

## Comment résister à ... la résistance à la castration



Stéphane CULINE  
Service d'Oncologie Médicale  
Hôpital Saint-Louis



1

La vie de tous les jours ...

## L'échappement ...

- Patient de 72 ans, adénoK G 7 (4+3)
- RT (74 Gy) + HT (6 mois)
- Récidive biochimique, PSA sous AG LH-RH

M+3 : 4,6	M+24 : 1,2
M+7 : 0,9	M+36 : 3,8
M+12 : 0,8	M+42 : 5,3

2

Ce que vous devez faire ...

## Dosage de la testostéronémie

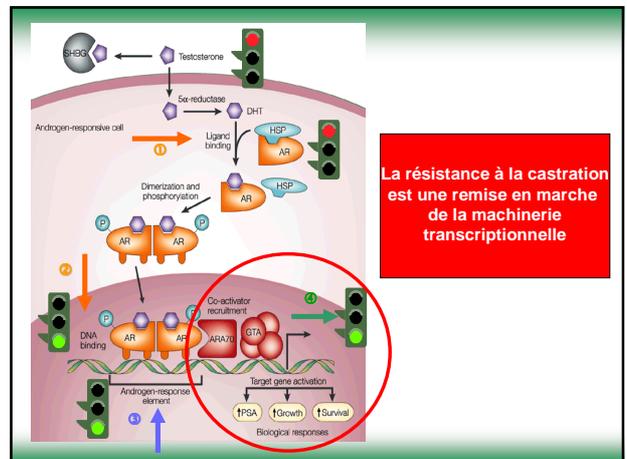
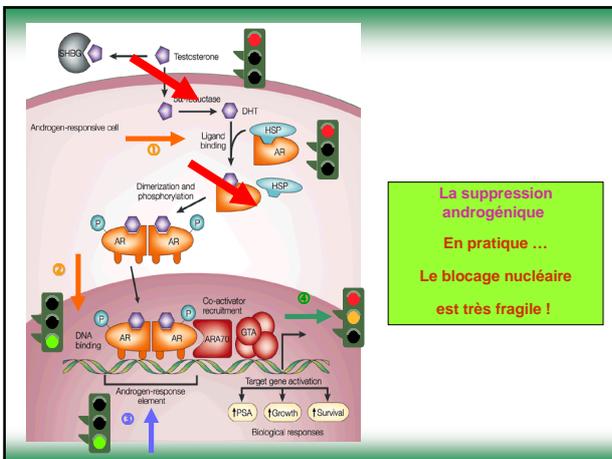
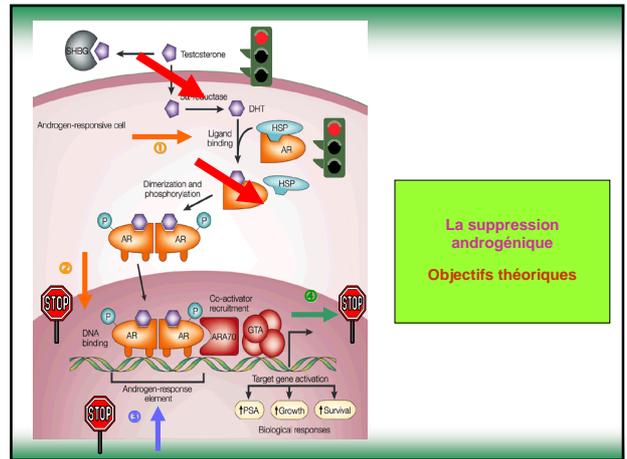
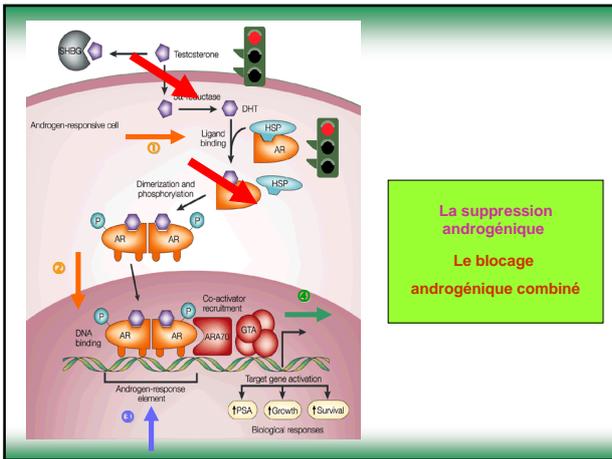
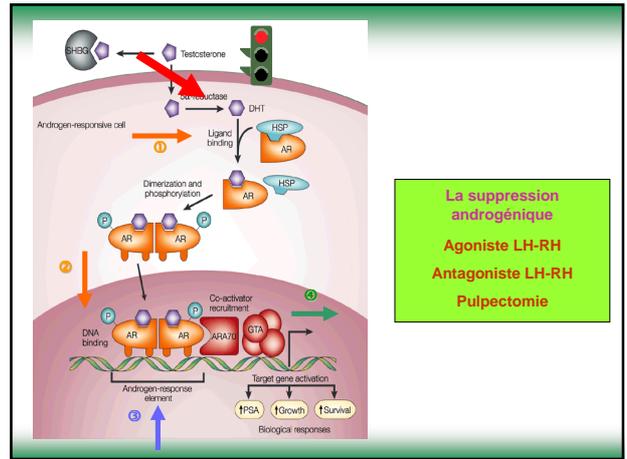
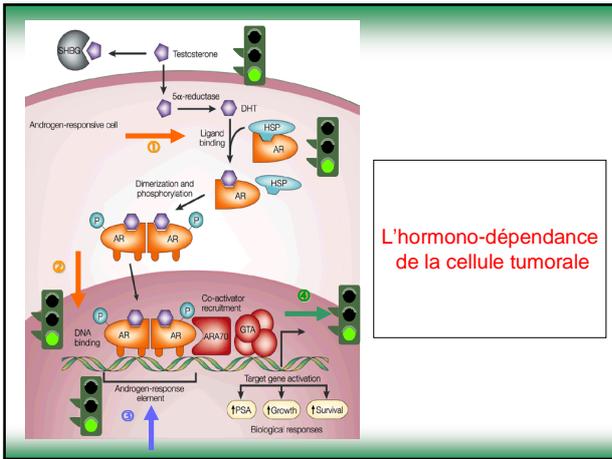
Témoin de la  
suppression androgénique

