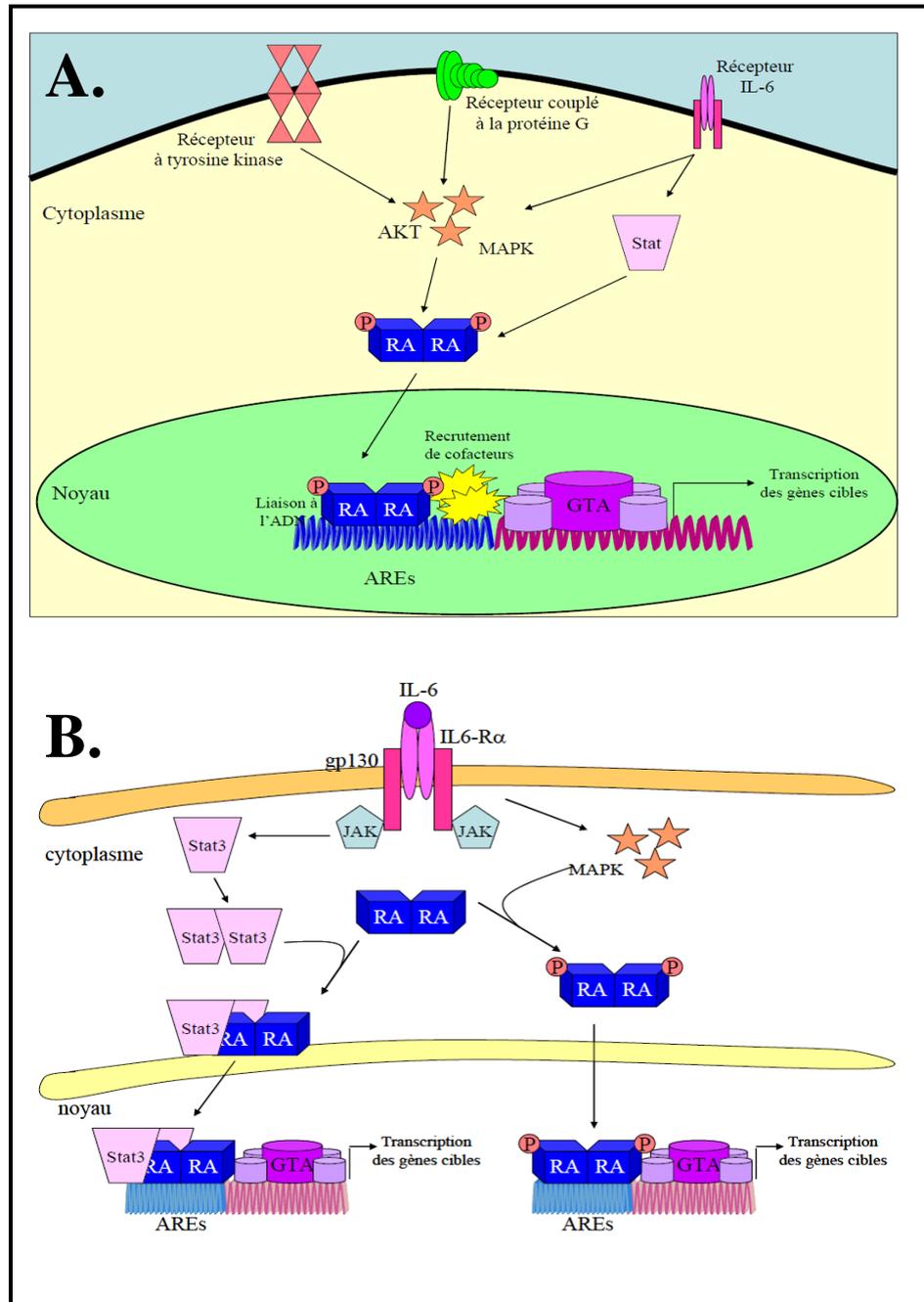
Figure 7. Schéma des cinq principaux mécanismes de maintien de l'activation de la voie du récepteur aux androgènes malgré la castration



DHT : dihydrotestostérone ; FdC : facteurs de Croissance ; hsp : heat shock protein ; TPR : tricopeptide Repeat ; AR : récepteur aux androgènes ; mutAR : récepteur aux androgènes muté ; wtAR : récepteur aux androgènes sauvage

Scher J Clin Oncol 2005

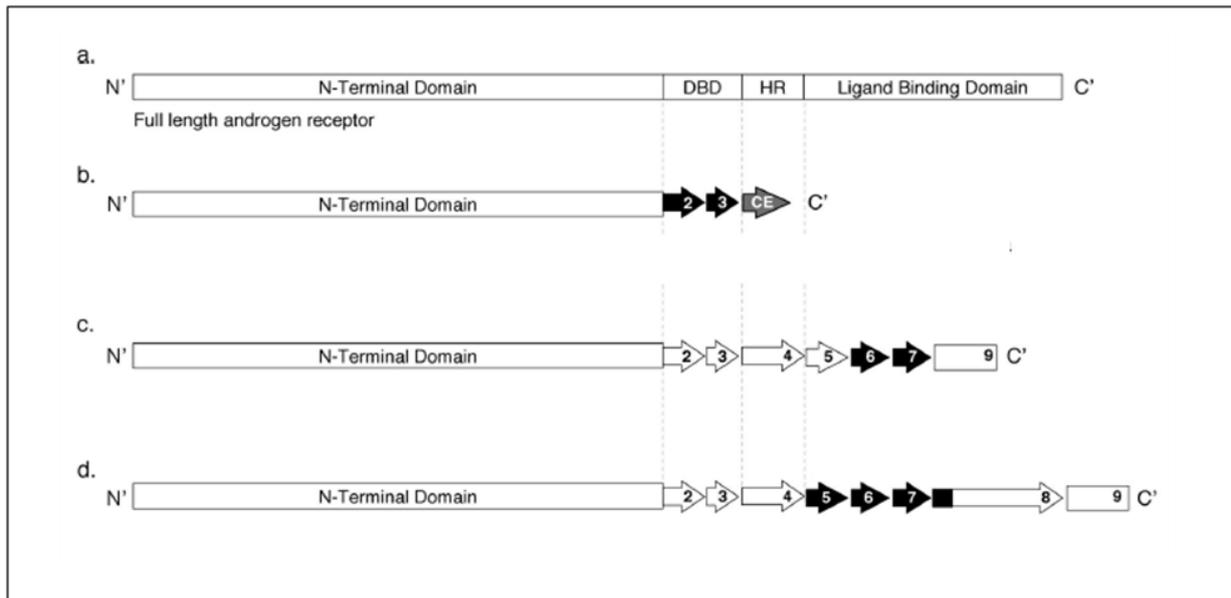
Figure 8. (A et B) Schéma des principaux mécanismes d'activation des récepteurs aux androgènes de manière indépendante des androgènes (A) et exemple de l'activation des récepteurs aux androgènes par la voie de signalisation de l'interleukine 6 (B)



MAPK : mitogen-activated protein kinase ; RA : récepteurs aux androgènes ; GTA : complexe transcriptionnel ; AREs : éléments de réponse aux androgènes ; IL-6 : interleukine 6 ; IL6-R α : récepteur α de l'interleukine 6 ; JAK : janus kinases ; Stat3 : signal transducers and activators of transcription 3 ; P : groupement phosphate

Figure 9. Schéma du gène sauvage du récepteur aux androgènes et de 3 exemples de variants d'épissage du récepteur aux androgènes

- gène sauvage du récepteur aux androgènes.
- variant obtenu par épissage alternatif de l'exon 2 ou 3 à un exon cryptique avec apparition d'un codon stop
- variant obtenu par épissage alternatif de l'exon 6 ou 7 à l'exon 9
- variant obtenu par épissage alternatif avec saut d'exon des exons 4 à 8



DBD : domaine de liaison à l'ADN ; HR : région charnière ; CE : exon cryptique

Mostaghel ASCO GU Educational Review 2012

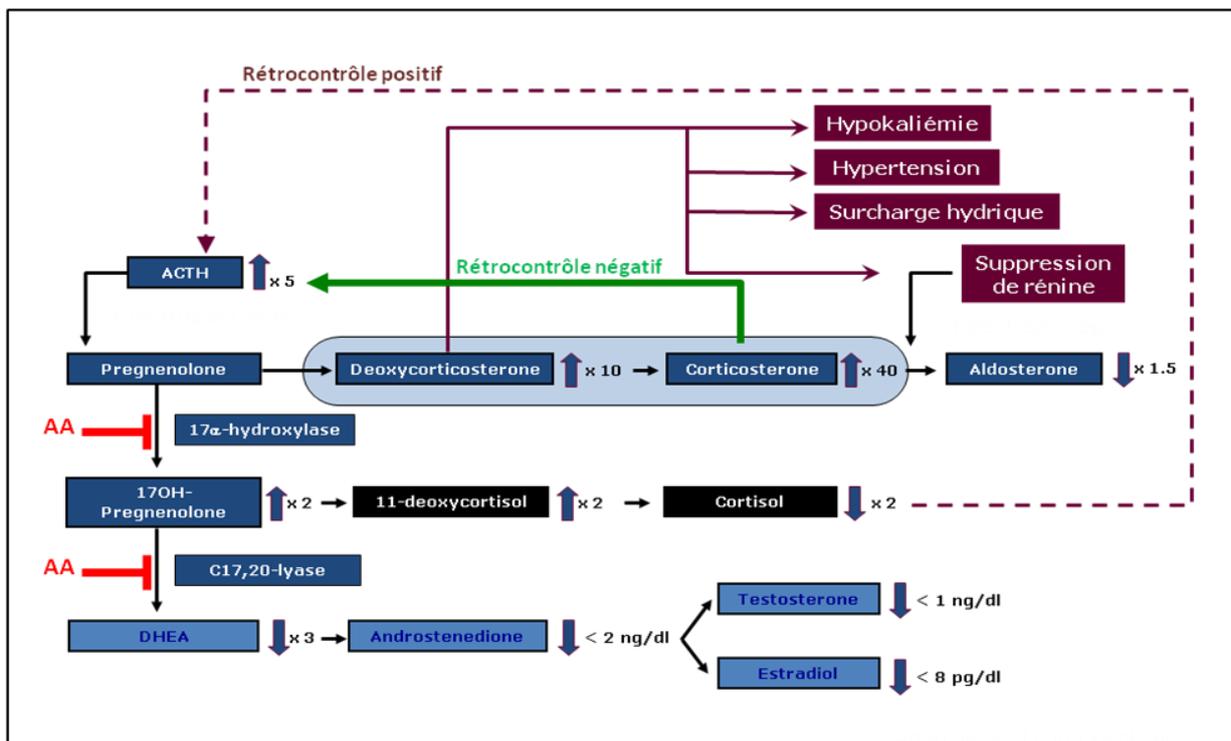
1.6 Développement de l'acétate d'abiratérone (AA)

L'inhibition de la synthèse des androgènes a constitué une des options d'hormonothérapie de deuxième ligne dans le cancer de la prostate métastatique. Le kétoconazole inhibe plusieurs cytochromes nécessaires à la synthèse stéroïdienne, dont le cytochrome P450 17A1 ou 17 α -hydroxylase/17,20 lyase/17,20 desmolase ou CYP17. A forte posologie et associé à l'hydrocortisone, le kétoconazole supprime la synthèse des androgènes surrénaliens. Plusieurs essais de phases I et II ont montré que le kétoconazole potentialisait l'efficacité de différentes chimiothérapies, comme la doxorubicine, la vinblastine, le paclitaxel ou le docétaxel (69,70,71). Un essai de phase III a comparé l'association kétoconazole-hydrocortisone à un placebo au moment du retrait de l'AAP et montré une plus grande proportion de réponses objectives dans le bras traité par kétoconazole (72). Cependant aucun essai randomisé n'a démontré un bénéfice en survie avec cet agent. En outre, du fait de

l'absence de spécificité de son action sur les cytochromes, son utilisation à forte posologie est limitée par la survenue de toxicités importantes notamment hépatiques.

Un autre inhibiteur du CYP17, irréversible, beaucoup plus puissant et sélectif que le kétoconazole, a été développé par l'équipe de l'Institute of Cancer Research à Londres : l'abiratérone, dont l'AA est la prodrogue (73). Cette enzyme inhibe les deux principales étapes de la synthèse des androgènes impliquant la 17 α -hydroxylase et la C17,20 lyase (Figure 10). Cette double inhibition entraîne une diminution très significative de la déhydroépiandrosténone (DHEA), de l'androsténone et de la testostérone. Cette inhibition a lieu au niveau des testicules, des surrénales et de la tumeur. Le métabolisme de l'AA est principalement hépatique.

Figure 10. Schéma des mécanismes d'action de l'AA sur la synthèse des androgènes et des mécanismes d'apparition du syndrome d'hypersécrétion minéralocorticoïde



ACTH : adrénocorticotrophine ; AA : acétate d'abiratérone ; DHEA : déhydroandrosténone

Beuzebec Bull Cancer 2012

L'inhibition de la 17 α -hydroxylase entraîne également une diminution du cortisol, ce qui augmente la sécrétion d'adrénocorticotrophine (ACTH) par rétrocontrôle positif. Grâce au maintien de la synthèse de corticostérone, un corticostéroïde plus faible que le cortisol, il n'est pas observé d'insuffisance surrénalienne sous AA. Cependant l'élévation de l'ACTH provoque un syndrome

d'hypersécrétion minéralocorticoïde, caractérisé par une rétention hydro-sodée, une hypokaliémie et une hypertension artérielle. L'association d'une corticothérapie à l'AA prévient cette augmentation d'ACTH et le syndrome d'hyperaldostéronisme.

La première étude de phase I publiée en 2008 a permis de déterminer la posologie de l'AA à 1000 mg par jour en continu (74). Des baisses du taux de PSA de plus de 50% ont été observées chez 57% des patients inclus dont la maladie avait échappé à de multiples hormonothérapies. Le deuxième essai de phase I publié en 2010 a confirmé la posologie optimale d'AA de 1000 mg par jour en continu et montré des baisses du PSA supérieures à 50% chez 47% et 64% des patients respectivement traités et non-traités préalablement par kétoconazole (75). La principale toxicité observée était un syndrome d'hypersécrétion minéralocorticoïde, bien contrôlé par l'éplérénone, un antagoniste sélectif du récepteur aux minéralocorticoïdes. Dans ces études, aucune toxicité limitante n'était rapportée.

Deux études de phase II ont ensuite été publiées en 2010 (76,77). Elles évaluaient chez des patients suivis pour un CPMRC l'AA à 1000mg par jour en continu associé systématiquement à la prednisone 5mg matin et soir pour prévenir le syndrome d'hypersécrétion minéralocorticoïde. Des baisses du PSA supérieures à 50% ont été observées chez respectivement 51% et 36% des patients. Le temps moyen jusqu'à progression biologique était dans les 2 études de 169 jours (de 113 à 281 jours dans l'une et de 82 à 200 jours dans l'autre).

Enfin l'étude de phase III publiée en Mai 2011 a démontré le bénéfice clinique obtenu avec l'AA (78). Cet essai multicentrique a inclus 1195 patients prétraités par une ou deux lignes de chimiothérapie comportant du docétaxel. Le traitement par AA 1000 mg par jour était comparé à un placebo avec une répartition 2:1 des patients. Dans les 2 groupes était associée la prise de prednisone 5 mg 2 fois par jour. Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient le temps jusqu'à la progression du PSA, la survie sans progression radiologique et le taux de réponse biologique. Tous ces critères se sont avérés significativement améliorés dans le groupe traité par AA, avec notamment une augmentation de la médiane de survie globale de 3,9 mois par rapport au groupe traité par placebo. Ce bénéfice en survie se retrouvait dans la quasi-totalité des sous-groupes de patients. La tolérance du traitement dans le bras AA est apparue très acceptable et comparable à celle du bras placebo, avec de rares toxicités de grade 3 ou 4.

Devant ce rapport bénéfice/risque très favorable, l'AA a obtenu l'autorisation de mise sur le marché américain de la Food and Drug Administration (FDA) en Avril 2011, puis en Septembre 2011 l'autorisation de mise sur le marché européenne et française (AMM) de l'European Medicines Agency (EMA) et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), pour la prise en charge des patients présentant un CPMRC et prétraités par docétaxel. Dès Décembre 2010,

l'AFSSAPS, sur avis de la Commission d'AMM, a émis un avis favorable à la mise à disposition précoce de ce médicament dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. L'ATU de cohorte a ensuite été délivrée en Juin 2011.

1.7 Objectifs de l'étude

Pour diverses raisons, le profil clinique des patients, les modalités de leur prise en charge ainsi que l'efficacité et la tolérance des traitements peuvent s'avérer différents dans la pratique clinique de ce qui est rapporté dans les essais cliniques. Cette étude avait pour but, dans une cohorte de patients non-sélectionnés traités à Tours par acétate d'abiratéronne à partir de l'obtention de l'ATU nominative, d'étudier le profil clinique des patients, d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'abiratéronne et d'identifier de potentiels facteurs pronostiques et prédictifs.

2 PATIENTS ET METHODES

2.1 Patients

Cette étude rétrospective a été menée à Tours chez les patients ayant reçu un traitement par AA dans le cadre de l'ATU nominative puis de cohorte. L'Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique (UBCO) du Centre Hospitalier Universitaire de Tours (CHU) a établi une liste de 53 patients ayant débuté un traitement par AA entre le 04/03/11 et le 30/05/12. Parmi ces patients, 35 étaient suivis dans le Service d'Oncologie Médicale du CHU de Tours, 14 au Pôle Santé Léonard de Vinci (PSLV) par le Dr Bretaudeau et 2 par le Dr Bertrand en cabinet de ville de Médecine Interne. Deux patients suivis au PSLV ont été exclus de l'étude en absence de toute information concernant le traitement par AA dans les éléments disponibles du dossier clinique. Pour des raisons pratiques, les patients à qui a été délivré un traitement par AA par la Pharmacie de la Clinique de l'Alliance n'ont pu être inclus dans la cohorte. Au total, 51 patients suivis à Tours dans 2 centres et un cabinet de ville et traités par AA pour un CPMRC ont été inclus dans cette étude.

2.2 Modalités de traitements par AA

Les patients recevaient 1000 mg d'AA, soit 4 comprimés de 250 mg, une fois par jour en dehors des repas, en continu, ainsi que 5 mg de prednisone ou prednisolone *per os* matin et soir pour la prévention du syndrome d'hypersécrétion minéralocorticoïde.

Dans le cadre de la surveillance de la tolérance, les taux des transaminases sériques étaient dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois ensuite. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique étaient évalués avant l'initiation de l'AA puis surveillés au moins une fois par mois.

Pour l'évaluation de l'efficacité, un examen clinique était réalisé à un mois puis en fonction des patients de deux fois par mois à une fois tous les 3 mois. Le dosage du PSA était réalisé une fois tous les un à trois mois selon les patients. Les examens morphologiques étaient réalisés lorsqu'ils étaient informatifs et nécessaires environ tous les trois mois ou en cas de suspicion de progression de la maladie en cours de traitement.

2.3 Recueil des données

Les données démographiques et cliniques ont été recueillies à partir des documents sources suivants :

- le dossier informatique Dossier Patient Partagé (DPP) et/ou Winnix®, et si nécessaire le dossier papier pour les patients suivis au CHU de Tours
- les synthèses de dossiers cliniques obtenues par fax pour les patients suivis au PSLV
- le dossier clinique papier pour les patients suivis par le Dr Bertrand

Pour certains patients, les données de suivi ont été obtenues par téléphone auprès de leur mairie de résidence et/ou auprès des services hospitaliers hors-CHU les ayant pris en charge.

Les données recueillies, dont la liste détaillée figure dans l'Annexe 3, concernaient :

- les caractéristiques cliniques des patients au diagnostic initial de cancer de la prostate
- les caractéristiques cliniques des patients à l'initiation du traitement par AA
- les traitements reçus antérieurement à l'initiation de l'AA
- l'évolution clinique, biologique et radiologique en cours de traitement par AA
- les toxicités en cours de traitement par AA
- les traitements reçus après l'arrêt de l'AA
- le suivi

2.4 Définitions

- L'état général

Pour évaluer l'état général des patients nous avons utilisé le score établi par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) allant de 0 à 5 selon les critères détaillés dans l'Annexe 4 (79).

- Le temps de doublement du PSA (PSADT)

Le PSADT à l'initiation de l'AA a été calculé selon la formule simplifiée (80,81) :

$$\text{PSADT} = [\ln(2) \times \text{IT}] / [\ln(\text{PSA référence}) - \ln(\text{PSA antérieur})]$$

Ln correspondait au logarithme népérien et IT était l'intervalle de temps en mois qui sépare la mesure du PSA de référence à l'initiation de l'AA et celle du PSA antérieur. Le PSA antérieur était la dernière des mesures du PSA réalisées si possible au moins 3 semaines avant le dosage du PSA de référence. Les PSA et PSADT étaient exprimés respectivement en ng/ml et en mois.

- La réponse biologique

La définition de la réponse biologique était celle utilisée dans l'essai pivot de phase III (78) et recommandée par le Prostate Cancer Working Group en 1999 (PCWG1) (82) : une diminution d'au moins 50% du taux de PSA par rapport à la valeur de référence à l'initiation de l'AA.

