

Avertissement: Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 17 juillet 2012

Hôpital cantonal de Genève

Cancer de la prostate métastatique: cela se complique et c'est tant mieux...

Pr. P.Y. Dietrich

Le cancer de la prostate est diagnostiqué entre la 6e et la 7e décade le plus souvent et le décès à lieu vers la 8e décade...

10% des cancers de la prostate font des métastases...

Vu le vieillissement de la population, les cancers de la prostate, et leur métastatisation, vont obligatoirement augmenter au cours des prochaines années.

Les métastases vont dans l'os, elles sont plus plastiques que lytiques, c'est vrai, mais c'est de l'os de mauvaise qualité, ça peut faire des compressions et ça fait mal...

Avant 2010 on disait que le cancer était dans un 1^{er} temps hormonosensible et l'on procédait à une déprivation androgénique soit par castration (orchidectomie) soit par analogues de la LHRH.

Dans un 2e temps on disait que la tumeur devenait hormonoréfractaire, et on proposait une chimiothérapie.

L'hypophyse sécrète de la LH sous stimulation thalamique de LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone); la LH agit sur les cellules de Leydig des testicules pour produire 90% des androgènes. Par ailleurs l'ACTH contribue à sécréter les 10% restant d'androgènes qui eux proviennent des surrénales.

Le récepteur androgénique des cellules prostatiques est cytoplasmique; celui-ci au contact de l'androgène migre vers le noyau, et active un certain nombre de processus métaboliques permettant à la cellule prostatique de proliférer.

Lorsque l'on donne un analogue de la LHRH on commence par stimuler la production de LH et de testostérone; c'est seulement dans un 2e temps (après 1 mois) que le feed back négatif s'opère et que l'on assiste à une chute complète de LH et de testostérone.

C'est pourquoi il faut au cours du 1^{er} mois associer les analogues de la LHRH à un antiandrogène comme le Bicalutamide (Casodex®).

On s'est demandé si un blocage antiandrogène complet serait plus efficace qu'une simple orchidectomie: non ce n'est pas le cas...il n'y a pas de différence... et l'effet peut être parfois spectaculaire...

Lorsque le cancer progressait après orchidectomie et/ou analogues de LHRH on proposait une chimiothérapie à base de Docetaxel (Taxotère®) toutes les 3 semaines, qui avait un effet modeste sur la survie au prix d'une neutropénie, d'une alopecie et d'une fatigue généralisée.

Depuis 2010 on s'est rendu compte que la tumeur n'était pas hormonoréfractaire comme on le pensait, mais que la synthèse d'androgène surrénalienne augmentait, que les cellules tumorales elle-même se mettaient à produire leurs propres androgènes, que la sensibilité du récepteur augmentait (réponse identique avec une dose plus faible), et que les récepteurs (mutés) répondaient à d'autres ligands...

On a donc arrêté de parler de tumeurs hormonoréfractaires pour parler de «CPRC» (cancer de la prostate résistant à la castration) avec le concept d'une tumeur toujours hormonosensible...

1^{ère} piste de traitement était d'inhiber la synthèse androgène surrénalienne, testiculaire et prostatique, par l'Abiraterone qui inhibe une enzyme essentielle dans la synthèse de la testostérone.

Un des effets secondaire est par le biais d'un feed back positif sur l'ACTH, d'assister à un syndrome glucocorticoïde avec hypertension, hyperkaliémie et rétention hydrique qui peut être évité par l'administration concomitante de petites doses de prednisone (5mg/j).

La survie serait prolongée de 4-5 mois grâce à ce médicament...

Une autre piste de traitement est de donner un inhibiteur de la liaison entre l'androgène et son récepteur: ça c'est le MDV 3100 ou Enzalutamide, qui permettrait aussi une prolongation de la survie de + ou - 5 mois.

Un autre inhibiteur de la synthèse androgénique encore plus sélectif serait le Tak700 ou Orteronel .

Donc l'arsenal antihormonal s'élargit et se complexifie en même temps.

Pour la chimiothérapie, l'association de cabazitaxel, qui empêche la relaxation du fuseau en fin de mitose, ou docetaxel, améliore la survie de 3-4 mois par rapport au docetaxel seul, au prix aussi d'une neutropénie et d'une grande fatigue.

De nouveaux traitements immunologiques ressemblant de loin à une vaccination, sont à l'étude entre autre, le Sipuleucel-T qui consiste à mettre en contact des cellules dendritiques prélevées par leukaphérèse et de les sensibiliser in vitro a une protéine recombinante d'origine prostatique et autre chose??? puis de les réinjecter au patient...

Il semble qu'il y ait un effet avec un gain de quelques mois de survie par rapport aux patients auxquels les même cellules non sensibilisées avaient été réinjectées...

Mais le prix serait tellement hallucinant que le chiffre n'ose même pas être articulé dans l'auditoire...ça doit donc faire pas mal...(ou au contraire ça doit faire plutôt mal...).

Pour ce qui est des méta osseuses ou les SRE (skeletal related events) c'est le Denosumab (ou Prolia®) anticorps monoclonal anti Rankligand qui a le vent en

poupe. Nous on le connaît déjà pour le traitement de l'ostéoporose. Il bloque les ostéoclastes, et il semblerait que dans le cancer métastatique de la prostate il retarde l'apparition de nouvelles métastases osseuses.

On parle aussi des traitements avec des radioisotopes en particulier le Radium ²²³ qui se fixe électivement dans les zones de résorption osseuses où il émet une irradiation locale létale pour les cellules prostatiques tumorales.

Finalement, il y a les inhibiteurs de tyrosine kinase, en particulier le Cabozantimib, qui agirait spécifiquement sur le VEGF et le Met, donc avec un effet antiangiogénèse...

Là je commence à avoir le vertige...et me rends compte que ça devient vraiment impossible de s'y retrouver...je m'arrête donc et vous rappelle que...

- on ne pense plus hormonorésistance mais on pense que les androgènes continuent à avoir un rôle clé mais que la castration a été contournée par l'adaptation et les mutations de la cellule tumorale.
- les nouvelles molécules antiandrogéniques sont multiples (et ça ne fait que commencer)
- et que dans 2-5 ans tout ce que l'on a dit aujourd'hui sera sans doute dépassé et à revoir totalement...

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@hin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch

Sempé Tout se complique