- La progression biologique

La définition de la progression biologique était également identique à celle utilisée dans l'essai pivot de phase III (78), tenant compte des trois situations possibles :

- si le critère de réponse biologique avait été atteint, la progression biologique était définie par une augmentation d'au moins 50% de la valeur du PSA et d'au moins 5 ng/ml par rapport au nadir du PSA
- si le taux de PSA avait diminué mais sans atteindre le critère de réponse, la progression biologique était définie par une augmentation d'au moins 25% de la valeur du PSA et d'au moins 5 ng/ml par rapport au nadir du PSA
- si le taux de PSA n'avait pas diminué, la progression biologique était définie par une augmentation d'au moins 25% de la valeur du PSA et d'au moins 5 ng/ml par rapport au PSA de référence à l'initiation de l'AA

- Les évaluations clinique et radiologique

La réponse clinique était définie comme la stabilisation, l'amélioration partielle ou la disparition des symptômes liés à la maladie et/ou la stabilisation ou l'amélioration de l'état général. La progression clinique était définie comme la majoration ou l'apparition de symptômes liés à la maladie et/ou d'une altération de l'état général. La réponse et la progression radiologiques étaient définies comme respectivement l'amélioration de l'aspect morphologique et l'augmentation en nombre et/ou en taille des lésions métastatiques, d'après le(s) compte-rendu(s) d'examen(s) radiologique(s).

- La résistance à la castration

La durée de résistance à la castration avant initiation de l'AA était estimée par le délai entre la première cure de chimiothérapie et le début de l'AA.

- Les données de survie

La survie globale était définie comme le délai entre la date du début du traitement par AA et celle du décès, quelle qu'en soit la cause. La survie sans progression biologique ou survie sans progression du PSA (SSP-PSA) était définie comme le délai entre la date du début du traitement par AA et celle de la première progression biologique constatée ou du décès. La survie après arrêt de l'AA était définie comme le délai entre la date d'arrêt de l'AA et la date du décès. La survie globale, la SSP-PSA et la survie après arrêt de l'AA étaient censurées à la date des dernières nouvelles (DDN).

2.5 Statistiques

Les courbes de survie globale et SSP-PSA ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison par groupes des données de survie a été effectuée grâce au test du log-rank. Les variables associées en analyse univariée à la survie globale et la SSP-PSA avec un $p < 0,10$ ont été considérées dans le modèle multivarié de Cox utilisé pour prédire la survenue du décès et celle de la progression biologique. La significativité en analyses univariée et multivariée était définie par un $p < 0,05$. Les variables catégorielles ont été comparées selon la présence ou l'absence de réponse biologique en utilisant le test du Chi-deux ou le test de Fisher. La significativité de ces tests était définie par un $p < 0,05$. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS\PASWStatistics18 (SPSS Inc., Chicago, USA).

3 RESULTATS

3.1 Patients

- Caractéristiques des patients au diagnostic initial de cancer de la prostate (Tableau 2)

L'âge médian au diagnostic initial de cancer de la prostate était de 66 ans [53-81]. Le score de Gleason, évalué pour 46 patients, était ≤ 7 et >7 pour respectivement 48% et 52% des patients. La médiane du taux de PSA, évalué pour 38 patients, était de 55 ng/ml [5-1000]. Pour 33% des patients la maladie était métastatique d'emblée. Par ailleurs, 14 patients (27%) étaient suivis pour une hypertension artérielle équilibrée, 6 pour une cardiopathie ischémique (12%), 8 pour un diabète (16%) et 6 pour un trouble du rythme cardiaque (12%). Un patient était traité pour un cancer du sein et un autre pour un mésothéliome pleural. Pour un patient, le diagnostic de corticosurréalome était fortement suspecté.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la tumeur au diagnostic initial de cancer de la prostate

Caractéristiques	N/ N	n	%
Age, ans	51/51		
Médiane		66	
Etendue		53-81	
Antécédents	51/51		
Cardio-vasculaire		22	43
Diabète		8	16
Autre néoplasie		3	6
Gleason	46/51		
6		4	9
7		18	39
8-10		24	52
PSA, ng/ml	38/51		
Médiane		55	
Etendue		5-1000	
Diagnostic de métastase(s)	51/51		
Synchrone		17	33
Métachrone		34	67

N^o : nombre de patients évalués ; N : nombre total de patients évaluables ; n : nombre de patients ; PSA : Prostate-Specific Antigen

- Caractéristiques des traitements antérieurs à l'AA (Tableau 3)

A la prise en charge initiale, 51% des patients avaient reçu un traitement loco-régional à visée curative. Au stade métastatique, le nombre médian de lignes d'hormono- et de chimio-thérapies était respectivement de 3 [1-6] et 1 [0-4].

Parmi les manipulations d'hormonothérapies détaillées dans les dossiers cliniques, l'utilisation du dégarélix (antagoniste de la LHRH) et la recherche d'un syndrome de retrait aux AAP étaient rapportés pour 18 patients chacun. Six patients avaient reçu du kétoconazole.

Le nombre médian de cures de docétaxel reçues par les patients était de 6,5 [0-32]. Un patient n'avait pas été traité par docétaxel avant l'AA en raison d'une altération de l'état général contre-indiquant la chimiothérapie. Pour 11 patients le docétaxel avait été réutilisé pour traiter une reprise évolutive, lorsqu'une réponse à ce traitement avait été obtenue antérieurement. La durée de résistance à la castration médiane était estimée à 11,9 mois [2,1-76]. Le délai médian entre la dernière cure de chimiothérapie et l'initiation de l'AA était de 1,6 mois [0,5-40]. En outre, 69% des patients étaient considérés comme chimio-résistants à l'issue de la dernière ligne de chimiothérapie avant l'AA, qui était le docétaxel pour 37 patients (73%) et le cabazitaxel pour 2 patients (4%).

Tableau 3. Caractéristiques des traitements antérieurs à l'initiation de l'AA

Caractéristiques	N'/ N	n	%
Traitement initial de la tumeur primitive à visée curative	51/51		
Oui		26	51
non		25	49
Hormonothérapies, nombre de lignes	48/51		
Médiane		3	
Etendue		1-6	
Kétoconazole	50/51		
Oui		6	12
Non		44	88
Chimiothérapie, nombre de lignes	51/51		
0		1	2
1		35	69
2		9	17
3		4	8
4		2	4
Docétaxel, nombre total de cures	50/51		
Médiane		6,5	
Etendue		0-32	
Délai entre la 1ère cure de chimiothérapie et l'introduction de l'AA, mois	49/51		
Médiane		11,9	
Etendue		2,1-76	
Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et l'introduction de l'AA, mois	49/51		
Médiane		1,6	
Etendue		0,5-40	
Réponse à la dernière ligne de chimiothérapie	48/51		
Sensibilité		15	31
Résistance		33	69

N' : nombre de patients évalués ; N : nombre total de patients évaluables ; n : nombre de patients ; AA : acétate d'abiratéron

- Caractéristiques des patients à l'initiation de l'AA (Tableau 4)

L'âge médian était de 74 ans [57-90]. La médiane du score OMS, renseigné pour 19 patients, était de 1 [0-3]. Une atteinte osseuse, ganglionnaire et viscérale était retrouvée dans respectivement 88%, 55% et 29%. Le diagnostic de métastases métachrones était porté en médiane 64 mois [5-208] après le diagnostic initial. L'AA était initié avec une médiane de 27,5 mois [1,7-106,1] après le diagnostic de maladie métastatique. La médiane du taux de PSA de référence à l'initiation de l'AA était de 95 ng/ml [1,7-1852]. Le PSADT était inférieur à 12 et 3 mois pour respectivement 43 (91%) et

26 (55%) des patients. Il est à noter que le délai entre les deux taux de PSA utilisés pour le calcul du PSADT était inférieur à 3 semaines pour 8 patients. A l'initiation de l'AA, la progression était seulement biologique, seulement radiologique et radio-biologique pour respectivement 57%, 11% et 32% des patients. La testostéronémie était renseignée et conforme à celle attendue sous castration pour 41% des patients. Pour 59% des patients, la testostéronémie n'était pas mentionnée dans le compte-rendu de consultation ; pour la moitié de ces patients la prescription de la castration chimique était clairement indiquée.

Tableau 4. Caractéristiques des patients à l'initiation de l'AA

Caractéristiques	N'/N	n	%
Age, ans	51/51		
Médiane		74	
Etendue		57-90	
Score OMS	19/51		
0		6	32
1		6	32
2		6	32
3		1	5
Localisation(s) métastatique(s)	51/51		
Osseuse		45	88
Viscérale		15	29
Ganglionnaire		28	55
Délai entre le diagnostic initial et celui de métastase(s) métachrones, mois	31/34		
Médiane		64	
Etendue		5-208	
Délai entre le diagnostic de métastase(s) et l'initiation de l'AA, mois	48/51		
Médiane		27,5	
Etendue		1,7-106,1	
PSA, ng/ml	49/51		
Médiane		95	
Etendue		1,7-1852	
PSADT, mois	47/51		
Médiane		2,4	
Etendue		0,4-33,5	
Type de progression	47/51		
Biologique seule		27	57
Radiologique seule		5	11
Biologique et radiologique		15	32
Testostéronémie	51/51		
Taux vérifiant la castration		21	41
Non-évoquée		30	59

N' : nombre de patients évalués ; N : nombre total de patients évaluables ; n : nombre de patients ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; AA : acétate d'abiraterone ; PSA : Prostate-Specific Antigen ; PSADT : Prostate-Specific Antigen Doubling Time

3.2 Durée de traitement par AA et suivi

La durée médiane de traitement par AA était de 3,5 mois [0,4-15,5]. A la DDN, 19 patients (37%) étaient en cours de traitement par AA, dont 12 depuis au moins 3 mois. Neuf d'entre eux étaient considérés en progression, 6 en réponse et 4 étaient non-évalués car traités par AA depuis une durée trop courte. Cinq des patients en réponse était sous AA depuis au moins 3 mois. Pour les 32 patients (63%) qui n'étaient plus en cours d'AA à la DDN, la durée médiane de traitement était de 3,5 mois [0,4-10,5]. Le motif de l'arrêt de l'AA était la progression de la maladie pour 23 patients (80%), le décès pour 8 patients (17%) et des troubles de déglutition pour un patient.

Pour 18 patients (35%), la durée du traitement par AA était inférieure à 12 semaines, durée minimum d'exposition aux traitements évoquée dans les recommandation de 2008 du PCWG (PCWG 2) (22). Parmi ces 18 patients, 4 étaient décédés, raison de l'arrêt de l'AA, et 5 étaient toujours traités par AA à la DDN.

Chez les patients sans et avec réponse biologique à l'AA, la durée médiane de traitement était respectivement de 3,5 mois [0,4-11,6] et de 4,2 mois [0,9-15,5].

Le suivi médian de l'ensemble de la cohorte était de 4,7 mois [0,5-15,6].

3.3 Efficacité du traitement par AA

- Réponse à l'AA (Tableau 5)

Une réponse clinique a été observée chez 87% des 23 patients évalués. Une réponse biologique selon les critères du PCWG2 a été rapportée chez 32% des patients. Une diminution du PSA n'atteignant pas les critères de réponse biologique a été constatée chez 66% des patients. Sept patients (14%) ont présenté un pic avant décroissance du PSA, avec un délai médian entre l'initiation de l'AA et la survenue de ce pic de 4 semaines [1- 9], en excluant un patient pour lequel ce délai était de 29 semaines.

- Echappement à l'AA (Tableau 5)

Au cours du traitement par AA, 50% des 44 patients évalués ont présenté une progression clinique et 65% des 37 patients évalués une progression radiologique. Une progression biologique a été constatée chez 35 des 44 patients (80%) renseignés, avec un délai médian de 2,6 mois par rapport à

l'initiation de l'AA. Pour 9 de ces 35 patients l'AA était poursuivi à la DDN, alors que pour 26 patients, l'AA avait été arrêté, avec un délai médian de 4,4 semaines après la première progression biologique :

- Pour 5 patients, l'AA a été arrêté dès la première constatation de progression biologique, qui était dans tous les cas associée à une progression clinique et/ou radiologique
- Pour 21 patients, l'AA n'a pas été interrompu immédiatement. Pour 15 patients, le traitement a été interrompu après un intervalle d'au moins 3 semaines après la première constatation de progression.

Tableau 5. Evolution clinique, biologique et radiologique en cours de traitement par AA

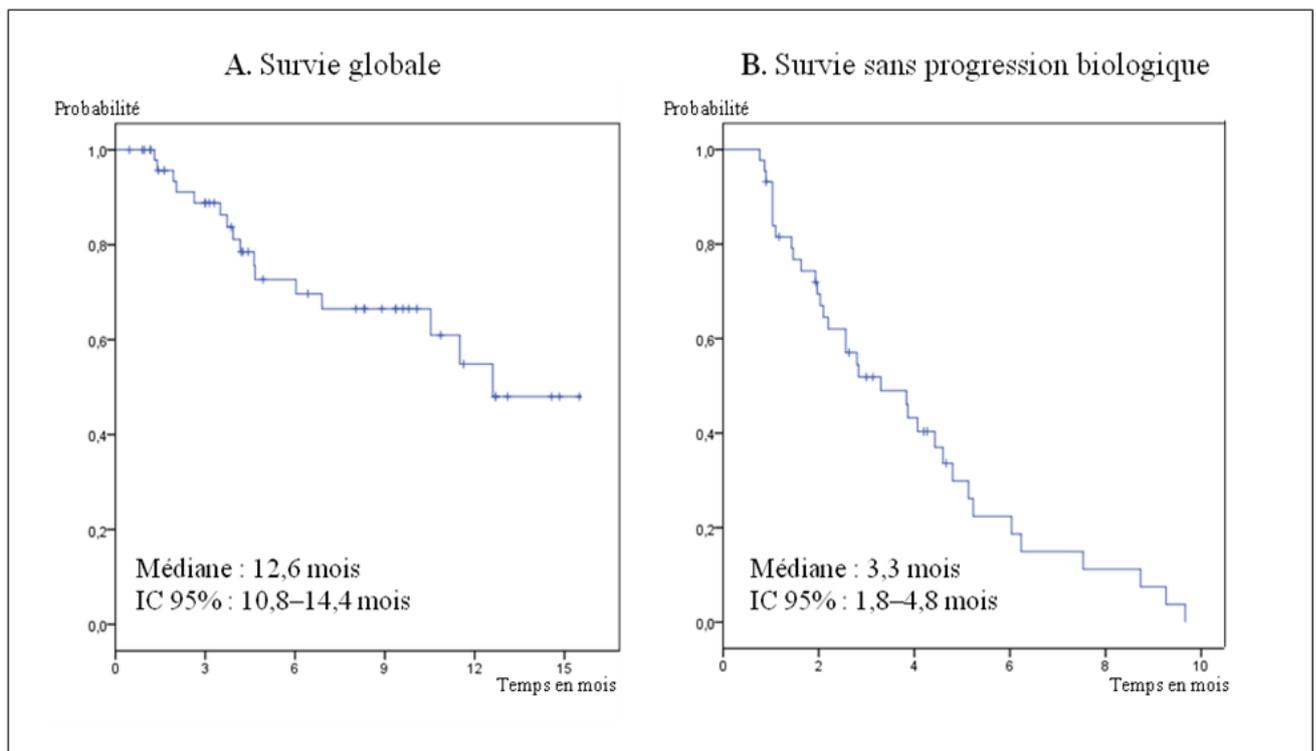
Caractéristiques	N'/N	n	%
Réponse clinique	23/51		
Oui		20	87
Non		3	13
Réponse biologique	47/51		
Oui		15	32
Non		32	68
Diminution du PSA de moins de 50%	47/51		
Oui		31	66
Non		16	34
Progression clinique	44/51		
Oui		22	50
Non		22	50
Progression radiologique	37/51		
Oui		24	65
Non		13	35
Progression biologique	44/51		
Oui		35	80
Non		9	20
Délai entre l'initiation de l'AA et la progression biologique, mois	35/35		
Médiane			2,6
Etendue			0,8-17,6
Délai entre la 1ère progression biologique et l'arrêt de l'AA, semaines	35/35		
Médiane			4,4
Etendue			0-23,7

N' : nombre de patients évalués ; N : nombre total de patients évaluables ; n : nombre de patients ; PSA : Prostate-Specific Antigen ; AA : acétate d'abiratéron

- Résultats de survie

La survie globale médiane était de 12,6 mois [1,3-15,6] et la SSP-PSA médiane de 3,3 mois [0,8-9,7] (Figures 11A et 11B). À la DDN, 17 patients étaient décédés (33%), 19 étaient en cours de traitement par AA (37%) et 15 patients vivants ne l'étaient plus (30%). Pour 8, 3 et 6 des patients décédés, le décès était survenu respectivement en cours de traitement par AA, dans les 30 jours suivants d'arrêt de l'AA et au-delà de ces 30 jours. Parmi les 13 patients pour lesquels le motif du décès était renseigné, dans 8 cas le décès était dû à la progression de la maladie et dans 5 cas à une étiologie infectieuse. La survie médiane après arrêt de l'AA était de 2,2 mois [0-10,0].

Figure 11. Courbes de Kaplan-Meier de survie globale (A) et de SSP-PSA (B)



IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

3.4 Traitement après l'arrêt de l'AA

Parmi les 22 patients dont le traitement après l'arrêt de l'AA était renseigné, 15 patients ont été traités par chimiothérapie. Le cabazitaxel, le docétaxel, la mitoxantrone, l'association carboplatine-VP16 et la vinorelbine ont été prescrits chez respectivement 8, 2, 4, 3 et 2 patients. Un patient a reçu de l'étoposide *per os*, un autre de la capécitabine associée à la vinorelbine. Après l'AA, 13 patients ont été traités par une seule ligne de chimiothérapie, un patient par 2 lignes de chimiothérapie et un autre

par 3 lignes de chimiothérapie. Une hormonothérapie a été reprise chez 4 patients, et pour 3 patients aucun traitement spécifique n'a été mis en place (Tableau 6).

Tableau 6. Prise en charge thérapeutique spécifique après l'arrêt de l'AA

Traitement(s) reçu(s) après l'AA	N	n	%
	22		
Cabazitaxel		8	36
Reprise docétaxel		2	9
Autre(s) chimiothérapie(s)		5	23
Reprise d'une hormonothérapie		4	18
Aucun		3	14

N : nombre de patients évalués ; n : nombre de patients ; AA : acétate d'abiratéron

3.5 Facteurs pronostiques

Les résultats de l'analyse univariée des facteurs pronostiques pour la survie globale et la SSP-PSA sont présentés dans l'Annexe 5. Les seuils choisis pour les variables continues correspondaient globalement aux médianes de ces variables mesurées dans la population totale de l'étude.

Les variables significativement associées à une meilleure **survie globale** en analyse univariée étaient :

- un score OMS ≤ 1 (12,6 vs 2,6 mois, $p=0,050$) (Figure 12)
- un taux de PSA à l'initiation de l'AA ≤ 95 ng/ml (15,6 vs 6,9 mois, $p=0,017$) (Annexe 6)
- une durée de traitement par AA > 3 mois (médiane non-atteinte vs 4,6 mois, $p=0,005$) (Annexe 7).

En analyse multivariée, seul le score OMS à l'initiation de l'AA restait significativement associé à la survie globale ($p=0,028$) (Tableau 7).

Les variables significativement associées à une meilleure **SSP-PSA** en analyse univariée étaient :

- un délai entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA ≥ 2 mois (6,2 vs 2,8 mois, $p<0,001$) (Figure 13A)
- la survenue d'une réponse biologique (6,2 vs 2,2 mois, $p<0,001$) (Figure 13B)

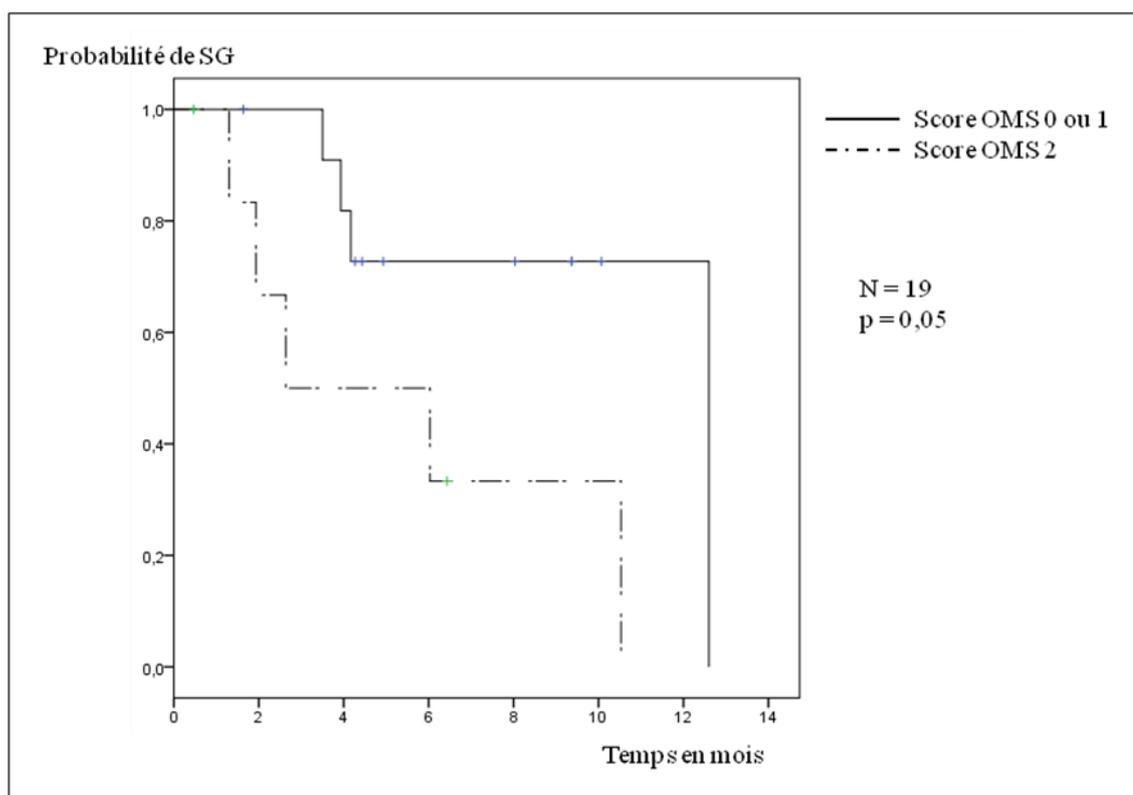
En analyse multivariée, ces deux variables étaient significativement associées à la SSP-PSA ($p=0,002$ et $p=0,037$ respectivement) (Tableau 7).

Tableau 7. Analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie globale et SSP-PSA

Caractéristiques	N	RR	IC 95%	p
Survie globale				
Score OMS >1	19	7,5	1,25-45,12	0,03
PSA à l'initiation de l'AA >95 ng/ml	49	2	0,45-8,87	0,36
Durée du traitement par AA >3 mois	51	0,21	0,03-1,33	0,09
Survie sans progression du PSA				
Délai entre l'initiation de l'AA et le nadir PSA \geq 2 mois	29	0,30	0,11-0,86	0,02
Réponse biologique	43	0,07	0,02-0,36	<0,01

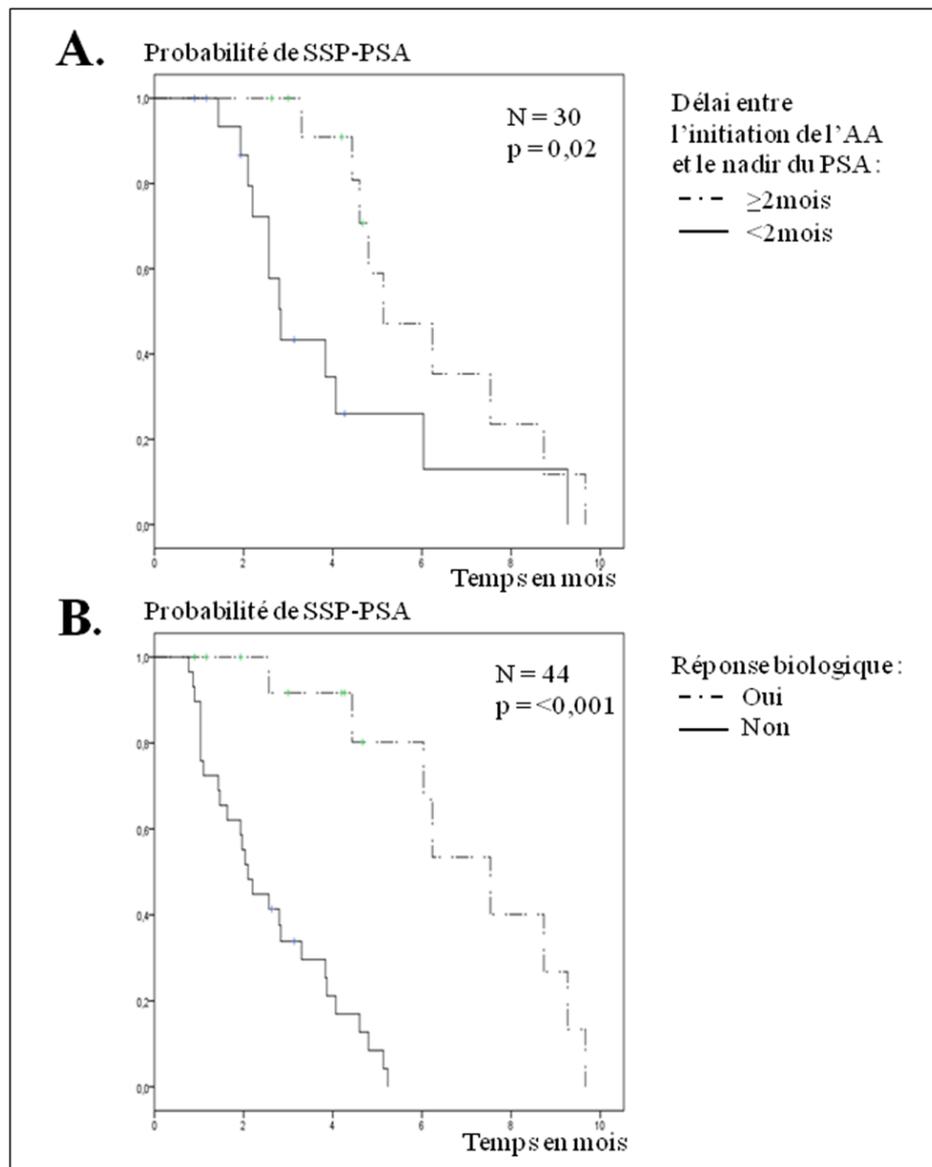
N : nombre de patients évalués ; RR : risque relatif ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; p : valeur p de significativité statistique ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; PSA : Prostate-Specific Antigen ; AA : acétate d'abiratéronne

Figure 12. Courbe de Kaplan-Meier de survie globale selon le score OMS en analyse univariée



OMS : Organisation Mondiale de la santé ; SG : survie globale ; N : nombre de patients évalués ; p : valeur p de significativité statistique

Figure 13. Courbes de Kaplan-Meier de SSP-PSA selon le délai entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA (A) et selon la réponse biologique à l'AA (B) en analyse univariée



SSP-PSA : survie sans progression du PSA ; N : nombre de patients évalués ; p : valeur p de significativité statistique ; AA : acétate d'abiratéronne

3.6 Comparaison de sous-groupes

L'analyse multivariée a montré qu'un délai inférieur à 2 mois entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA avait un impact négatif significatif sur la SSP-PSA. Pour expliquer ce résultat, la répartition des différentes variables a été comparée entre les deux groupes définis par un délai <2 mois et ≥2 mois entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA (Annexe 8). La distribution des variables n'était pas significativement différente entre ces deux groupes, sauf celle de la durée du traitement par AA. Un délai <2 mois entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA était significativement associé à

une durée de traitement par AA <3 mois ($p<0,01$). Tous les patients ayant présenté un délai ≥ 2 mois entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA avaient été exposés au moins 3 mois à l'AA.

3.7 Facteurs prédictifs de réponse biologique

La comparaison de la répartition des différentes variables entre les 2 groupes définis par la réponse biologique et l'absence de réponse biologique est présentée dans l'Annexe 9. Seul l'âge ≤ 74 ans à l'initiation du traitement par AA était significativement associé à une proportion plus importante de réponse biologique, avec dans ce sous-groupe 43% de réponse biologique vs 23% de non-réponse ($p=0,03$). L'âge ≤ 74 ans a donc été mis en évidence comme un facteur prédictif de réponse biologique à l'AA.

3.8 Toxicités

Seize patients ont présenté au moins une toxicité en cours de traitement par AA (Tableau 8). Le plus fréquent des effets indésirables était l'hypokaliémie, retrouvée dans 18% des cas. Des toxicités digestive et hépatique étaient rapportées chez 7% des patients chacune. Une rétention hydro-sodée était constatée chez 2 patients. Un passage en fibrillation auriculaire, seul effet indésirable cardiaque rapporté, est survenu chez un patient ayant pour antécédent une hypertension artérielle et a nécessité une hospitalisation pour cardioversion électrique. La posologie de l'AA a été réduite de 25% pour le seul patient âgé de plus de 85 ans (90 ans), en raison de la survenue d'une rétention hydro-sodée. Notamment, ce patient a présenté une réponse biologique, une SSP-PSA de 8,7 mois et la plus longue durée de traitement par AA (15,5 mois) de la cohorte. Pour 3 patients (6,5%) la compliance à l'AA a été jugée imparfaite. Pour un patient le traitement a été interrompu pendant 15 jours à l'occasion d'un épisode infectieux.

Tableau 8. Toxicités en cours de traitement par AA

Caractéristiques	Patients évalués, N	n	%
Observation d'au moins une toxicité	45		
Oui		16	36
Non		29	64
Détail des toxicités	45		
Hypokaliémie		8	18
Anorexie, nausées, vomissements		3	7
Hépatotoxicité		3	7
Rétention hydro-sodée		2	4
Trouble du rythme cardiaque et/ou déséquilibre tensionnel		1	2

N : nombre de patients évalués ; n : nombre de patients

4 DISCUSSION

Le profil clinique des patients et les résultats obtenus dans la pratique clinique peuvent différer de ceux rapportés dans les essais cliniques. Cette étude avait pour but de comparer les caractéristiques des patients traités par AA dans le cadre de l'ATU à celles des patients inclus dans les essais ayant démontré le bénéfice de ce traitement. Elle visait également à évaluer l'efficacité de l'AA et sa tolérance dans une cohorte de patients non-sélectionnés. Enfin cette étude cherchait à identifier de potentiels facteurs pronostiques et prédictifs chez des patients traités par AA après docétaxel. Ces différents objectifs feront l'objet de la première partie de ce chapitre, dans laquelle nos résultats seront comparés à ceux des essais ayant évalué l'AA après docétaxel. Dans la seconde partie, nous analyserons les phénomènes de résistance à l'AA et présenterons les essais évaluant l'AA avant docétaxel. Puis nous détaillerons les stratégies thérapeutiques émergentes dans la prise en charge des CPMRC et évoquerons le développement de biomarqueurs pronostiques et prédictifs.

4.1 Comparaison aux données de la littérature

4.1.1 Eléments bibliographiques de comparaison

Deux études de phase II et une étude de phase III (COU-AA-301) ont été publiées concernant l'évaluation clinique de l'efficacité et de la tolérance de l'AA à la posologie de 1000 mg/j après docétaxel (76,77,78). En Février 2012 Azria *et al.* ont présenté au congrès de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) dédié aux cancers génito-urinaires (ASCO GU 2012) les résultats d'une étude observationnelle française ambispective multicentrique évaluant la tolérance et l'efficacité de l'AA à partir de l'obtention de son ATU nominative (83). Les principaux résultats des quatre études évoquées ci-dessus et de notre travail sont comparés dans les Tableaux 9 à 11. Pour l'essai de phase III, seuls les résultats des patients inclus dans le bras traité par AA ont été pris en compte.

4.1.2 Caractéristiques des patients

Si certaines caractéristiques cliniques de notre cohorte étaient similaires à celles des patients inclus dans les essais de phases II et III, d'autres différaient significativement. Le score de Gleason, la proportion d'atteintes osseuses et le prétraitement par hormonothérapie étaient comparable entre les différentes études. Le taux de PSA à l'initiation de l'AA était discrètement plus favorable dans notre étude. Au contraire, certaines caractéristiques étaient plus péjoratives dans notre cohorte (Tableau 9). Les patients étaient plus âgés avec une différence d'au moins 5 ans entre leur médiane d'âge et celles des patients inclus dans les trois essais. L'état général était plus altéré : au moins 90% des patients des

essais de phases II et III avait un score OMS ≤ 1 , ce qui était le cas de seulement 64% des patients dans notre travail. La proportion d'atteintes viscérales était plus importante, avec 29% dans notre cohorte vs 11% dans celle de la phase III. Enfin le prétraitement par chimiothérapie était plus lourd, puisque 12% des patients avaient reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie, ce qui n'était le cas d'aucun des patients des essais de phases II et III.

Au total, le profil clinique des patients à l'initiation de l'AA était discrètement plus défavorable dans notre cohorte que dans la littérature. Ceci s'explique par le fait que les patients inclus dans les essais thérapeutiques sont rigoureusement sélectionnés, ce qui n'est pas le cas des patients pris en charge en pratique clinique. Il est à noter que, même si l'état général des patients était évoqué dans tous les dossiers, il n'était gradé selon le score OMS que pour 19 de nos patients, ce qui limite l'interprétation des résultats liés à cette variable.

Tableau 9. Caractéristiques cliniques des patients inclus dans les différentes études évaluant l'AA après docétaxel

Caractéristiques	phase 2 Reid (76) 2010 n=47	phase 2 Danila (77) 2010 n=58	phase 3 De Bono (78) 2011 n=797	Présentation Azria (83) 2012 n=408	Étude Tours 2012 n=51
Age, ans					
Médiane	67	69,5	69	-	74
Étendue	48-87	44-86	-	-	57-90
Score OMS					
≤ 1	91%	97%	90%	-	64%
Score de Gleason					
≤ 7	57%	-	49%	48,8%	48%
Médiane	-	7	-	-	-
Localisation(s) métastatique(s)					
Osseuse	96%	-	89%	91,9%	88%
Viscérale	19%	22%	11%	55,6%	29%
Ganglionnaire	-	-	45%	-	55%
PSA, ng/ml					
Médiane	403	190	128,8	129,3	95
Hormonothérapies préalables					
Nombre médian de ligne(s) (étendue)	4	4	-	-	3 (1-6)
Chimiothérapies préalables					
1 ligne	-	76%	70%	-	70%
2lignes	-	24%	30%	-	17%
>2 lignes	-	0%	0%	-	12%
Nombre médian de ligne(s) (étendue)	1	1	-	1 (1-5)	1 (0-4)

n : nombre de patients ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; PSA : Prostate-Specific Antigen ;

- : non-renseigné

4.1.3 Durée de traitement par AA et suivi

Notre étude a retrouvé une durée du traitement par AA inférieure à celles des études antérieures (Tableau 10). Pour expliquer ce résultat, l'hypothèse d'une moindre réponse à l'AA semble peu probable, puisque la proportion de réponses biologiques est identique dans notre cohorte à celles rapportées dans la littérature.

Plus précisément, la durée de traitement des patients en réponse biologique à l'AA était très inférieure à celle rapportée par Azria *et al.*, avec une médiane de 4,2 mois vs 8,2 mois, alors que celles des patients non-répondeurs étaient similaires dans les deux études (3,5 et 3,2 mois). La proportion de patients en cours de traitement à la DDN n'était pas précisée (83). Dans notre étude, 19 patients (37%) étaient encore traités par AA à la DDN, dont 12 depuis au moins 3 mois : la médiane de durée de traitement par AA doit donc être considérée comme une valeur minimum. Pour les patients dont le traitement par AA était arrêté à la DDN, la durée médiane de traitement était de 3,5 mois.

Au total, le suivi court dans notre étude a pu entraîner une sous-estimation de la durée d'exposition au traitement. Cette sous-estimation concerne particulièrement les patients répondeurs dont la durée de traitement est, par rapport à celle des patients non-répondeurs, plus longue et donc plus à risque d'être sous-évaluée.

Tableau 10. Durée du traitement par AA, suivi et efficacité de l'AA dans les différentes études évaluant l'AA après docétaxel

Caractéristiques	phase 2	phase 2	phase 3	Présentation	Etude
	Reid (76) 2010 n=47	Danila (77) 2010 n=58	De Bono (78) 2011 n=797	Azria (83) 2012 n=408	Tours 2012 n=51
Durée du traitement, mois					
Médiane	5,5	-	8	6,1	3,5
Etendue	-	-	-	-	0,4-15,5
Suivi, mois					
Médiane	-	-	12,8	-	4,7
Réponse biologique	51%	36%	29%	-	32%
Survie sans progression du PSA, mois					
Médiane	5,5	5,5	10,2	-	3,3
Survie globale, mois					
Médiane	-	-	14,8	-	12,6
Décès	-	-	42%	-	30%

n : nombre de patients ; PSA : Prostate-Specific Antigen ; - : non-renseigné

4.1.4 Efficacité de l'AA

La SSP-PSA médiane était plus courte dans notre étude que dans la littérature. La survie globale médiane s'est avérée modérément inférieure à celle du bras traité par AA de l'étude de phase III, mais supérieure à celle du bras traité par placebo (10,9 mois) (78) (Tableau 10).

- Une première explication de ces discordances est le profil clinique des patients à l'initiation de l'AA, plus péjoratif dans notre étude que dans les essais thérapeutiques publiés. En effet, l'altération de l'état général, la proportion importante d'atteinte viscérale et un plus grand nombre de lignes de chimiothérapie préalables étaient possiblement associés à des maladies plus avancées et agressives.
- Une autre hypothèse est que le suivi et le nombre d'évènements soient insuffisants dans cette cohorte de petite taille pour permettre une analyse fiable des résultats de survie. Ainsi, 10 patients (20%) étaient en cours de traitement sans progression biologique à la DDN, dont 5 depuis au moins 3 mois. Le recul insuffisant pourrait également expliquer la moindre proportion de décès dans notre cohorte par rapport à celle de l'étude de phase III.
- Enfin, la SSP-PSA et la durée de traitement différant chacune fortement avec les données de la littérature, une troisième hypothèse peut être proposée : la SSP-PSA courte pourrait être la conséquence d'une exposition insuffisante à l'AA. Il est admis que la durée du traitement est dépendante de la réponse au traitement et de la durée sans progression de la maladie. Ainsi dans la présentation d'*Azria et al.* (83), la durée de traitement était significativement plus longue dans le groupe des répondeurs que dans celui des non-répondeurs, avec une médiane de 87 vs 147 jours ($p < 0,0001$). A l'inverse, l'interruption prématurée d'un traitement dont l'efficacité est réelle mais retardée pourrait diminuer le bénéfice de celui-ci. Ainsi le PCWG2 souligne dans ses recommandations 2008 l'importance de maintenir une exposition au traitement suffisamment longue pour ne pas sous-estimer voire méconnaître l'efficacité d'un nouvel agent (22). Il préconise une durée de traitement minimale de 12 semaines, à condition qu'il n'y ait pas de progression rapide documentée de la maladie ou d'aggravation clinique liée à la maladie ou à une toxicité. Avec les mêmes conditions, le PCWG2 encourage les investigateurs à opter pour la poursuite du traitement lorsque le bilan d'évaluation est équivoque. La durée d'exposition à l'AA était inférieure à 12 semaines pour 18 patients (35%), dont 4 étaient décédés, raison de l'arrêt du traitement, et 5 encore traités par AA à la DDN. Pour les 9 autres patients, l'AA avait été interrompu pour une progression biologique associée dans tous les cas à une progression clinique et/ou radiologique. Au total, l'AA ne semble pas avoir été interrompu trop précocement dans

notre cohorte d'après les recommandations du PCWG2, et cette hypothèse d'une exposition trop courte à l'AA n'explique donc pas les moins bons résultats de SSP-PSA.

En conclusion, le taux de réponses biologiques et la survie globale sont relativement comparables avec les données de la littérature, alors que la SSP-PSA est inférieure, ce qui pourrait être en partie expliqué par les limites de notre étude.

4.1.5 Pic du PSA ou « flare-up »

La durée optimale de traitement peut être difficile à déterminer du fait des limites des méthodes actuelles pour évaluer l'efficacité précoce des traitements. En effet de nombreuses études ont rapporté qu'en dépit d'une efficacité anti-tumorale, le taux de PSA, les lésions tumorales et les symptômes cliniques pouvaient continuer à se majorer au début d'un traitement avant de régresser. Ce phénomène peut survenir après introduction d'une hormonothérapie ou d'une chimiothérapie et est évoqué dans la littérature sous le terme de « flare-up » du PSA ou osseux (22,84,85). Plusieurs études ont montré que la survenue d'un « flare-up » n'avait pas d'impact pronostique négatif (86,87,88). D'après Nelius *et al.* (85), ses mécanismes sont mal compris et son incidence pour le PSA est estimée de 7 à 14%. Le délai médian de survenue de ce pic du PSA est de 2 à 3 semaines, mais peut aller jusqu'à 6 à 8 semaines. Dans un essai de phase II évaluant l'AA, Ryan *et al.* ont rapporté un « flare-up » scintigraphique osseux chez 48% des 23 patients évaluables (89). Dans notre étude, un pic avant décroissance du PSA était observé chez 7 patients (14%). Chez un patient, alors que la castration chimique avait été vérifiée à l'initiation de l'AA, ce pic est survenu 29 semaines après le début de l'AA, ce qui pourrait être dû à un problème technique de mesure. Par ailleurs, pour un patient ce pic a été constaté 9 semaines après le début de l'AA. Ces observations soutiennent les recommandations du PCWG2 (22) qui sont :

- de confirmer tout changement du PSA constaté pendant les 12 premières semaines de traitement par un deuxième dosage réalisé à 3 ou 4 semaines d'intervalle.
- de ne pas utiliser le taux de PSA comme seul critère de décision thérapeutique, en particulier pendant les 12 premières semaines de traitement.

Dans notre étude, le délai médian entre la première progression biologique et l'arrêt de l'AA était de 4,4 semaines. Pour 86% des patients ayant présenté une progression biologique, le traitement n'a pas été interrompu à la première constatation d'une augmentation du PSA. Pour les 14% de patients dont le traitement par AA a été arrêté dès la première progression biologique, une progression clinique et/ou radiologique était systématiquement associée(s). Dans l'étude d'Azria *et al.* (83), les patients étaient considérés comme mauvais répondeurs lorsque l'AA était interrompu précocement en raison d'une progression clinique et/ou radiologique ou du décès. Pour un tiers des patients considérés comme bon répondeurs, le traitement était poursuivi alors que le PSA augmentait. Ces résultats

montrent que les recommandations du PCWG2 sont appliquées dans la pratique clinique hors essai : le PSA n'est généralement pas utilisé comme seul critère de décision d'arrêt de traitement et les progressions biologiques sont vérifiées à distance avant l'interruption du traitement, lorsqu'elles ne sont pas associées à une progression clinique et/ou radiologique évidente(s).

4.1.6 Toxicité

La fréquence des hypokaliémies était similaire aux données de la littérature (Tableau 11). Dans l'essai publié par Reid *et al.* (76), les corticoïdes n'étaient pas systématiquement associés à l'AA pour la prévention du syndrome d'hypersécrétion minéralocorticoïde, ce qui explique la fréquence particulièrement élevée des hypokaliémies. Les autres toxicités étaient moins fréquentes, ce qui contraste avec le profil clinique plutôt péjoratif des patients, notamment en termes d'âge et de prétraitement par chimiothérapie. Cependant, on peut noter que dans l'étude de Danila *et al.*(77) la fréquence des toxicités n'était que peu supérieure à celles de notre étude, alors que les patients étaient également lourdement prétraités (Tableau 9). Cette moindre toxicité de l'AA peut être expliquée par l'exposition plus courte au traitement dans notre cohorte, ainsi que par le recul insuffisant. D'autre part, il est possible que les toxicités soient moins strictement recherchées et gradées dans la pratique courante que dans les essais cliniques, d'autant plus qu'il est parfois difficile de déterminer les effets secondaires spécifiques d'un traitement chez les patients âgés, présentant des comorbidités et altérés par l'évolution de la maladie. En conclusion, notre étude confirme la bonne tolérance de l'AA, donnée importante pour la qualité de vie des patients.

Tableau 11. Toxicité observées dans les différentes études évaluant l'AA après docétaxel

Caractéristiques	phase 2 Reid (76) 2010 n=47	phase 2 Danila (77) 2010 n=58	phase 3 De Bono (78) 2011 n=797	Présentation Azria (83) 2012 n=408	Etude Tours 2012 n=51
Toxicité(s)					
Hypokaliémie	55%	5%	17%	-	18%
Nausées	14%	14%	30%	-	7%
Hépatotoxicité	-	10%	10%	-	7%
Rétention hydro-sodée	15%	9%	31%	-	4%
Anomalie cardio-vasculaire	17%	4%	13%	-	2%
Diminution de posologie ou interruption du traitement pour toxicité	-	-	2%	-	2%
Arrêt du traitement pour toxicité	-	-	19%	3%	0%

n : nombre de patients ; - : non-renseigné

4.1.7 Facteurs pronostiques

Il n'existe à ce jour pas de facteur pronostique robuste au stade de CPMRC. Plusieurs études ont élaboré des nomogrammes pronostiques en première ligne de chimiothérapie métastatique (90), mais aucune de ces études n'était prospective (91,92,90,93). De plus, peu d'études se sont intéressées au pronostic des patients après une première ligne de chimiothérapie (94). Compte tenu du développement actuel de nombreux agents pour le traitement des CPMRC, l'évaluation pronostique dans cette situation pourrait devenir extrêmement utile pour guider la prise en charge et les séquences thérapeutiques. Elle pourrait en particulier aider à décider des indications de chimiothérapie, traitement efficace pour certains patients mais fréquemment pourvoyeurs d'effets indésirables.

Notre étude a mis en évidence différents facteurs pronostiques de survie globale et de SSP-PSA. En analyse univariée, les facteurs significativement associés à une meilleure survie globale étaient :

- un score OMS ≤ 1
- un taux de PSA ≤ 95 ng/ml à l'initiation de l'AA
- une durée de traitement par AA > 3 mois

Seul le score OMS restait significatif en analyse multivariée comme facteur pronostique.

La réponse biologique et le délai entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA étaient associés à la SSP-PSA en analyses uni- et multivariées. Le Tableau 12 résume les données de la littérature concernant les cinq facteurs pronostiques retrouvés en analyses uni- et multivariées dans notre étude.

Tableau 12. Résultats des études ayant évalué les facteurs pronostiques de survie globale et de SSP-PSA retrouvés dans notre étude

Etude	N	Traitement	Facteurs pronostiques de survie globale (valeur seuil) en analyse :	
			univariée (p<0,05)	multivariée (p<0,05)
Berry et al. 1979 (95)	88	CT	-	PS
Emrich et al.1985 (96)	1020	EC	PS (50%)	PS (50%)
Petrylak et al.1992 (97)	147	CT	PS	-
Fossa et al. 1992 (98)	224	NR	PS	PS
Fossa et al. 1992 (99)	58	EC	-	PSA (100ng/ml)
Kelly et al. 1993 (100)	110	EC	PS (80%) D-PSA ≥50%	- D-PSA ≥50%
Sartor et al. 1998 (101)	29	corticoïde	-	D-PSA ≥50%
Smith et al. 1998 (102)	62	estramustine ou étoposide	-	D-PSA ≥50%
Kantoff et al. 1999 (103)	242	mitoxantrone ou corticoïde	PSA (150 ng/ml)	-
Scher et al. 1999 (104)	254	EC	PS (80%) PSA (100 ng/ml) D-PSA ≥50%	D-PSA ≥50%
Nakashima et al. 2000 (105)	74	NR	PS (1) PSA (100 ng/ml)	- -
George et al. 2001 (106)	197	EC	-	PSA (150 ng/ml)
Small et al. 2002 (107)	390	suramine	-	D-PSA ≥50%
Smaletz et al.2002 (91)	409	EC	-	PS
Halabi et al. 2003 (92)	1101	EC	PS PSA (126 ng/ml)	PS PSA (126 ng/ml)
Halabi et al. 2003 (108)	162	HT	PS (1) PSA (59 ng/ml)	PS (1) -
Petrylak et al.2006 (109)	551	SWOG 99-16	D-PSA ≥30%	D-PSA ≥30%

Etude	N	Traitement	Analyse univariée (p<0,05)	Analyse multivariée (p<0,05)
Oudard et al. 2007 (110)	250	CT	PS	PS
			PSA	-
Armstrong et al. 2007 (93)	1006	TAX327	PS (70%)	PS (70%)
			PSA (114 ng/ml)	PSA (114 ng/ml)
Armstrong et al. 2007 (111)	989	TAX327	D-PSA ≥30%	D-PSA ≥30%
Hussain et al. 2009 (112)	1078	HT ou docétaxel	-	D-PSA ≥30%
Armstrong et al. 2010 (94)	640	TAX327	-	PS (70%)
			-	durée de la 1ère ligne de CT
Miyake et al. 2011 (113)	257	docétaxel	PS (70%)	PS (70%)
			PSA (50 ng/ml)	-

SG : survie globale ; N : nombre de patients ; p : valeur p de significativité statistique ; CT : chimiothérapie ; PS : *performans status* ; EC : essais cliniques ; NR : non-renseigné ; PSA : Prostate-Specific Antigen ; D-PSA : Diminution du PSA après traitement ; HT : hormonothérapie

4.1.7.1 Etat général

L'état général ou *performans status* est apparu comme un facteur pronostique robuste de survie globale, ce qui concorde avec les résultats de nombreuses études antérieures. Au sein du bras AA de l'étude pivot de phase III, la survie globale était très différente entre les sous-groupes définis par un score OMS ≤ 1 et > 1 , avec des médianes de survie globale de respectivement 15,3 et 7,3 mois, qui n'ont pas été comparées statistiquement (78). De plus, le seul sous-groupe pour lequel le bénéfice de l'AA n'était pas significatif était celui défini par un score OMS > 1 (RR=0,81 ; IC 95% = 0,53-1,24), ce qui corrobore l'impact pronostique négatif d'un moins bon état général. Cependant, l'interprétation de la valeur pronostique du score OMS dans notre étude est limitée par le faible nombre de patients renseignés pour cette donnée (19 patients).

4.1.7.2 Taux de PSA à l'initiation de l'AA

Le taux de PSA à l'initiation de l'AA s'est avéré être un facteur pronostique de survie globale en analyse univariée. De manière concordante, au sein du bras AA de l'étude pivot de phase III la survie globale médiane était de 12,8 mois lorsque le PSA à l'inclusion était supérieur à la médiane (128 ng/ml), alors qu'elle était de 16,2 mois quand le PSA était inférieur à 128 ng/ml (78). Au stade métastatique, la valeur pronostique du taux de PSA mesuré en début de traitement a été rapportée dans de nombreuses publications, qui proposaient divers seuils, de 50 à 150ng/ml (113,106). Dans plusieurs

de ces études comme dans la notre, les résultats significatifs en analyse univariée ne l'étaient pas en analyse multivariée, ce qui ne permet pas de considérer le taux de PSA initial comme un facteur pronostique robuste.

4.1.7.3 Durée du traitement

Notre étude a montré qu'une durée de traitement >3 mois était associée à une meilleure survie globale, sans que cette association soit significative en analyse multivariée. La durée de traitement n'a été que peu étudiée comme facteur pronostique dans la littérature. Seuls Armstrong *et al.* ont montré que la durée d'une première ligne de chimiothérapie avait une valeur pronostique (94). Cependant la valeur pronostique de la durée de traitement est discutable, car celle-ci dépend de la durée sans progression de la maladie, qui a elle-même une valeur pronostique d'après certains auteurs (114). En conclusion, la durée de traitement n'apparaît pas comme un facteur pronostique indépendant robuste.

4.1.7.4 Réponse biologique

La réponse biologique avait un impact positif sur la SSP-PSA significatif en analyse multivariée. Ce résultat est cohérent avec ceux des études ayant montré que la diminution en cours de traitement du PSA de $\geq 30\%$ ou $\geq 50\%$ par rapport à sa valeur de référence avait une valeur pronostique pour la survie globale (Tableau 12). Dans les deux études randomisées TAX327 et SWOG 99-16, la décroissance du PSA de $\geq 30\%$ par rapport à son taux initial, à 3 mois de l'initiation du docétaxel, avait un impact très favorable sur la survie globale avec un RR de respectivement 0,50 et 0,43 (avec pour IC 95% respectivement [0,43-0,58] et [0,34-0,55]) (111,109). Cependant, en raison du manque d'études prospectives, on ne peut définitivement conclure que la diminution du PSA post-traitement reflète un véritable bénéfice clinique et à ce jour aucune thérapie n'a été approuvée sur ce seul critère.

4.1.7.5 Délai entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA

L'impact négatif sur la SSP-PSA d'un délai <2 mois entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA est difficile à interpréter. Contrairement à ce qui a été observé, la diminution rapide du PSA aurait pu être associée à une plus grande sensibilité à l'AA et donc à une meilleure SSP-PSA.

- Pour expliquer ce résultat, la distribution des différentes variables a tout d'abord été comparée entre les deux sous-groupes définis par un délai <2 mois ou ≥ 2 mois entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA : la seule variable répartie de manière significativement déséquilibrée était la durée de traitement. Dans le sous-groupe défini par un délai <2 mois entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA, la durée de traitement par AA était ≤ 3 mois pour 43% des patients et >3 mois pour seulement 19% des patients. Dans le sous-groupe défini par un délai ≥ 2 mois entre

l'initiation de l'AA et le nadir du PSA, tous les patients ont été exposés à l'AA plus de 3 mois. Ces résultats soulignent la potentielle valeur pronostique de la durée de traitement par AA, même si son interprétation est délicate. L'impact pronostique inattendu du délai entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA pourrait donc être dû à un biais de répartition des patients selon la durée de traitement par AA.

- Par ailleurs, comme nous l'avons évoqué plus tôt, le PSA peut manquer de sensibilité pour évaluer l'efficacité précoce d'une thérapie, en raison de la possible survenue d'un phénomène de « flare-up ». De plus, certains agents peuvent induire des changements du taux de PSA par modulation de l'expression du PSA plutôt que par une véritable action sur la prolifération et la survie tumorale. Nous développerons ce concept dans la seconde partie de ce chapitre. Une hypothèse possible est qu'une diminution du PSA dans les 2 mois suivant le début de l'AA reflète plus une modulation d'expression génique qu'un effet anti-tumoral, contrairement à une modification du PSA plus tardive. Ceci pourrait expliquer l'impact du délai entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA sur la SSP-PSA.
- Enfin il faut souligner que cette variable n'était renseignée que pour 29 patients (57%), ce qui peut en atténuer la valeur pronostique.

Les résultats de notre étude ne permettent donc pas de conclure que le délai de survenue d'un éventuel nadir du PSA après initiation de l'AA est un facteur pronostique indépendant et robuste.

En conclusion, notre étude n'a pas mis en évidence de facteur pronostique robuste, hormis la réponse biologique, variable associée à une SSP-PSA favorable.

4.1.8 Facteurs sans valeur pronostique retrouvée

Il est intéressant de souligner le fait que certains facteurs n'ont pas présenté de valeur pronostique dans notre étude, de manière concordante ou non avec les données de la littérature.

4.1.8.1 Traitements préalables

Notre étude n'a pas mis en évidence de valeur pronostique au nombre de lignes d'hormonothérapie préalables, ni à la durée d'hormono-résistance avant l'initiation de l'AA, ni aux caractéristiques du prétraitement par chimiothérapie. Ce dernier point concorde avec les résultats de l'essai pivot de phase III, dans lequel la survie globale était peu différente entre les sous-groupes prétraités par 1 vs 2 de ligne(s) de chimiothérapie, avec des médianes de respectivement 15,4 vs 14,0

mois (78). A partir des données de cette même étude, Chi *et al.* ont présenté au congrès de l'ASCO GU 2012 une analyse *post-hoc* du bénéfice de survie en fonction des caractéristiques du prétraitement par docétaxel (115). Au sein du bras AA les résultats de survie globale, qui n'ont pas été comparés statistiquement, étaient peu différents selon :

- les sous-groupes définis par une durée du traitement par docétaxel ≤ 3 mois *vs* > 3 mois, avec des médianes de survie globale de 14,6 *vs* 16,2 mois respectivement
- les sous-groupes définis par un délai ≤ 3 mois *vs* > 3 mois entre la dernière cure de chimiothérapie et l'initiation de l'AA, avec des médianes de survie globale de 15,0 *vs* 16,1 mois respectivement.

Au total, de manière concordante avec les données de la littérature, notre étude n'a pas mis en évidence d'influence des caractéristiques des traitements préalables et de la réponse à ces traitements sur le pronostic des patients traités par AA après docétaxel.

4.1.8.2 Temps de doublement du PSA (PSADT)

Le PSADT a été initialement identifié dans les cancers prostatiques localisés comme marqueur pronostique de rechute et de survie après prostatectomie radicale ou radiothérapie à visée curative (116). Au stade métastatique, le PSADT s'est avéré plus long chez les patients hormono-naïfs que chez ceux présentant un CPMRC (117). Puis deux études ont mis en évidence (117) la valeur pronostique du PSADT dans les CPMRC (118,110). Les résultats de ces études sont comparés aux nôtres dans le Tableau 13. Ces données suggèrent que le PSADT pourrait être un facteur pronostique prometteur dans les CPMRC, même s'il n'était pas statistiquement significatif dans notre étude dont la puissance est faible.

Tableau 13. Résultats des études ayant évalué le PSADT comme facteur pronostique

Caractéristiques	Semeniuk <i>et al.</i>	Oudard <i>et al.</i>	Etude Tours
	2006 (118) n=224	2007 (110) n=250	2012 n=51
Traitement(s)	divers	CT	AA
Valeur seuil du PSADT (jours)	70	45	61
Médiane de survie globale (mois) :			
avec PSADT < seuil	11	16,5	10,5
avec PSADT > seuil	19	26,4	15,6
p	p<0,0001	0,04	0,26

n : nombre de patients ; CT : chimiothérapie ; AA : acétate d'abiratéronne ; PSADT : Prostate-Specific Antigen Doubling Time ; p : valeur p de significativité statistique

4.1.9 Facteurs prédictifs

Dans notre travail, seule la variable « **âge** » était significativement associée à la réponse biologique, avec 43% *vs* 23% de réponses biologiques chez les patients âgés respectivement de moins de 75 ans et d'au moins 75 ans. Ce résultat est contradictoire avec ceux de l'analyse *post-hoc* de l'essai pivot de phase III présentée au congrès de l'ASCO GU 2012 par Mulders *et al.*(119). Cette étude évaluait l'efficacité de l'AA en fonction de l'âge des patients. Au sein du bras AA, les patients âgés de plus de 74 ans présentaient une proportion plus élevée de réponses biologiques que les moins de 75 ans, avec 34% *vs* 26% de réponses du PSA. On peut émettre l'hypothèse que les patients âgés inclus dans les essais cliniques sont particulièrement sélectionnés et ont un profil clinique plus favorable que les patients pris en charge hors essai. Au total, ces résultats discordants ne permettent pas de conclure sur la valeur de l'âge des patients comme marqueur prédictif de réponse biologique à l'AA.

Dans un des essais de phase II évaluant l'AA, la réponse biologique était plus fréquente chez les patients non-prétraités par **kétoconazole** (45%) que chez ceux prétraités (26%) (77). Cet écart n'était pas statistiquement significatif, mais il a été pris en compte dans le design de l'essai de phase III. Une hypothèse est que le prétraitement par kétoconazole exerce une pression de sélection et favorise l'émergence de clones résistants à l'inhibition du CYP17. Notre étude, qui ne comptait que 6 patients (12%) prétraités par kétoconazole, n'a pas montré de corrélation inverse entre le prétraitement par kétoconazole et la réponse biologique à l'AA. L'impact du prétraitement par kétoconazole reste donc à déterminer.

En conclusion, l'ensemble de ces résultats ne fait pas apparaître de facteur prédictif robuste de non-réponse à l'AA parmi les variables étudiées, et ne justifient donc pas de remise en cause de l'indication actuelle de l'AA. A ce jour, tous les patients suivis pour un CPMRC en progression après docétaxel peuvent bénéficier de l'AA, quels que soient leurs caractéristiques cliniques et leurs prétraitements.

4.1.10 Traitements post-AA

Parmi les 15 patients traités par chimiothérapie après l'AA, 8 patients ont reçu du cabazitaxel, seule chimiothérapie validée en seconde ligne métastatique pour les CPMRC. Treize de ces 15 patients n'ont reçu qu'une ligne de chimiothérapie, probablement du fait du stade avancé de la maladie et de l'altération de l'état général. Il est intéressant de constater que pour 4 patients considérés en échappement aux traitements hormonaux, une hormonothérapie a été reprise après l'arrêt de l'AA. Ce choix de traitement peut être expliqué par une altération de l'état général ayant contre-indiqué la chimiothérapie ou par une stabilisation ou une évolution indolente de la maladie ayant permis de

retarder l'indication de chimiothérapie. Cette stratégie semble rationnelle compte tenu de l'avènement du concept de « résistance à la castration » selon lequel la prolifération tumorale peut rester dépendante de la voie du récepteur aux androgènes même en situation de résistance à la castration.

4.1.11 Limites

Notre étude a pour principales limites son caractère rétrospectif, le petit nombre de patients et le suivi court. D'autre part, les bilans d'évaluation se sont avérés moins exhaustifs et reproductibles que dans les essais cliniques : les informations cliniques étaient moins complètes et précises, les dosages du PSA pouvaient être réalisés à des intervalles très variables et dans des laboratoires différents, et tous les patients n'étaient pas évalués morphologiquement. Le manque de reproductibilité de l'évaluation des symptômes est une limite particulièrement importante eu égard aux recommandations du PCWG2, qui focalisent les objectifs thérapeutiques sur la correction ou la prévention des manifestations cliniques liées à la maladie. Enfin pour 8 patients le délai entre les deux taux de PSA utilisés pour le calcul du PSADT était inférieur à 3 semaines, intervalle insuffisant pour avoir une bonne représentativité de la cinétique du PSA (117).

4.2 Perspectives dans la prise en charge des CPMRC

4.2.1 Résistance à l'AA

Les bénéfices cliniques et en survie obtenus avec l'inhibition du CYP17 par l'AA confirment que la prolifération tumorale peut rester dépendante de la signalisation par le récepteur aux androgènes dans les CPMRC. Ces résultats valident l'évolution du concept d'« hormono-résistance » vers celui de « résistance à la castration ». Cependant une certaine proportion de patients présente une résistance primaire à l'AA et la majorité des patients initialement répondeurs à l'AA développe une résistance secondaire. La durée de la réponse à l'AA (moins de 12 mois) est plus courte que la durée d'hormono-sensibilité initiale (environ 24 mois), ce qui témoigne d'une probable majoration de l'instabilité génétique et des capacités d'adaptation des clones tumoraux sélectionnés au cours de l'évolution de la maladie. Différents mécanismes peuvent expliquer la résistance à l'AA.

4.2.1.1 Persistance de la synthèse androgénique

La résistance à l'AA pourrait être expliquée par la persistance d'une synthèse résiduelle d'androgènes, comme le suggère la présence de métabolites des androgènes dans les urines en cours de traitement par AA (120). Il avait été montré sous castration que la diminution des concentrations

sériques de testostérone et DHT n'était pas corrélée à la décroissance de leurs taux intra-tumoraux, ce qui suggérait la persistance d'une synthèse androgénique intra-tumorale (121). Deux études ont mis en évidence dans des xénogreffes de souris une augmentation de l'expression du CYP17 en réponse au traitement par AA, mécanisme de maintien d'une certaine imprégnation androgénique intra-tumorale (122,123). Plusieurs auteurs ont suggéré que l'augmentation de l'exposition à l'AA, soit par une majoration de posologie soit par la prise au cours d'un repas riche en graisses, pourrait optimiser l'inhibition de la synthèse androgénique intra-tumorale et reverser certaines résistances à l'AA (124).

4.2.1.2 Emergence de récepteurs aux androgènes altérés

Par ailleurs, Mostaghel *et al.* ont mis en évidence dans des xénogreffes murines que le traitement par AA entraînait une augmentation de l'expression de **variants d'épissage** des récepteurs aux androgènes, dont l'activation est androgéno-indépendante du fait de la perte du domaine de liaison aux androgènes (122). Ce mécanisme de résistance thérapeutique était également rapporté sous castration (63, 64).

De plus, Richards *et al.* ont récemment montré que certains récepteurs aux androgènes **mutés** et ainsi rendus hypersensibles à divers stéroïdes pourraient être activés par les thérapies associées à l'AA (125). Ainsi l'éplérénone serait capable d'activer certains récepteurs aux androgènes mutés dans le domaine de liaison du ligand. de même, les glucocorticoïdes utilisés pour la prévention du syndrome d'hypersécrétion minéralocorticoïde pourraient atteindre des concentrations sériques suffisantes pour activer certains récepteurs aux androgènes mutés. Richards *et al.* suggéraient que l'inhibition des récepteurs aux androgènes mutés et hyperactivables pourrait être optimisée par l'augmentation de posologie de l'AA ou son association au MDV3100.

4.2.1.3 Voie des facteurs de croissance

La résistance à l'AA, comme la résistance à la castration, peut être expliquée par le fait que la prolifération cellulaire soit indépendante de la liaison des androgènes à leur récepteur. En effet, la voie du récepteur aux androgènes peut être activée indépendamment de la fixation du ligand, par des altérations des cofacteurs du récepteur aux androgènes ou par des facteurs de croissance et cytokines. De plus, la différenciation NE des cellules tumorales, activées par des facteurs de croissance paracrines, peut également favoriser leur insensibilité à la privation en androgènes induite par l'AA. Les clones tumoraux dont la prolifération est androgéno-indépendante pourraient être sélectionnés par les hormonothérapies antérieures à l'AA et expliquer certaines résistances primaires.

4.2.1.4 Résistance croisée

Enfin, plusieurs études ont suggéré l'existence d'une résistance croisée entre l'AA et le prétraitement par docétaxel. Des études *in vitro* ont montré que l'efficacité du docétaxel pouvait être en partie médiée par une action sur la voie du récepteur aux androgènes, via différents mécanismes. Le docétaxel pourrait entraîner une séquestration cytoplasmique et une diminution de l'expression du récepteur aux androgènes (126, 127), ainsi qu'une accumulation intranucléaire des répresseurs de son activité (128). Le prétraitement par docétaxel pourrait sélectionner des clones indépendants de la voie du récepteur aux androgènes, ce qui expliquerait certaines résistances primaires à l'AA.

Corroborant l'hypothèse d'une résistance croisée, Mezynski *et al.* ont montré récemment dans une cohorte de 54 patients que le docétaxel était moins efficace après traitement par AA que ce qui était attendu d'après les résultats des deux études pivot de phase III évaluant le docétaxel (129).

Deux études de phase II ont été réalisées et un essai de phase III est en cours pour évaluer l'efficacité de l'AA chez des patients présentant un CPMRC et chimio-naïfs (130,89). Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire de l'étude de phase III COU-AA-302 ayant inclus 1088 patients ont été présentés au congrès de l'ASCO en Juin 2012 (131). Le Tableau 14 résume les caractéristiques des patients, la durée de traitement, le suivi, les résultats d'efficacité et la toxicité présentés dans les trois études citées ci-dessus et dans notre étude. L'AA semble plus efficace en termes de réponses biologiques à l'AA et de SSP-PSA lorsqu'il est utilisé avant plutôt qu'après le docétaxel. Ces constatations concordent avec l'hypothèse d'une résistance croisée entre l'AA et le docétaxel et d'une sélection par le prétraitement par docétaxel des clones indépendants de la voie du récepteur aux androgènes.

Cependant l'interprétation de ces résultats est à nuancer par le fait que les patients prétraités par chimiothérapie présentent une maladie plus avancée et plus agressive par rapport aux patients chimio-naïfs, ce qui explique en partie la moindre efficacité de l'AA après docétaxel.

Tableau 14. Caractéristiques cliniques des patients, suivi, durée de traitement, résultats d'efficacité et toxicités rapportés dans les études évaluant l'AA chez des patients chimio-naïfs, et dans notre étude

Caractéristiques	phase 2 Attard (130) 2009 n=42	phase 2 Ryan (89) 2011 n=33	phase 3 Ryan (131) 2012 n=546	Etude Tours 2012 n=51
Age, ans				
Médiane	70	-	71	74
Etendue	50-84	-	44-95	57-90
Score OMS				
≤1	100%	-	-	64%
Gleason				
≤7	46%	-	46%	48%
Médiane	-	8	-	-
Localisation(s) métastatique(s)				
Osseuse	76%	78,7%	83%	88%
Viscérale	19%	9%		29%
Ganglionnaire	55%	-	49%	55%
PSA, ng/ml				
Médiane	110	23	42	95
Hormonothérapies préalables				
Nombre médian de lignes (étendue)	3	2 (2-4)	-	3 (1-6)
Durée du traitement, mois				
Médiane	-	14,4	-	3,5
Etendue	-	1,8-23,9	-	0,4-15,5
Suivi, mois				
Médiane	16,6	19,3	22,3	4,7
Réponse biologique	67%	79%	62%	32%
Survie sans progression du PSA, mois				
Médiane	7,5	16,3	11,1	3,3
Toxicité(s)				
Hypokaliémie	88%	21%	17%	18%
Nausées	-	12%	-	7%
Hépatotoxicité	5%	15%	12%	7%
Rétention hydro-sodée	31%	24%	28%	4%
Anomalie cardio-vasculaire	40%	18%	19-22%	2%
Diminution de posologie ou interruption du traitement pour toxicité	5%	-	-	2%

n : nombre de patients ; - : non-renseigné ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ;
PSA : Prostate-specific Antigen

4.2.2 Quelles stratégies thérapeutiques ?

4.2.2.1 Place de l'AA avant la chimiothérapie

Comme nous l'avons évoqué ci-dessus, deux études de phase II ont montré que l'AA pourrait être plus efficace chez des patients chimio-naïfs et donc être utilisé à un stade plus précoce des CPMRC que son indication actuelle. Il faudra attendre les résultats définitifs de l'étude de phase III COU-AA-302 avant que puisse être éventuellement validée l'indication de l'AA avant docétaxel. Cependant l'interprétation statistique de cette étude pourrait être délicate et sa conclusion équivoque, du fait de l'utilisation d'un double critère de jugement principal et de l'effectif peut-être insuffisant compte tenu des analyses intermédiaires programmées.

4.2.2.2 Nouvelles molécules

L'avènement récent de molécules ayant démontré leur bénéfice en survie chez des patients suivis pour un CPMRC ainsi que l'émergence de molécules prometteuses devraient rapidement complexifier les décisions thérapeutiques et les stratégies de prise en charge.

- MDV3100

Parallèlement à l'avènement de l'AA, plusieurs hormonothérapies ont été développées. L'une d'entre elles est à un stade avancé de développement : le MDV3100 ou enzalutamide. Il s'agit d'un nouvel antiandrogène dont l'affinité pour le récepteur aux androgènes est 5 à 8 fois supérieure à celle du bicalutamine. Une fois fixé au domaine de liaison du ligand, le MDV3100 empêche la translocation du récepteur aux androgènes dans le noyau et sa fixation à l'ADN, et diminue le recrutement des coactivateurs de la transcription. L'étude de phase I-II évaluant le MDV3100 a montré des résultats d'efficacité prometteurs, avec une très bonne tolérance (132). Les résultats préliminaires de l'étude de phase III AFFIRM ont été présentés par Scher *et al.* au congrès de l'ASCO GU 2012 (133). Cette étude menée chez 1199 patients présentant un CPMRC prétraités par chimiothérapie a montré un gain de survie globale avec le MDV3100 estimé à 4,8 mois par rapport au placebo (18,4 vs 13,6 mois). L'étude de phase III PREVAIL menée chez des patients chimio-naïfs est en cours.

- TAK700

Une autre hormonothérapie, ciblant comme l'AA le CYP17 et donc la synthèse des androgènes, est en cours d'évaluation : le TAK700 ou ortenel. Le plan de l'étude de phase III menée chez des patients présentant un CPMRC chimio-naïfs a été présenté au congrès de l'ASCO GU 2012 (134). Cette étude est programmée pour inclure 1454 patients n'ayant pas reçu de traitement ciblant les androgènes surrenaliens ou de chimiothérapie dans les 2 ans précédant l'inclusion. Cet essai compare le TAK700 à la dose de 400 mg par jour à un placebo, les 2 bras de traitement recevant 10 mg de prednisone par jour. Le critère de jugement principal est la survie globale, et les critères secondaires sont le taux de réponse du PSA, les changements du nombre de CTC et le temps jusqu'à la progression des douleurs liées à la maladie. Une étude de phase III équivalente est en cours chez les patients prétraités par chimiothérapie pour un CPMRC.

- EPI-001

L'EPI-001 est un nouvel anti-androgène ciblant le domaine N-terminal des récepteurs aux androgènes, et donc potentiellement actif sur les variants d'épissage ayant perdu le domaine de liaison du ligand. Andersen *et al.* (135) ont montré dans des cultures cellulaires que l'EPI-001 inhibait la prolifération des cellules présentant les variants AR-653 du récepteur aux androgènes dépourvus du domaine de liaison du ligand et ainsi constitutivement actifs. Ils ont également mis en évidence dans des xéno greffes de CPMRC que l'EPI-001 entraînait une réduction tumorale et une augmentation de la survie des souris, sans toxicité notable.

Au total, il est très probable que dans un futur proche au moins deux options d'hormonothérapie (l'AA et le MDV3100) soient disponibles pour le traitement des CPMRC après voire avant docétaxel. La détermination de la séquence optimale de ces hormonothérapies entre elles et par rapport aux traitements non-hormonaux constituera alors un enjeu majeur de la prise en charge des CPMRC. Plusieurs données précliniques suggèrent que l'association de ces deux hormonothérapies pourrait reverser certains phénomènes de résistance thérapeutiques, ce qui sera à évaluer prospectivement.

- Cabazitaxel

De nouveaux agents cytotoxiques ont également été développés. Ainsi le cabazitaxel, taxane semi-synthétique stabilisateur des microtubules, est la première chimiothérapie à avoir démontré une efficacité sur la survie après docétaxel. Cet agent présente, entre autres caractéristiques, un meilleur passage de la barrière hémato-encéphalique que le paclitaxel ou le docétaxel. L'étude pivot de phase

III menée chez 755 patients présentant un CPMRC en progression après docétaxel a montré un gain en survie globale et en temps jusqu'à progression de respectivement 2,4 et 3,3 mois avec le cabazitaxel par rapport à la mitoxantrone (136). De manière notable, 57,4% des patients du bras cabazitaxel ont présenté une toxicité de grade ≥ 3 , principalement liée aux neutropénies fébriles et aux diarrhées. Le cabazitaxel doit donc être prescrit avec précautions, avec notamment la prescription de facteurs de croissance granulocytaires pour les patients considérés à risque de neutropénie fébrile. La place optimale du cabazitaxel par rapport à l'AA et aux autres agents émergents reste à déterminer, et devra tenir compte de son rapport bénéfice-risque.

- Sipuleucel-T

L'immunothérapie a fait l'objet de plusieurs études dans les CPMRC. En juin 2010, la FDA a autorisé la mise sur le marché du sipuleucel-T, premier vaccin validé dans la prise en charge des CPMRC. Il s'agit d'un vaccin autologue, dont le principe repose sur le prélèvement de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) par leucophérèse et leur activation *ex vivo* par une protéine constituée par la fusion de l'antigène PAP (phosphatase acide prostatique) particulièrement retrouvé dans les cellules de cancer de la prostate et d'un facteur de croissance de la lignée granulocytaire et monocyttaire (GM-CSF). Les CPA ainsi activées sont ensuite injectées au patient et sont capables de stimuler les lymphocytes T pour les diriger contre les cellules tumorales. Deux essais de phase III, menés chez 127 et 512 patients présentant un CPMRC sans métastases viscérales, ont démontré l'efficacité du sipuleucel-T, avec un gain de respectivement 4,5 et 4,1 mois de survie globale par rapport au placebo (137,138). Le principal inconvénient de ce traitement est son coût élevé. Une des questions soulevée par l'utilisation de cette approche thérapeutique est son impact sur l'efficacité des traitements ultérieurs.

- Alpharadin

Différents traitements ont également été développés pour le traitement des CPMRC avec spécifiquement atteintes osseuses. L'efficacité de la radiothérapie métabolique a été démontrée dans l'étude de phase III ALSYMPCA présentée en 2011 au congrès de l'ESMO qui évaluait l'alpharadin ou radium-23 (139). Ce radiopharmaceutique se distribue relativement spécifiquement dans l'os et émet des particules α qui irradient sur une très faible distance et entraînent une lyse cellulaire par lésions de l'ADN (140). L'étude ALSYMPCA a été réalisée chez 922 patients suivis pour un CPMRC, présentant au moins deux foyers osseux à la scintigraphie mais pas d'atteinte viscérale, prétraités ou non par docétaxel. La survie globale était améliorée de 3,8 mois dans le bras alpharadin par rapport au placebo, avec une excellente tolérance. Le dossier de soumission à la FDA et à l'EMA est en cours d'élaboration.

- Ipilimumab

L'ipilimumab est une immunoglobuline monoclonale ciblant le récepteur CTLA-4 (Cytotoxic Lymphocyte T-Associated protein 4) exprimé à la surface des lymphocytes T et servant à réguler négativement leur activation. En bloquant le CTLA-4, l'ipilimumab empêche le retrocontrôle négatif de l'activation lymphocytaire T et agit comme un immunostimulant (141). L'ipilimumab a montré des résultats prometteurs dans différents essais évaluant son efficacité dans les CPMRC, seul ou en association à d'autres agents comme le GM-CSF, le docétaxel ou des vaccins, notamment le GVAX® (142,143). Deux études de phase III évaluant l'ipilimumab par rapport à un placebo pour le traitement des CPMRC sont en cours : l'une chez des patients chimio-naïfs, l'autre chez des patients prétraités par docétaxel et au décours d'une radiothérapie délivrée sur une lésion osseuse (143). Toutefois, les toxicités immunologiques et endocriniennes de l'ipilimumab limitent son développement dans les cancers prostatiques peu ou asymptomatiques.

- Thérapies ciblant les facteurs de croissance ou leur récepteur

Il a été montré que les **récepteurs à l'EGF** ou EGFR à activité tyrosine-kinase, étaient surexprimés dans 18 à 37% des CPMRC (144). L'un des membres de cette famille de récepteurs, l'HER2 (Human EGF Receptor-2), a été retrouvé surexprimé dans 78% des CPMRC (145). Les anticorps thérapeutiques ciblant ces récepteurs, le cetuximab, le panitumumab et le trastuzumab pour l'HER2, se sont montrés efficaces dans des modèles précliniques et des essais précoces (146,147). En revanche, les petites molécules inhibitrices des tyrosine-kinases ou TKI comme le géfitinib, l'erlotinib et le lapatinib ont montré des résultats contradictoires dans les études précliniques (148). Il faut souligner que contrairement aux cancers mammaires, broncho-pulmonaires et colorectaux, il n'existe pas dans les CPMRC de marqueurs prédictifs permettant de sélectionner les patients particulièrement susceptibles de bénéficier des thérapies ciblant l'EGFR.

Par ailleurs, il a été montré que les **récepteurs à l'IGF** ou IGFR étaient impliqués dans la prolifération des cancers de la prostate (149). Un anticorps thérapeutique (cixutumumab) et un TKI (INSM-18) ciblant l'IGFR sont en cours d'évaluation dans un essai de phase II chacun.

De même le **récepteur du PDGF** (Platelet-Derived Growth Factor) ou PDGFR peut être surexprimé dans les cancers de la prostate, ce qui suggère son implication dans la progression tumorale (150). L'imatinib, inhibiteur potentiel du PDGFR, s'est montré efficace dans des modèles murins et en association au docétaxel dans un essai de phase I (151,152). Le leflunomide, petite molécule organique inhibitrice du PDGFR, a montré une certaine efficacité sur l'amélioration des

douleurs dans un essai de phase II et est en cours d'évaluation dans un essai de phase II/III en association à la mitoxantrone et la prednisone (153).

Pour finir, les **anti-angiogéniques** comme le bévacicumab, le sunitinib et le sorafenib n'ont pas montré d'efficacité significative dans les essais de phase II ou III les évaluant (154). Le cabozantinib, double inhibiteur de MET - récepteur de l'HGF (Hepatocyte Growth Factor) - et du VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptors), a montré des résultats prometteurs dans une étude de phase II présentée au congrès de l'ASCO 2011 par Hussain *et al.* (155,156). Cette étude a inclus 168 patients traités pour un CPMRC avec atteinte osseuse.

Enfin, des agents sont à un stade plus précoce de développement et ciblent les molécules suivantes :

- les Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)
- les Heat Shock Protein (HSP)
- les protéines mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)
- les histone-déacetylases (HDAC)

Au total, avec l'avènement de ces nouvelles options thérapeutiques, ciblant différents mécanismes d'action et présentant des profils de toxicités variables, trouver la meilleure séquence thérapeutique et l'adapter à chaque patient va devenir un enjeu majeur de la prise en charge des CPMRC. Actuellement deux options thérapeutiques sont validées pour les patients présentant un CPMRC et prétraités par docétaxel : l'AA le cabazitaxel. La séquence optimale entre ces deux agents reste à déterminer, ce qui serait facilité par le développement d'outils pronostiques et prédictifs. Ceux-ci s'avéreront d'autant plus précieux que la diversification des options thérapeutiques devrait complexifier les décisions thérapeutiques dans un avenir proche.

4.2.3 Nécessité de nouveaux biomarqueurs

4.2.3.1 Limites des critères actuels d'évaluation

Le suivi des cancers prostatiques métastatiques est en pratique réalisé par des évaluations clinique, morphologique -le plus souvent par scintigraphie osseuse du fait de la prédominance des atteintes osseuses- et biologique par la mesure du PSA. La principale limite de l'examen clinique est son manque de sensibilité et la difficile différenciation des symptômes spécifiques de la maladie cancéreuse de ceux liés aux comorbidités des patients souvent âgés. Par ailleurs, les lésions osseuses sont non-mesurables et leur évolution sous traitement difficilement évaluable par les techniques

d'imagerie. Enfin le dosage du PSA a pour avantage son accessibilité et son faible coût, mais il présente des limites importantes pour évaluer l'efficacité précoce des thérapies (22,157,158).

La première limite du dosage du PSA, comme nous l'avons évoqué précédemment, réside dans le fait qu'environ 14% des patients présentent un phénomène de « flare-up » perturbant l'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique. Plusieurs études ont montré que ce phénomène n'avait pas d'impact sur la réponse thérapeutique (159) ni sur la survie (85,87). La problématique liée au « flare-up » est le risque d'interpréter à tort ce phénomène comme une résistance thérapeutique et d'interrompre prématurément un traitement efficace avant qu'il ait pu montrer son bénéfice. C'est pourquoi le PCWG2 recommande de ne pas décider de l'arrêt d'une thérapie sur la seule progression du taux de PSA dans les 12 premières semaines de traitement (22).

La deuxième limite tient au fait que l'expression du gène du PSA et la prolifération cellulaire peuvent être régulées de manière indépendante dans les cellules de cancer prostatique (160). Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont montré que certains agents, en particulier les agents non-cytotoxiques, pouvaient moduler l'expression ou la sécrétion du PSA indépendamment de tout effet sur la prolifération tumorale ou la survie des patients (157,161). Illustrant ces données, il a été mis en évidence *in vitro* et en clinique qu'un agent inhibiteur de transcriptase inverse, la suramine, diminuait l'expression du PSA, sans effet sur la prolifération cellulaire, ni sur la réponse thérapeutique ou la survie de patients traités pour un CPMRC (162,163). De même, une étude menée chez 30 patients a montré que l'acide tout-trans-rétinoïque entraînait une augmentation de l'expression du PSA membranaire sans modification de l'aspect histologique ou des marqueurs de prolifération ou d'apoptose de cellules cancéreuses prostatiques (164).

En conclusion, les examens cliniques et morphologiques et les variations du taux de PSA en cours de traitement ne reflètent pas toujours l'évolution de la maladie et l'efficacité anti-tumorale des traitements, en particulier à leur phase précoce, et doivent être interprétés avec prudence. Il serait utile de développer des biomarqueurs permettant le suivi de la réponse aux traitements ainsi que l'évaluation pronostique et prédictive de la maladie tumorale afin de guider les décisions de traitement. Ces marqueurs seraient d'autant plus utiles que les CPMRC constituent une pathologie hétérogène en termes d'évolutivité et de sensibilité aux traitements. De plus, contrairement à d'autres cancers fréquents dont la prise en charge est guidée par des facteurs prédictifs comme le statut des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone et le statut HER2 dans les cancers du sein, le statut mutationnel de Kras et de l'EGFR dans les cancers respectivement colorectaux et broncho-pulmonaires, aucun marqueur n'a été mis en évidence pour prédire la sensibilité aux traitements dans le cadre des cancers de la prostate.

4.2.3.2 Développement des cellules tumorales circulantes (CTC)

Un des biomarqueurs en cours de développement dans divers types de cancers est la détection et la quantification des cellules tumorales circulantes (CTC). Les CTC sont libérées dans la circulation sanguine par la tumeur primitive ou par les lésions secondaires et sont en très faible proportion par rapport aux éléments figurés du sang. Les méthodes de détection des CTC sont présentées dans l'Annexe 10. Le nombre de CTC permet de définir des groupes de patients de pronostic favorable et défavorable, présentant respectivement <5 et ≥ 5 CTC par 7,5ml de sang. De Bono *et al.* ont les premiers montré chez 231 patients que le nombre de CTC avant et après une première ligne de chimiothérapie pour un CPMRC était associé à la survie globale, de même que les changements de ≥ 5 à <5 CTC par 7,5ml de sang en cours de traitement (165). Scher *et al.* ont également évalué les CTC chez 164 patients en première ligne de chimiothérapie pour un CPMRC (166). Les changements du nombre de CTC à 4, 8 et 12 semaines du début du traitement étaient fortement liés au risque de décès, alors que l'évolution du PSA ne l'était que faiblement. De même, Danila *et al.* ont mis en évidence une association forte entre le nombre de CTC et la survie de patients suivis pour un CPMRC, sans association notable entre les CTC et le volume tumoral, suggérant que les CTC reflétaient une propriété spécifique de la tumeur, indépendante de son extension (167). Enfin, Scher *et al.* ont présenté au congrès de l'ASCO 2011 les résultats de l'analyse prospective des CTC dans l'essai COU-AA-301(168) : la diminution du nombre de CTC et le changement de ≥ 5 à <5 CTC par 7,5ml de sang à 4 semaines de traitement étaient significativement associés à une meilleure survie globale.

L'ensemble de ces résultats suggèrent que le suivi quantitatif des CTC pourrait permettre l'évaluation de l'efficacité des traitements dans les CPMRC. En outre, il est possible d'identifier dans les CTC des anomalies moléculaires récurrentes dans les tumeurs cancers comme l'amplification du gène du récepteur aux androgènes (169), la perte de PTEN (170) ou le produit du gène de fusion TMRSS-ERG (171). L'analyse qualitative des CTC pourrait donc être utilisée comme une « biopsie liquide » reflétant le profil moléculaire des tumeurs de manière non-invasive et répétée au cours de leur évolution, et fournissant ainsi des informations d'ordre pronostique et prédictif.

4.2.3.3 Anomalies génétiques et applications

Dans le but de mieux comprendre les mécanismes de carcinogénèse et de développer des outils pronostiques et/ou prédictifs, certaines anomalies moléculaires récurrentes dans les CPMRC ont été particulièrement étudiées.

- Amplification génique et surexpression du récepteur aux androgènes

L'amplification de haut niveau du gène du récepteur aux androgènes est détectée dans environ un tiers des CPMRC (172). Une étude menée chez 77 patients en progression après une première ligne d'hormonothérapie par AAP seul pour un cancer prostatique métastatique a montré que l'amplification du gène du récepteur aux androgènes était un facteur prédictif de réponse à une deuxième ligne d'hormonothérapie par BAC (173). De même, Efstathiou *et al.* ont montré chez 57 patients traités par AA pour un CPMRC avec atteinte osseuse que la surexpression nucléaire du récepteur aux androgènes dans des myélogrammes était prédictive d'une absence de résistance primaire à l'AA (174).

- Surexpression du CYP17

Dans la même étude, Efstathiou *et al.* ont mis en évidence que la surexpression du CYP17 dans le cytoplasme des cellules tumorales était également prédictive d'une absence de résistance primaire à l'AA (174).

- Variants d'épissage du récepteur aux androgènes

Hornberg *et al.* ont montré que certains variants d'épissage du récepteur aux androgènes retrouvés dans les métastases de CPMRC avaient une valeur pronostique : les variants ARV7 or ARv567es semblent associés à une plus courte survie (175). Il a été suggéré que l'émergence de ces variants d'épissage dépourvu de domaine C-terminal de liaison du ligand pourrait diminuer l'efficacité des anti-androgènes ciblant ce domaine. Cependant plusieurs études ont montré que l'efficacité d'anti-androgènes présentant une grande affinité pour le récepteur aux androgènes comme le MDV3100 étaient conservée dans les tumeurs présentant ces variants (122). L'ensemble de ces données suggèrent que le domaine N-terminal des récepteurs aux androgènes pourrait constituer une cible thérapeutique particulièrement intéressante. Un anti-androgène ciblant ce domaine, l'EPI-001, est en cours de développement (135). En conclusion, la détection des variants du récepteur aux androgènes pourraient constituer un marqueur prédictif de non-réponse pour les anti-androgènes ciblant le domaine de liaison du ligand. Elle pourrait à terme guider les choix thérapeutiques entre les inhibiteurs de la synthèse des androgènes, les anti-androgènes ciblant le domaine C-terminal et les anti-androgènes ciblant le domaine N-terminal (176).

- Gènes de fusion TMPRSS2-ETS

L'identification par Tomlins *et al.* en 2005 des gènes de fusion TMPRSS2-ETS récurrents dans les cancers prostatiques a marqué une avancée dans la compréhension de la cancérogénèse de ces tumeurs (177). Le gène TMPRSS2 code pour une sérine protéase exprimée dans les cellules prostatiques normales et cancéreuses, et dont l'expression est régulée par la voie du récepteur aux androgènes. Les gènes de la famille ETS (ERG, ETV1, ETV4) sont des facteurs de transcription et des oncogènes. Le variant le plus fréquent du gène de fusion implique TMPRSS2 et ERG, mais il existe une quinzaine d'autres variants plus rares. Ces gènes de fusion sont retrouvés dans 40 à 70% des cancers de la prostate (178). Ces fusions géniques semblent représenter des événements moléculaires précoces et majeurs dans la carcinogenèse prostatique, car elles sont retrouvées dans 20% des lésions néoplasiques intra-épithéliales prostatiques de haut-grade situées à proximité de lésions cancéreuses (178,179). Sous l'influence des androgènes, la fusion TMPRSS2-ERG pourrait être responsable d'une reprogrammation épigénétique – entre autres par surexpression de l'histone déacétylase 1 (HDAC1) - conduisant à une activation de la prolifération et une inhibition des voies de l'apoptose (180). Cette fusion pourrait également entraîner l'activation de l'oncogène c-Myc et l'inhibition de la différenciation épithéliale des cellules prostatiques (181).

Même si certaines études ont montré des résultats contradictoires, les fusions TMPRSS2-ERG semblent avoir un impact pronostique péjoratif (182). Ainsi Nam *et al.* ont mis en évidence une association forte entre le gène de fusion TMPRSS2-ERG et le risque de récurrence à 5 ans après prostatectomie radicale chez 165 patients (183). Attard *et al.* ont identifié chez 445 patients traités pour un cancer prostatique localisé un certain type de fusion entre les gènes TMPRSS2 et ERG associé à une moindre survie (184). Par ailleurs, Reid *et al.* ont rapporté chez 308 patients une association entre les réarrangements ERG /ETV1 et la perte de PTEN (185). Ils ont montré que l'absence de ces deux altérations était associée à un meilleur pronostic que la présence de chacune d'entre elles. La détection de ces fusions géniques fréquentes pourrait donc constituer un marqueur pronostique mais aussi un outil de dépistage des cancers prostatiques, d'autant plus intéressant que les transcrits de ces fusions peuvent être détectés dans les urines (187).

Au total, l'utilisation de l'ensemble de ces anomalies moléculaires comme facteurs pronostiques et prédictifs semble prometteuse dans les CPMRC. Ainsi la surexpression du récepteur aux androgènes et du CYP17 pourrait être prédictive de réponse à l'AA, hypothèse qui doit être évaluée. La détermination de leur valeur pronostique et/ou prédictive des différentes anomalies moléculaires pourrait à terme permettre d'identifier différents profils génétiques tumoraux, de guider les stratégies thérapeutiques et de proposer à chaque patient un traitement personnalisé.

5 CONCLUSION

Cette analyse rétrospective d'une cohorte de 51 patients traités par AA dans le cadre de l'ATU a montré des résultats d'efficacité et de tolérance cohérents avec ceux de la littérature, malgré un profil clinique des patients défavorable par rapport à ceux inclus dans les essais thérapeutiques. Cette étude n'a pas mis en évidence de facteur pronostique ou prédictif robuste, hormis la réponse biologique pour la SSP-PSA. Notre travail confirme qu'en pratique courante, comme dans les essais cliniques, l'AA peut être bénéfique pour tous les patients suivis pour un CPMRC et prétraités par docétaxel. Néanmoins, le bénéfice de l'AA est limité par des phénomènes de résistance, dont différents mécanismes ont été identifiés. Ceux-ci constituent des cibles thérapeutiques potentielles, comme le maintien de la synthèse intra-tumorale d'androgènes et l'émergence de récepteurs aux androgènes activés constitutivement indépendamment de la liaison du ligand. En outre, les phénomènes de résistance croisée entre l'AA et les autres traitements devront être pris en considération dans les stratégies thérapeutiques à venir, dont la complexité devrait augmenter avec l'avènement de nouveaux agents. Le taux de PSA ne reflétant pas toujours fidèlement l'évolution de la maladie et l'efficacité thérapeutique, l'identification de facteurs prédictifs et pronostiques est un enjeu important pour la prise en charge des CPMRC. Ces facteurs prédictifs et pronostiques pourraient aider à déterminer les séquences thérapeutiques optimales et adaptées à chaque patient, en tenant compte de la qualité de vie de ces patients et du coût des traitements.

REFERENCES

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 avr;61(2):69-90.
2. La situation du cancer en France en 2010. Collection Rapports et synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa. Boulogne-Billancourt; 2010 nov.
3. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J. Urol.* 2002 sept;168(3):906-13.
4. Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991 avr 17;83(8):551-7.
5. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? [Internet]. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2012. Available de: www.has-sante.fr
6. Bauvin E, Remontet L, Grosclaude P. [Incidence and mortality of prostate cancer in France: trends between 1978 and 2000]. *Prog. Urol.* 2003 déc;13(6):1334-9.
7. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J. Clin. Oncol.* 2009 juin 10;27(17):2758-65.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.* 2009 mars 26;360(13):1320-8.
9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N. Engl. J. Med.* 2012 mars 15;366(11):981-90.
10. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N. Engl. J. Med.* 2009 mars 26;360(13):1310-9.
11. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J. Urol.* 2001 déc;166(6):2185-8.
12. Huggins CB, Stevens R, Hodges C. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 43. 1941;
13. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2001 oct;1(1):34-45.
14. Clements JA. The glandular kallikrein family of enzymes: tissue-specific expression and hormonal regulation. *Endocr. Rev.* 1989 nov;10(4):393-419.

15. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J. Clin. Invest.* 1985 nov;76(5):1899-903.
16. Sutkowski DM, Goode RL, Baniel J, Teater C, Cohen P, McNulty AM, et al. Growth regulation of prostatic stromal cells by prostate-specific antigen. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999 oct 6;91(19):1663-9.
17. Doherty A, Smith G, Banks L, Christmas T, Epstein RJ. Correlation of the osteoblastic phenotype with prostate-specific antigen expression in metastatic prostate cancer: implications for paracrine growth. *J. Pathol.* 1999 juill;188(3):278-81.
18. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N. Engl. J. Med.* 1987 oct 8;317(15):909-16.
19. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J. Urol.* 1991 févr;145(2):313-8.
20. Horwich A, Parker C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009 mai;20 Suppl 4:76-8.
21. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2011 avr;59(4):572-83.
22. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, 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.* 2008 mars 1;26(7):1148-59.
23. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 2005 sept;48(3):386-399; discussion 398-399.
24. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. *Prog. Urol.* 2010 nov;20 Suppl 4:S217-251.
25. Eylert MF, Persad R. Management of prostate cancer. *Br J Hosp Med (Lond).* 2012 févr;73(2):95-9.
26. Jegu J, Tretarre B, Velten M, Guizard A-V, Danzon A, Buemi A, et al. [Prostate cancer management and factors associated with radical prostatectomy in France in 2001]. *Prog. Urol.* 2010 janv;20(1):56-64.
27. Soulié M, Thoulouzan M, Péneau M, Richaud P, Ravery V. [Surgery of locally advanced prostate cancer]. *Prog. Urol.* 2008 déc;18(13):1031-7.

28. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur. Urol.* 2011 janv;59(1):61-71.
29. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005 mai 1;23(13):2918-25.
30. Jin J-K, Dayyani F, Gallick GE. Steps in prostate cancer progression that lead to bone metastasis. *Int. J. Cancer.* 2011 juin 1;128(11):2545-61.
31. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MHA, Eisenberger MA, Parab M, Fontana JA, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer.* 2008 juin;112(11):2393-400.
32. Pienta KJ, Smith DC. Advances in prostate cancer chemotherapy: a new era begins. *CA Cancer J Clin.* 2005 oct;55(5):300-318; quiz 323-325.
33. Damber J-E, Aus G. Prostate cancer. *Lancet.* 2008 mai 17;371(9625):1710-21.
34. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, 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 juin;14(6):1756-64.
35. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004 oct 7;351(15):1502-12.
36. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004 oct 7;351(15):1513-20.
37. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004 juin 2;96(11):879-82.
38. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat. Med.* 2004 janv;10(1):33-9.
39. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004 oct 7;351(15):1488-90.
40. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, Smith A, Satagopan J, Zhang L, 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 janv;164(1):217-27.
41. Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006 mars 15;12(6):1665-71.

42. Bubendorf L, Kononen J, Koivisto P, Schraml P, Moch H, Gasser TC, et al. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughout fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. *Cancer Res.* 1999 févr 15;59(4):803-6.
43. 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 mai 1;61(9):3550-5.
44. Waltering KK, Urbanucci A, Visakorpi T. Androgen receptor (AR) aberrations in castration-resistant prostate cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012 sept 5;360(1-2):38-43.
45. Zhang L, Altuwaijri S, Deng F, Chen L, Lal P, Bhanot UK, et al. NF-kappaB regulates androgen receptor expression and prostate cancer growth. *Am. J. Pathol.* 2009 août;175(2):489-99.
46. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1995 mai 25;332(21):1393-8.
47. Fenton MA, Shuster TD, Fertig AM, Taplin ME, Kolvenbag G, Bubley GJ, et al. Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 1997 août;3(8):1383-8.
48. Taplin M-E, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J. Clin. Oncol.* 2003 juill 15;21(14):2673-8.
49. Hara T, Kouno J, Nakamura K, Kusaka M, Yamaoka M. Possible role of adaptive mutation in resistance to antiandrogen in prostate cancer cells. *Prostate.* 2005 nov 1;65(3):268-75.
50. Titus MA, Schell MJ, Lih FB, Tomer KB, Mohler JL. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005 juill 1;11(13):4653-7.
51. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res.* 2006 mars 1;66(5):2815-25.
52. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008 juin 1;68(11):4447-54.
53. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.* 2008 août 1;68(15):6407-15.
54. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010 juill 13;18(1):11-22.

55. Grasso CS, Wu Y-M, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature*. 2012 juill 12;487(7406):239-43.
56. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr. Rev.* 2004 avr;25(2):276-308.
57. Inoue T, Ogawa O. Role of signaling transduction pathways in development of castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer*. 2011;2011:647987.
58. Gao H, Ouyang X, Banach-Petrosky WA, Shen MM, Abate-Shen C. Emergence of androgen independence at early stages of prostate cancer progression in Nkx3.1; Pten mice. *Cancer Res*. 2006 août 15;66(16):7929-33.
59. Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, Hieronymus H, Chen Y, Chandarlapaty S, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell*. 2011 mai 17;19(5):575-86.
60. Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindall DJ. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res*. 2008 juill 1;68(13):5469-77.
61. Guo Z, Yang X, Sun F, Jiang R, Linn DE, Chen H, et al. A novel androgen receptor splice variant is up-regulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion-resistant growth. *Cancer Res*. 2009 mars 15;69(6):2305-13.
62. Hu R, Dunn TA, Wei S, Isharwal S, Veltri RW, Humphreys E, et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2009 janv 1;69(1):16-22.
63. Sun S, Sprenger CCT, Vessella RL, Haugk K, Soriano K, Mostaghel EA, et al. Castration resistance in human prostate cancer is conferred by a frequently occurring androgen receptor splice variant. *J. Clin. Invest.* 2010 août;120(8):2715-30.
64. Hörnberg E, Ylitalo EB, Crnalic S, Antti H, Stattin P, Widmark A, et al. Expression of androgen receptor splice variants in prostate cancer bone metastases is associated with castration-resistance and short survival. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e19059.
65. Nakada SY, di Sant'Agnes PA, Moynes RA, Hiipakka RA, Liao S, Cockett AT, et al. The androgen receptor status of neuroendocrine cells in human benign and malignant prostatic tissue. *Cancer Res*. 1993 mai 1;53(9):1967-70.
66. Nelson EC, Cambio AJ, Yang JC, Ok J-H, Lara PN Jr, Evans CP. Clinical implications of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2007;10(1):6-14.
67. Bologna M, Festuccia C, Muzi P, Biordi L, Ciomei M. Bombesin stimulates growth of human prostatic cancer cells in vitro. *Cancer*. 1989 mai 1;63(9):1714-20.
68. Rozengurt E, Sinnott-Smith J. Early signals underlying the induction of the c-fos and c-myc genes in quiescent fibroblasts: studies with bombesin and other growth factors. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1988;35:261-95.

69. Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukiwski AA, Ellerhorst J, et al. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994 avr;12(4):683-8.
70. Figg WD, Woo S, Zhu W, Chen X, Ajiboye AS, Steinberg SM, et al. A phase I clinical study of high dose ketoconazole plus weekly docetaxel for metastatic castration resistant prostate cancer. *J. Urol.* 2010 juin;183(6):2219-26.
71. Blagosklonny MV, Dixon SC, Figg WD. Efficacy of microtubule-active drugs followed by ketoconazole in human metastatic prostate cancer cell lines. *J. Urol.* 2000 mars;163(3):1022-6.
72. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J. Clin. Oncol.* 2004 mars 15;22(6):1025-33.
73. Attard G, Beldegrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int.* 2005 déc;96(9):1241-6.
74. Attard G, Reid AHM, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatee S, 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.* 2008 oct 1;26(28):4563-71.
75. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, Rosenberg JE, Kantoff P, Raynaud F, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J. Clin. Oncol.* 2010 mars 20;28(9):1481-8.
76. Reid AHM, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J. Clin. Oncol.* 2010 mars 20;28(9):1489-95.
77. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010 mars 20;28(9):1496-501.
78. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011 mai 26;364(21):1995-2005.
79. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982 déc;5(6):649-55.
80. Ruffion A, Rebillard X, Grima F. [PSA doubling time and method of calculation]. *Prog. Urol.* 2005 déc;15(6):1035-41.

81. Riedinger J-M, Eche N, Fulla Y, Thuillier F. [PSA kinetics after total prostatectomy]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2009 févr;67(1):39-46.
82. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J. Clin. Oncol.* 1999 nov;17(11):3461-7.
83. Azria D, Massard C, Tosi D, Houede N, Joly F, Gravis G, et al. An ambispective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): Predictive parameters of response. 2012 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. Report No.: 149.
84. Sundkvist GM, Ahlgren L, Lilja B, Mattsson S, Abrahamsson PA. Dynamic quantitative bone scintigraphy in patients with prostatic carcinoma treated by orchiectomy. *Eur J Nucl Med.* 1990;16(8-10):671-6.
85. Nelius T, Klätte T, de Riese W, Filleur S. Impact of PSA flare-up in patients with hormone-refractory prostate cancer undergoing chemotherapy. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(1):97-104.
86. Fosså SD, Vaage S, Letocha H, Iversen J, Risberg T, Johannessen DC, et al. Liposomal doxorubicin (Caelyx) in symptomatic androgen-independent prostate cancer (AIPC)--delayed response and flare phenomenon should be considered. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2002 févr;36(1):34-9.
87. Olbert PJ, Hegele A, Kraeuter P, Heidenreich A, Hofmann R, Schrader AJ. Clinical significance of a prostate-specific antigen flare phenomenon in patients with hormone-refractory prostate cancer receiving docetaxel. *Anticancer Drugs.* 2006 sept;17(8):993-6.
88. Sella A, Sternberg CN, Skoneczna I, Kovel S. Prostate-specific antigen flare phenomenon with docetaxel-based chemotherapy in patients with androgen-independent prostate cancer. *BJU Int.* 2008 déc;102(11):1607-9.
89. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, Smith MR, Taplin M-E, Bubley GJ, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin. Cancer Res.* 2011 juill 15;17(14):4854-61.
90. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J. Clin. Oncol.* 2002 oct 1;20(19):3972-82.
91. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003 avr 1;21(7):1232-7.
92. Galsky M, Kelly WK. Use of nomograms for predicting survival in patients with castrate prostate cancer. *Urology.* 2003 déc 29;62 Suppl 1:119-27.
93. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang Y-CO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic

- prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin. Cancer Res.* 2007 nov 1;13(21):6396-403.
94. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010 janv 1;16(1):203-11.
 95. Berry WR, Laszlo J, Cox E, Walker A, Paulson D. Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1979 août;44(2):763-75.
 96. Emrich LJ, Priore RL, Murphy GP, Brady MF. Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. *Cancer Res.* 1985 oct;45(10):5173-9.
 97. Petrylak DP, Scher HI, Li Z, Myers CE, Geller NL. Prognostic factors for survival of patients with bidimensionally measurable metastatic hormone-refractory prostatic cancer treated with single-agent chemotherapy. *Cancer.* 1992 déc 15;70(12):2870-8.
 98. Fosså SD, Dearnaley DP, Law M, Gad J, Newling DW, Tveter K. Prognostic factors in hormone-resistant progressing cancer of the prostate. *Ann. Oncol.* 1992 mai;3(5):361-6.
 99. Fosså SD, Paus E, Lindegaard M, Newling DW. Prostate-specific antigen and other prognostic factors in patients with hormone-resistant prostatic cancer undergoing experimental treatment. *Br J Urol.* 1992 févr;69(2):175-9.
 100. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993 avr;11(4):607-15.
 101. Sartor O, Weinberger M, Moore A, Li A, Figg WD. Effect of prednisone on prostate-specific antigen in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology.* 1998 août;52(2):252-6.
 102. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998 mai;16(5):1835-43.
 103. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, 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.* 1999 août;17(8):2506-13.
 104. Scher HI, Kelly WM, Zhang ZF, Ouyang P, Sun M, Schwartz M, et al. Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999 févr 3;91(3):244-51.
 105. Nakashima J, Tachibana M, Horiguchi Y, Oya M, Ohigashi T, Asakura H, et al. Serum interleukin 6 as a prognostic factor in patients with prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000 juill;6(7):2702-6.
 106. George DJ, Halabi S, Shepard TF, Vogelzang NJ, Hayes DF, Small EJ, et al. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin. Cancer Res.* 2001 juill;7(7):1932-6.

107. Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, Rosner G, Stadler W, Palchak D, et al. Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of intergroup 0159, cancer and leukemia group B 9480. *J. Clin. Oncol.* 2002 août 15;20(16):3369-75.
108. Halabi S, Small EJ, Hayes DF, Vogelzang NJ, Kantoff PW. Prognostic significance of reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate-specific antigen in metastatic prostate cancer: a nested study within CALGB 9583. *J. Clin. Oncol.* 2003 févr 1;21(3):490-5.
109. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN Jr, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006 avr 19;98(8):516-21.
110. Oudard S, Banu E, Scotte F, Banu A, Medioni J, Beuzeboc P, et al. Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Ann. Oncol.* 2007 nov;18(11):1828-33.
111. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang Y-C, Carducci MA, Tannock I, de Wit R, et al. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007 sept 1;25(25):3965-70.
112. Hussain M, Goldman B, Tangen C, Higano CS, Petrylak DP, Wilding G, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. *J. Clin. Oncol.* 2009 mai 20;27(15):2450-6.
113. Miyake H, Sakai I, Terakawa T, Harada K-I, Fujisawa M. Oncological outcome of docetaxel-based chemotherapy for Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol. Oncol.* [Internet]. 2011 juill 20 [cité 2012 juill 29]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782481>
114. Halabi S, Vogelzang NJ, Ou S-S, Owzar K, Archer L, Small EJ. Progression-free survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009 juin 10;27(17):2766-71.
115. Chi K, Scher H, Molina A, Logothetis C, Jones RJ, Staffurth JN, et al. Exploratory analysis of survival benefit and prior docetaxel (D) treatment in COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). 2012 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. Report No.: 15.
116. Zhou P, Chen M-H, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 2005 oct 1;23(28):6992-8.
117. Loberg RD, Fielhauer JR, Pienta BA, Dresden S, Christmas P, Kalikin LM, et al. Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Urology.* 2003 déc 29;62 Suppl 1:128-33.

118. Semeniuk RC, Venner PM, North S. Prostate-specific antigen doubling time is associated with survival in men with hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 2006 sept;68(3):565-9.
119. Mulders P, Molina A, Marberger M, Saad F, Li J, Kheoh T, et al. Improved survival in elderly (≥ 75 yr) metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients upon treatment with abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) progressing after docetaxel-based chemotherapy: Results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. 2012 EAU Conference. Report No.: 127.
120. Attard G, Reid AHM, Auchus RJ, Hughes BA, Cassidy AM, Thompson E, 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 févr;97(2):507-16.
121. Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, Hess DL, True LD, Amory JK, et al. Persistent intraprostatic androgen concentrations after medical castration in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006 oct;91(10):3850-6.
122. Mostaghel EA, Marck BT, Plymate SR, Vessella RL, Balk S, Matsumoto AM, et al. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clin. Cancer Res.* 2011 sept 15;17(18):5913-25.
123. Cai C, Chen S, Ng P, Bublely GJ, Nelson PS, Mostaghel EA, et al. Intratumoral de novo steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is upregulated by treatment with CYP17A1 inhibitors. *Cancer Res.* 2011 oct 15;71(20):6503-13.
124. Li R, Evaul K, Sharma KK, Chang K-H, Yoshimoto J, Liu J, et al. Abiraterone inhibits 3β -hydroxysteroid dehydrogenase: a rationale for increasing drug exposure in castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012 juill 1;18(13):3571-9.
125. Richards J, Lim AC, Hay CW, Taylor AE, Wingate A, Nowakowska K, 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 mai 1;72(9):2176-82.
126. Zhu M-L, Horbinski CM, Garzotto M, Qian DZ, Beer TM, Kyprianou N. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res.* 2010 oct 15;70(20):7992-8002.
127. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, Levy BP, Escuin D, Zhou XK, et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res.* 2011 sept 15;71(18):6019-29.
128. Gan L, Chen S, Wang Y, Watahiki A, Bohrer L, Sun Z, et al. Inhibition of the androgen receptor as a novel mechanism of taxol chemotherapy in prostate cancer. *Cancer Res.* 2009 nov 1;69(21):8386-94.

129. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, Sandhu S, Thompson E, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* [Internet]. 2012 juill 5 [cité 2012 août 28]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771826>
130. Attard G, Reid AHM, A'Hern R, Parker C, Oommen NB, Folklerd E, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009 août 10;27(23):3742-8.
131. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis C, De Souza P, et al. Interim Analysis Results of COU-AA-302, a Randomized, Phase 3 Study of Abiraterone Acetate (AA) in Chemotherapy-Naïve Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2012 ASCO. Report No.: LBA4518.
132. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin M-E, Efstathiou E, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet.* 2010 avr 24;375(9724):1437-46.
133. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. 2012 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. Report No.: LBA1.
134. Saad F, Akaza H, Eisenberger M, Nelson J, Scher HI, Suzuki k, et al. A phase III, randomized study of the investigational agent TAK-700 plus prednisone for patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). 2011 ASCO Annual Meeting. Report No.: TPS184.
135. Andersen RJ, Mawji NR, Wang J, Wang G, Haile S, Myung J-K, et al. Regression of castrate-recurrent prostate cancer by a small-molecule inhibitor of the amino-terminus domain of the androgen receptor. *Cancer Cell.* 2010 juin 15;17(6):535-46.
136. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010 oct 2;376(9747):1147-54.
137. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006 juill 1;24(19):3089-94.
138. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010 juill 29;363(5):411-22.
139. Parker C, Heinrich D. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin™) in treatment of patients with symptomatic bone metastasis in castration-resistant prostate cancer : a phase III randomized trial (ALSYMPCA). 2011 ECCO/ESMO. Report No.: 1LBA.

140. Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2012 avr;26(4):330-7, 341.
141. Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J. Clin. Oncol.* 2008 nov 10;26(32):5275-83.
142. van den Eertwegh AJM, Versluis J, van den Berg HP, Santegoets SJAM, van Moorselaar RJA, van der Sluis TM, et al. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012 mai;13(5):509-17.
143. Karan D, Van Veldhuizen P. Combination immunotherapy with prostate GVAX and ipilimumab: safety and toxicity. *Immunotherapy*. 2012 juin;4(6):577-80.
144. de Muga S, Hernández S, Agell L, Salido M, Juanpere N, Lorenzo M, et al. Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas. *Mod. Pathol.* 2010 mai;23(5):703-12.
145. Signoretti S, Montironi R, Manola J, Altimari A, Tam C, Bubley G, et al. Her-2-neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000 déc 6;92(23):1918-25.
146. Dhupkar P, Dowling M, Cengel K, Chen B. Effects of anti-EGFR antibody cetuximab on androgen-independent prostate cancer cells. *Anticancer Res.* 2010 juin;30(6):1905-10.
147. Weiner LM, Belldegrun AS, Crawford J, Tolcher AW, Lockbaum P, Arends RH, et al. Dose and schedule study of panitumumab monotherapy in patients with advanced solid malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2008 janv 15;14(2):502-8.
148. Pezaro C, Rosenthal MA, Gurney H, Davis ID, Underhill C, Boyer MJ, et al. An open-label, single-arm phase two trial of gefitinib in patients with advanced or metastatic castration-resistant prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2009 août;32(4):338-41.
149. Rowinsky EK, Youssoufian H, Tonra JR, Solomon P, Burtrum D, Ludwig DL. IMC-A12, a human IgG1 monoclonal antibody to the insulin-like growth factor I receptor. *Clin. Cancer Res.* 2007 sept 15;13(18 Pt 2):5549s-5555s.
150. Fudge K, Wang CY, Stearns ME. Immunohistochemistry analysis of platelet-derived growth factor A and B chains and platelet-derived growth factor alpha and beta receptor expression in benign prostatic hyperplasias and Gleason-graded human prostate adenocarcinomas. *Mod. Pathol.* 1994 juin;7(5):549-54.
151. Kim S-J, Uehara H, Yazici S, Busby JE, Nakamura T, He J, et al. Targeting platelet-derived growth factor receptor on endothelial cells of multidrug-resistant prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006 juin 7;98(11):783-93.

152. Mathew P, Thall PF, Jones D, Perez C, Bucana C, Troncoso P, et al. Platelet-derived growth factor receptor inhibitor imatinib mesylate and docetaxel: a modular phase I trial in androgen-independent prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004 août 15;22(16):3323-9.
153. Ko YJ, Small EJ, Kabbinavar F, Chachoua A, Taneja S, Reese D, et al. A multi-institutional phase ii study of SU101, a platelet-derived growth factor receptor inhibitor, for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001 avr;7(4):800-5.
154. Michaelson M, Oudard S, Ou Y, Sengelov L, Saad F, Houede N, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in combination with prednisone (SU+P) versus prednisone (P) alone in men with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). 2011 ASCO Annual Meeting. Report No.: 4515.
155. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol. Cancer Ther.* 2011 déc;10(12):2298-308.
156. Hussain M, Smith MR, Sweeney C, Corn P, Elfiky A, Gordon M, et al. Cabozantinib (XL184) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Results from a phase II randomized discontinuation trial. 2011 ASCO Annual Meeting. Report No.: 4516.
157. Fleming MT, Morris MJ, Heller G, Scher HI. Post-therapy changes in PSA as an outcome measure in prostate cancer clinical trials. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006 déc;3(12):658-67.
158. Yap TA, Swanton C, de Bono JS. Personalization of prostate cancer prevention and therapy: are clinically qualified biomarkers in the horizon? *EPMA J.* 2012;3(1):3.
159. Thuret R, Massard C, Gross-Goupil M, Escudier B, Di Palma M, Bossi A, et al. The postchemotherapy PSA surge syndrome. *Ann. Oncol.* 2008 juill;19(7):1308-11.
160. Denmeade SR, Sokoll LJ, Dalrymple S, Rosen DM, Gady AM, Bruzek D, et al. Dissociation between androgen responsiveness for malignant growth vs. expression of prostate specific differentiation markers PSA, hK2, and PSMA in human prostate cancer models. *Prostate.* 2003 mars 1;54(4):249-57.
161. Dixon SC, Knopf KB, Figg WD. The control of prostate-specific antigen expression and gene regulation by pharmacological agents. *Pharmacol. Rev.* 2001 mars;53(1):73-91.
162. Sridhara R, Eisenberger MA, Sinibaldi VJ, Reyno LM, Egorin MJ. Evaluation of prostate-specific antigen as a surrogate marker for response of hormone-refractory prostate cancer to suramin therapy. *J. Clin. Oncol.* 1995 déc;13(12):2944-53.
163. Thalmann GN, Sikes RA, Chang SM, Johnston DA, von Eschenbach AC, Chung LW. Suramin-induced decrease in prostate-specific antigen expression with no effect on tumor growth in the LNCaP model of human prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996 juin 19;88(12):794-801.

164. Kelly WK, Osman I, Reuter VE, Curley T, Heston WD, Nanus DM, et al. The development of biologic end points in patients treated with differentiation agents: an experience of retinoids in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000 mars;6(3):838-46.
165. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008 oct 1;14(19):6302-9.
166. Scher HI, Jia X, de Bono JS, Fleisher M, Pienta KJ, Raghavan D, et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol.* 2009 mars;10(3):233-9.
167. Danila DC, Heller G, Gignac GA, Gonzalez-Espinoza R, Anand A, Tanaka E, et al. Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007 déc 1;13(23):7053-8.
168. Scher HI, Heller G, Molina A, Kheoh T, Attard G, Moreira J, et al. Evaluation of circulating tumor cell (CTC) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel. 2011 ASCO Annual Meeting. Report No.: LBA4517.
169. Leversha MA, Han J, Asgari Z, Danila DC, Lin O, Gonzalez-Espinoza R, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of circulating tumor cells in metastatic prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009 mars 15;15(6):2091-7.
170. Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, Reid AHM, Vickers E, A'Hern R, et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.* 2009 avr 1;69(7):2912-8.
171. Danila DC, Anand A, Sung CC, Heller G, Leversha MA, Cao L, et al. TMPRSS2-ERG status in circulating tumor cells as a predictive biomarker of sensitivity in castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. *Eur. Urol.* 2011 nov;60(5):897-904.
172. 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 mai 1;61(9):3550-5.
173. 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 déc;164(6):1992-5.
174. Efstathiou E, Titus M, Tsavachidou D, Tzelepi V, Wen S, Hoang A, et al. Effects of abiraterone acetate on androgen signaling in castrate-resistant prostate cancer in bone. *J. Clin. Oncol.* 2012 févr 20;30(6):637-43.
175. Hörnberg E, Ylitalo EB, Crnalic S, Antti H, Stattin P, Widmark A, et al. Expression of androgen receptor splice variants in prostate cancer bone metastases is associated with castration-resistance and short survival. *PLoS ONE.* 2011;6(4):e19059.

176. Haile S, Sadar MD. Androgen receptor and its splice variants in prostate cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011 déc;68(24):3971-81.
177. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun X-W, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005 oct 28;310(5748):644-8.
178. Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM. Common gene rearrangements in prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011 sept 20;29(27):3659-68.
179. Cerveira N, Ribeiro FR, Peixoto A, Costa V, Henrique R, Jerónimo C, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion causing ERG overexpression precedes chromosome copy number changes in prostate carcinomas and paired HGPIN lesions. *Neoplasia.* 2006 oct;8(10):826-32.
180. Iljin K, Wolf M, Edgren H, Gupta S, Kilpinen S, Skotheim RI, et al. TMPRSS2 fusions with oncogenic ETS factors in prostate cancer involve unbalanced genomic rearrangements and are associated with HDAC1 and epigenetic reprogramming. *Cancer Res.* 2006 nov 1;66(21):10242-6.
181. Sun C, Dobi A, Mohamed A, Li H, Thangapazham RL, Furusato B, et al. TMPRSS2-ERG fusion, a common genomic alteration in prostate cancer activates C-MYC and abrogates prostate epithelial differentiation. *Oncogene.* 2008 sept 11;27(40):5348-53.
182. Morris DS, Tomlins SA, Montie JE, Chinnaiyan AM. The discovery and application of gene fusions in prostate cancer. *BJU Int.* 2008 août;102(3):276-82.
183. Nam RK, Sugar L, Yang W, Srivastava S, Klotz LH, Yang L-Y, et al. Expression of the TMPRSS2:ERG fusion gene predicts cancer recurrence after surgery for localised prostate cancer. *Br. J. Cancer.* 2007 déc 17;97(12):1690-5.
184. Attard G, Clark J, Ambroisine L, Fisher G, Kovacs G, Flohr P, et al. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer. *Oncogene.* 2008 janv 10;27(3):253-63.
185. Reid AHM, Attard G, Ambroisine L, Fisher G, Kovacs G, Brewer D, et al. Molecular characterisation of ERG, ETV1 and PTEN gene loci identifies patients at low and high risk of death from prostate cancer. *Br. J. Cancer.* 2010 févr 16;102(4):678-84.
186. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, Morris DS, Wang L, Helgeson BE, et al. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia.* 2006 oct;8(10):885-8.

ANNEXES

Annexe 1. Score anatomopathologique de Gleason	80
Annexe 2. Classification TNM révisée en 1997 des cancers de prostate	81
Annexe 3. Liste des variables étudiées	82
Annexe 4. Score OMS (79).....	84
Annexe 5. Analyse univariée des facteurs pronostiques de SG et SSP-PSA.....	85
Annexe 6. Courbes de Kaplan-Meier de survie globale en fonction du taux de PSA	87
Annexe 7. Courbes de Kaplan-Meier de survie globale en fonction de la durée du traitement par AA	87
Annexe 8. Répartition des patients en fonction de leurs caractéristiques cliniques et du délai entre l'initiation de l'AA et la survenue du nadir PSA (30 patients ayant présenté une diminution du PSA).....	88
Annexe 9. Répartition des patients en fonction de leurs caractéristiques cliniques et de la réponse biologique à l'AA	90
Annexe 10. Résumé des techniques d'enrichissement, de détection et de quantification des cellules tumorales circulantes à partir d'un prélèvement sanguin.....	92

Annexe 1. Score anatomopathologique de Gleason

La classification de *Gleason* traduite d'après McNeal, 1991 (236) est fondée sur le degré de différenciation de la tumeur, coté du grade 1 à 5. Le score de *Gleason*, coté de 2 à 10, est la somme des 2 grades le plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée.

Grade	Glandes tumorales/Épithélium	Aspects histologiques
1	Prolifération monotone de glandes simples, arrondies, étroitement regroupées.	Nodules arrondis aux bords bien dessinés.
2	Glandes simples, arrondies, plus dispersées.	Masses vaguement arrondies, aux bords mal définis.
3A	Glandes simples, de taille moyenne, de forme, de taille et d'espacement irréguliers.	Masses irrégulières aux bords déchiquetés.
3B	Glandes simples, de très petite taille, de forme, de taille et d'espacement irréguliers.	Masses irrégulières aux bords déchiquetés.
3C	Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords réguliers.	Zones irrégulières constituées de cylindres et massifs arrondis.
4A	Massifs épithéliaux de glandes fusionnées.	Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.
4B	Même aspect que 4A, avec présence de cellules claires.	Massifs et cordons irréguliers. Aspects d'«hypernéphrome».
5A	Massifs arrondis, papillaires ou cribriformes avec nécrose centrale.	Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable, avec nécrose («comédocarcinome»).
5B	Adénocarcinome anaplasique.	Massifs très irréguliers.

T . Tumeur primitive

TX . Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primaire

T0 . Pas de signe de tumeur primaire

T1 . Tumeur non palpable et non visible à l'imagerie

. T1a = 5 % de copeaux de résection

. T1b > 5 % de copeaux de résection

. T1c Tumeur diagnostiquée par biopsie à l'aiguille

T2 . Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

. T2a Atteinte d'un lobe (*anciens T2a et b*)

. T2b Atteinte des 2 lobes (*ancien T2c*)

T3 . Extension au-delà de la capsule

. T3a Extension extracapsulaire (*anciens T3a et b*)

. T3b Extension aux vésicules séminales

T4 Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée

N . Ganglions régionaux

NX . Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions régionaux

N0 . Absence de métastase ganglionnaire

N1 . Atteinte ganglionnaire régionale (*anciens N1, 2, 3*)

M . Métastases à distance

MX . Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 . Absence de métastases à distance

M1 . Métastases à distance

. **M1a** Ganglions non régionaux

. **M1b** Os

. **M1c** Autres sites

Annexe 3. Liste des variables étudiées

Caractéristiques des patients et de la tumeur au diagnostic initial de cancer de la prostate
Age
Antécédents
Score de Gleason
Taux du PSA
Diagnostic de métastases syn- ou méta-chrones
Traitement antérieurs à l'initiation de l'AA
Traitement initial à visée curative : chirurgie et/ou radiothérapie
Nombres de lignes d'hormonothérapies
Utilisation éventuelle d'un antagoniste de la LHRH
Recherche d'un syndrome de retrait aux anti-androgènes
Kétoconazole
Nombre de lignes de chimiothérapie
Nombre total de cures de docétaxel
Délai entre la 1ère cure de chimiothérapie et l'introduction de l'AA
Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et l'introduction de l'AA
Réponse à la dernière ligne de chimiothérapie
Caractéristiques des patients à l'initiation de l'AA
Age
Score OMS
Localisation(s) métastatique(s) : osseuse, ganglionnaire, viscérale
Intervalle libre entre le diagnostic initial et le diagnostic de métastase(s)
Délai entre le diagnostic des métastases et l'initiation de l'AA
Taux du PSA
Temps de doublement du PSA (PSADT)
Type de progression : biologique et/ou radiologique
Testostéronémie

Evolution en cours de traitement par AA	
	Réponse clinique
	Réponse biologique
	Diminution du taux de PSA sans atteindre les critères de réponse biologique
	Délai entre l'initiation de l'AA et le nadir du PSA
	Pic du PSA ou "flare-up"
	Délai entre l'initiation de l'AA et l'observation du pic de PSA
	Progression biologique
	Délai entre l'initiation de l'AA et la progression biologique
	Progression clinique
	Progression radiologique
	Durée du traitement par AA
	Délai entre la 1ère progression biologique et l'arrêt de l'AA
	Motif de l'arrêt du traitement par AA
Tolérance de l'AA	
	Toxicités
	Compliance
	Diminution de posologie ou arrêt de l'AA pour toxicité
Traitement(s) après arrêt de l' AA	
	Type de traitement
	Protocoles et nombre de lignes d'éventuelle chimiothérapie
Suivi	
	Statut du patient à la date des dernières nouvelles : vivant, décédé, perdu de vue
	Survie après l'arrêt de l'AA
	Motif du décès

PSA : Prostate-Specific Antigen ; AA : acétate d'abiratéronne ; LHRH : hormone de libération de la lutéinostimuline ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Annexe 4. Score OMS (79)

- 0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
- 1 : Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
- 2 : Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
- 3 : Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
- 4 : Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence
- 5 : Décédé.

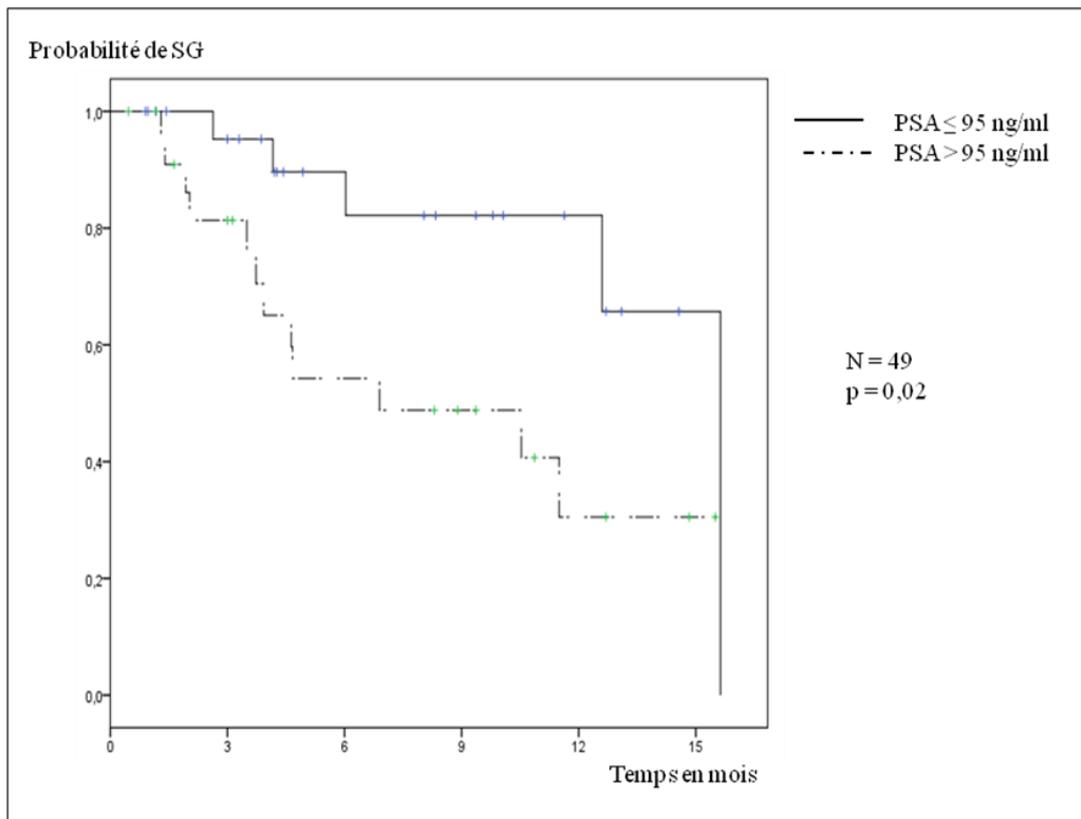
Annexe 5. Analyse univariée des facteurs pronostiques de survie globale et SSP-PSA

Caractéristiques	Survie globale			Survie sans progression du PSA		
	N	Médiane, mois	p	N	Médiane, mois	p
Au diagnostic initial						
Age, ans	51			43		
≤65		15,6	0,33		2,8	0,84
>65		11,5			3,9	
Gleason	46			39		
≤7		12,6	0,32		2,8	0,94
>7		15,6			3,9	
PSA, ng/ml	38			33		
≤55		11,5	0,21		2,8	0,35
>55		15,6			3,9	
Diagnostic des métastases	51			43		
Synchrone		15,6	0,33		3,8	0,77
Métachrone		11,5			2,8	
Traitements antérieurs à l'initiation de l'AA						
Hormonothérapies, nombre de lignes	48			41		
≤3		15,6	0,54		3,9	0,43
>3		11,5			2,8	
Kétoconazole	50			42		
Oui		6,4	0,11		1,5	0,47
Non		15,6			3,8	
Chimiothérapie, nombre de lignes	50			43		
≤1		12,6	0,82		4,1	0,98
>1		10,5			2,6	
Docétaxel, nombre total de cures	50			42		
≤6		11,5	0,13		2,8	0,70
>6		15,6			3,3	
Délai entre la 1ère cure de chimiothérapie et l'initiation de l'AA, mois	48			43		
<12		11,5	0,72		4,4	0,37
≥12		15,6			2,1	
Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et l'initiation de l'AA, mois	49			42		
<2		11,5	0,52		3,8	0,14
≥2		15,6			2,8	
Réponse à la dernière cure de chimiothérapie	48			41		
Oui		NA	0,72		4,4	0,84
Non		11,5			2,8	

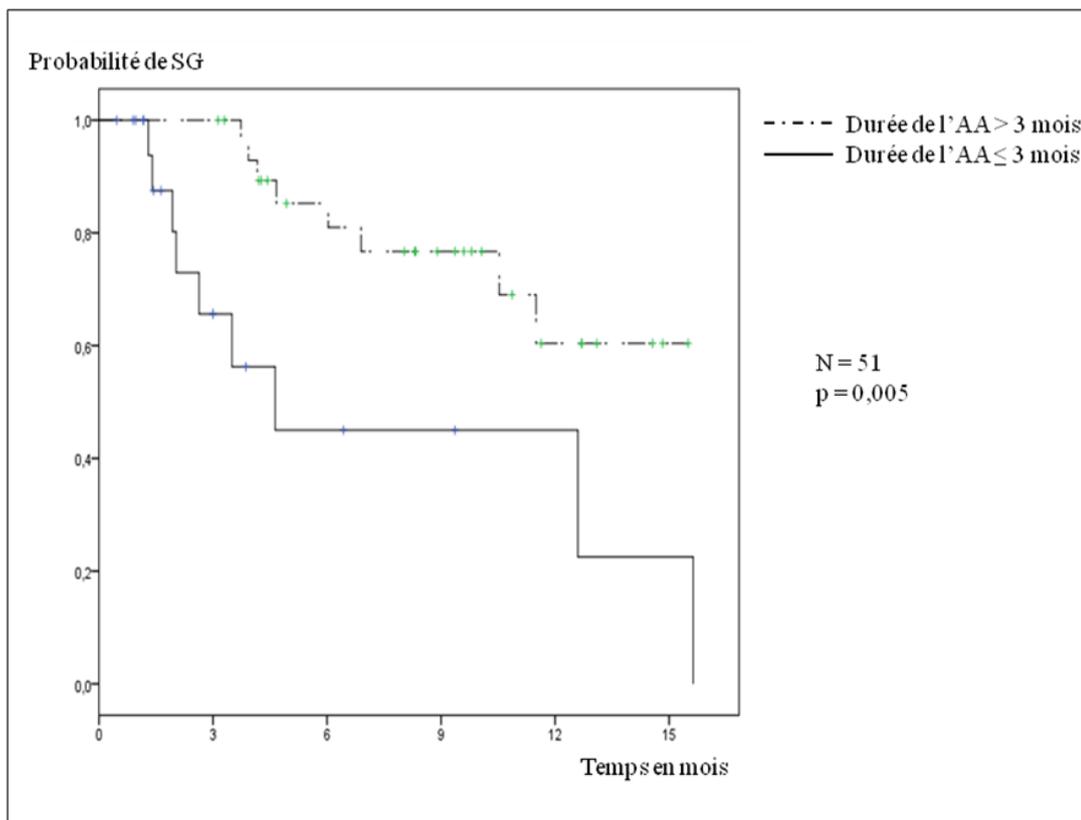
Caractéristiques	Survie globale			Survie sans progression du PSA		
	N	Médiane, mois	p	N	Médiane, mois	p
A l'initiation de l'AA						
Age, ans	51			43		
≤74		12,6	0,68		3,3	0,75
>74		NA			3,9	
Score OMS	19			16		
≤1		12,6	0,05		2,6	0,15
>1		2,6			6	
PSA, ng/ml	49			43		
≤95		15,6	0,02		3,9	0,88
>95		6,9			2,1	
Métastases osseuses	51			43		
Oui		12,6	0,75		3,9	0,12
Non		NA			2	
Métastases viscérales	51			43		
Oui		12,6	0,68		2,6	0,89
Non		15,6			3,3	
Métastases ganglionnaires	51			43		
Oui		11,5	0,93		3,3	0,55
Non		NA			2,8	
Délai entre le diagnostic des métastases et l'initiation de l'AA, mois	48			40		
≤24		11,5	0,16		2,8	0,35
>24		15,6			3,3	
Délai entre le diagnostic initial et celui des métastases métachrones, mois	31			27		
≤63		NA	0,17		3,9	0,33
>63		6			2,6	
PSADT, mois	47			41		
≤3		10,5	0,42		3,8	0,87
>3		15,6			2,6	
Evolution en cours de traitement par AA						
Délai entre l'initiation de l'AA et le nadir PSA, mois	30			29		
<2		12,6	0,68		2,8	0,02
≥2		11,5			5,1	
Réponse biologique	47			43		
Oui		11,5	0,55		7,5	<0,01
Non		15,6			2,1	
Délai entre l'initiation de l'AA et la 1ère progression biologique, mois	36			-		
<3		15,6	0,45		-	-
≥3		NA			-	-
Durée du traitement, mois	51			-		
≤3		4,6	0,01		-	-
>3		NA			-	-

N : nombre de patients ; p : valeur p de significativité statistique ; PSA : Prostate-Specific Antigen ; NA : non-atteinte ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; AA : acétate d'abiratéron ; PSADT : Prostate-Specific Antigen Doubling Time

Annexe 6. Courbes de Kaplan-Meier de survie globale en fonction du taux de PSA



Annexe 7. Courbes de Kaplan-Meier de survie globale en fonction de la durée du traitement par AA



Annexe 8. Répartition des patients en fonction de leurs caractéristiques cliniques et du délai entre l'initiation de l'AA et la survenue du nadir PSA (30 patients ayant présenté une diminution du PSA)

Caractéristiques des patients	N	Délai entre l'initiation de l'AA et le nadir PSA :		p
		≤ 2mois n=17	> 2mois n=13	
Au diagnostic initial				
Age, ans	30			
≤65		40%	17%	0,08
>65		17%	27%	
Gleason	27			
≤7		33%	15%	0,17
>7		22%	30%	
PSA, ng/ml	25			
≤55		40%	20%	0,24
>55		16%	24%	
Diagnostic de métastase(s)	21			
Synchrone		24%	10%	0,66
Métachrone		38%	29%	
Délai entre le diagnostic initial et celui des métastases métachrones, mois	30			
≤63		37%	40%	0,10
>63		20%	3%	
A l'initiation de l'AA				
Age, ans	30			
≤74		40%	23%	0,35
>74		17%	20%	
Score OMS	12			
≤1		42%	25%	1,00
>1		17%	17%	
PSA, ng/ml	30			
≤95		37	20	0,37
>95		20	23	
Métastases osseuses	30			
Oui		50%	40%	1,00
Non		7%	3%	
Métastases viscérales	30			
Oui		13%	3%	0,35
Non		43%	40%	
Métastases ganglionnaires	30			
Oui		33%	17%	0,27
Non		23%	27%	
Délai entre le diagnostic des métastases et l'initiation de l'AA, mois	27			
≤24		33%	7%	0,11
>24		26%	33%	
PSADT, mois	28			
≤3		39%	18%	0,15
>3		18%	25%	

Caractéristiques	N	Délai entre l'initiation de l'AA et le nadir PSA :		p
		≤ 2mois	> 2mois	
Traitements antérieurs à l'AA				
Hormonothérapies , nombre de lignes	29			
≤3		34%	14%	0,26
>3		24%	28%	
Kétoconazole	30			
Oui		7%	0%	0,49
Non		50%	43%	
Chimiothérapie , nombre de lignes	30			
≤1		43%	27%	0,44
>1		13%	17%	
Docétaxel , nombre total de cures	29			
≤6		34%	17%	0,20
>6		21%	28%	
Délai entre la 1ère cure de chimiothérapie et l'initiation de l'AA , mois	28			
<12		46%	18%	0,12
≥12		14%	21%	
Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et l'initiation de l'AA , mois	29			
<2		38%	24%	0,41
≥2		17%	21%	
Réponse à la dernière cure de chimiothérapie	29			
Oui		7%	17%	0,19
Non		48%	28%	
Evolution en cours de traitements par l'AA				
Durée du traitement , mois	21			
<3		43%	0%	<0,01
≥3		19%	38%	

N : nombre de patients évalués ; n : nombre de patients ; p : valeur p de significativité statistique du test du Chi2 ou du test de Fisher ; PSA : Prostate-Specific Antigen ; AA : acétate d'abiratéronne ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; PSADT : Prostate-Specific Antigen Doubling Time

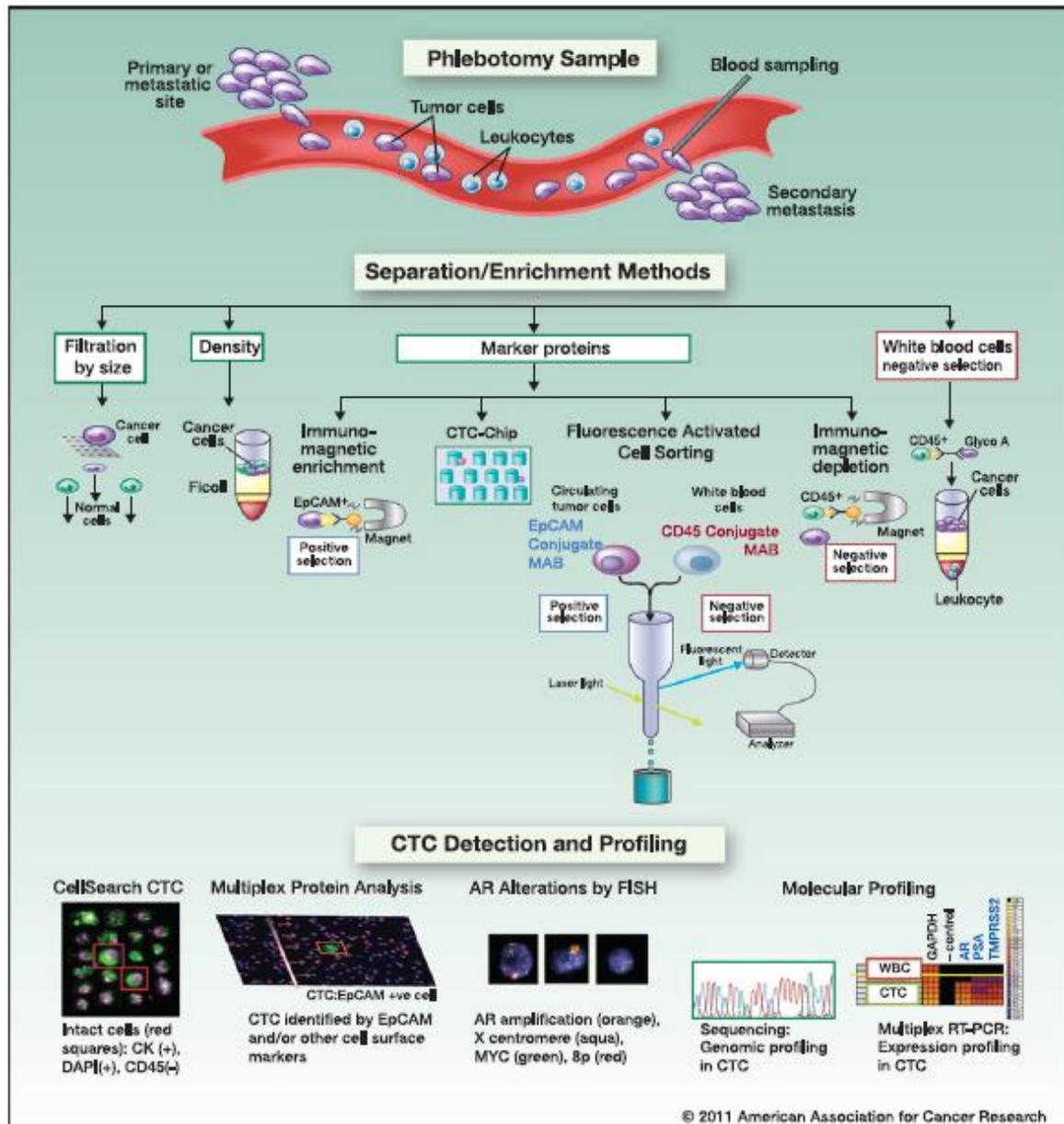
Annexe 9. Répartition des patients en fonction de leurs caractéristiques cliniques et de la réponse biologique à l'AA

Caractéristiques	N	Réponse biologique n=31	Absence de réponse biologique n=16	P
Au diagnostic initial				
Age, ans	47			
≤65		36%	11%	0,13
>65		30%	23%	
Gleason	43			
≤7		33%	14%	0,53
>7		33%	21%	
PSA, ng/ml	36			
≤55		39%	14%	0,84
>55		33%	14%	
Diagnostic de métastase(s)	47			
Synchrone		26%	6%	0,20
Métachrone		40%	28%	
délaientre le diagnostic initial et celui des métastases métachrones, mois	47			
≤63		51%	19%	0,13
>63		15%	15%	
A l'initiation de l'AA				
Age, ans	47			
≤74		43%	11%	0,03
>74		23%	23%	
Score OMS	18			
≤1		44%	22%	0,61
>1		28%	6%	
PSA, ng/ml				
≤95				
>95				
Métastases osseuses	47			
Oui		60%	28%	0,40
Non		6%	6%	
Métastases viscérales	47			
Oui		11%	13%	0,10
Non		55%	21%	
Métastases ganglionnaires	47			
Oui		34%	19%	0,76
Non		32%	15%	
Délai entre le diagnostic des métastases et l'initiation de l'AA, mois	44			
≤24		27%	20%	0,39
>24		36%	16%	
PSADT, mois	44			
≤3		39%	16%	0,45
>3		27%	18%	

Caractéristiques	N	Réponse biologique n=31	Absence de réponse biologique n=16	P
Traitements antérieurs à l'initiation de l'AA				
Hormonothérapies, nombre de lignes	44			
≤3		34%	18%	0,66
>3		34%	14%	
Kétoconazole	46			
Oui		4%	7%	0,31
Non		63%	26%	
Chimiothérapie, nombre de lignes	46			
≤1		46%	24%	0,93
>1		20%	11%	
Docétaxel, nombre total de cures	46			
≤6		35%	17%	0,83
>6		30%	17%	
Délai entre la 1ère cure de chimiothérapie et l'initiation de l'AA, mois	44			
<12		41%	14%	0,09
≥12		23%	23%	
Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et l'initiation de l'AA, mois	45			
<2		40%	16%	0,24
≥2		24%	20%	
Réponse à la dernière cure de chimiothérapie	44			
Oui		50%	20%	0,27
Non		16%	14%	
Evolution en cours de traitements par l'AA				
Durée du traitement, mois	47			
<3		17%	49%	0,04
≥3		19%	15%	
Durée du traitement, mois	47			
Médiane		4,2	3,5	-
Etendue		0,4-11,6	0,9-15,5	

N : nombre de patients évalués ; n : nombre de patients ; p : valeur p de significativité statistique du test du Chi2 ou du test de Fisher ; PSA : Prostate-Specific Antigen ; AA : acétate d'abiratéronne ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; PSADT : Prostate-Specific Antigen Doubling Time

Annexe 10. Résumé des techniques d'enrichissement, de détection et de quantification des cellules tumorales circulantes à partir d'un prélèvement sanguin



EpCAM : molécule d'adhésion des cellules épithéliales ; CTC : cellules tumorales circulantes ; CD : groupe de différenciation ; MAB : anticorps monoclonal ; CK : cytotératine ; DAPI : 4',6'-diamidino-2-phénylindole ; AR : récepteur aux androgènes ; FISH : Hybridation *in situ* en fluorescence ; WBC : leucocytes ; PSA : antigène spécifique de prostate

Danila Clin Cancer Res 2011

Les CTC sont libérées dans la circulation sanguine par la tumeur primitive ou par les lésions secondaires et sont en très faible proportion par rapport aux éléments figurés du sang (1 CTC pour 1 milliard de cellules nucléées sanguines). La mesure des CTC repose sur une étape d'enrichissement suivie d'une étape de détection et quantification des CTC. Tout d'abord plusieurs méthodes permettent d'enrichir les prélèvements en CTC, grâce à certaines de leurs caractéristiques :

- leurs propriétés physiques comme la taille, la densité, la déformabilité,...
- leurs propriétés biologiques comme l'expression de protéines de surface, leur viabilité...

La seconde étape de détection se fait par analyses moléculaires ou par méthodes immunologiques. Seule la technique semi-automatisée CellSearch® a été approuvée par la FDA pour la détection des CTC dans les cancers prostatiques métastatiques. Elle consiste à enrichir l'échantillon en CTC par immunosélection positive d'un marqueur d'adhésion spécifique des cellules épithéliales (EpCAM), puis à détecter les CTC par des techniques immunologiques identifiant des marqueurs épithéliaux (cytokératines 8, 18, 19), après immunosélection négative des leucocytes. Enfin l'identification des CTC est confirmée par un cytologiste.

Etude rétrospective des patients traités à Tours par acétate d'abiratéronne
pour un cancer prostatique métastatique résistant à la castration
dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation

97 pages – 18 tableaux – 18 figures

Résumé :

Le traitement des cancers prostatiques métastatiques repose sur la privation androgénique par castration. Cependant la résistance à la castration survient inévitablement et marque un tournant dans l'évolution de la maladie. L'acétate d'abiratéronne (AA), inhibiteur de la synthèse résiduelle d'androgènes, a montré un bénéfice en survie dans un essai de phase III et obtenu l'autorisation de mise sur le marché européen en Septembre 2011 pour le traitement des cancers prostatiques métastatiques résistants à la castration (CPMRC) après échec du docétaxel. En pratique clinique, le profil des patients et les résultats thérapeutiques peuvent différer de ceux rapportés dans les essais. Ainsi le but de notre étude était d'analyser les caractéristiques cliniques et les résultats obtenus dans une cohorte de patients non-sélectionnés traités à Tours par AA dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation. Notre travail visait également à identifier des facteurs pronostiques et prédictifs. Le profil clinique des 51 patients inclus s'est avéré défavorable par rapport aux données de l'essai de phase III, alors que la toxicité et l'efficacité de l'AA étaient comparables, avec une survie globale médiane de 12,6 mois [IC 95% 10,8-14,4] et 32% de réponses biologiques. A l'inverse, la survie sans progression du PSA (SSP-PSA) était plus courte (médiane 3,3 mois [IC 95% 1,8-4,8]). Seule la réponse biologique a été mise en évidence comme facteur pronostique robuste de SSP-PSA. Le seul facteur prédictif de réponse biologique était l'âge inférieur à 75 ans. Les résultats de notre étude confirment l'efficacité de l'AA dans une cohorte de patients non-sélectionnés suivis pour un CPMRC et prétraités par docétaxel. Néanmoins ce bénéfice est limité par des mécanismes de résistance, dont certains ont été identifiés et constituent des cibles thérapeutiques intéressantes. Avec l'émergence de nouveaux agents pour le traitement des CPMRC, il sera important d'identifier des marqueurs pronostiques et prédictifs, afin de déterminer la séquence thérapeutiques optimale et adaptée à chaque patient.

Mots clés : Cancer de la prostate, résistance à la castration, acétate d'abiratéronne, synthèse des androgènes, antigène prostatique spécifique (PSA)

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS

Membres : Madame le Professeur Isabelle BARILLOT

Monsieur le Docteur Benjamin FAIVRE-D'ARCIER

Monsieur le Professeur Claude LINASSIER

Madame le Docteur Bérengère NARCISO-RAHARIMANANA

Madame le Docteur Agnès REYNAUD-BOUGNOUX

Date de soutenance : 12 octobre 2012