< 0,5 ng/ml

Au mieux < 0,2 ng/ml

3

Les causes de l'échec



Comment ?

Deux principes

Autonomie

Agressivité

Trois mécanismes

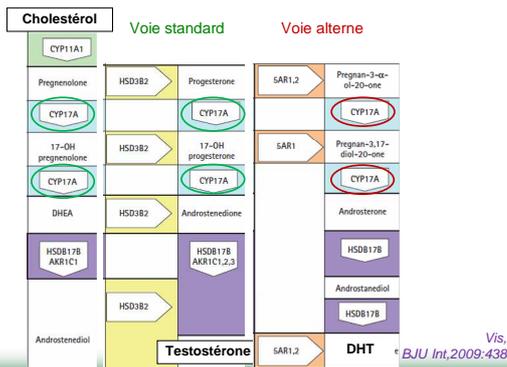
Autonomie

1

Indépendance en carburant

Synthèse intra-cellulaire  
des androgènes

Mobilisation enzymatique



Autonomie

2

Turbo dans le moteur

Augmentation de la quantité  
de récepteur aux androgènes

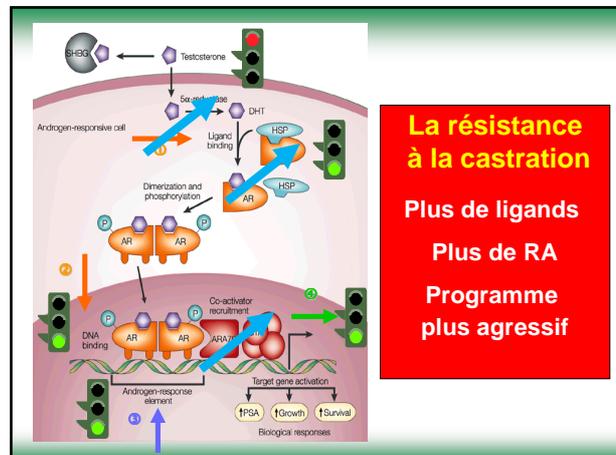
Autonomie

3

De la différenciation à la prolifération

Changement de programme  
transcriptionnel

De la régulation à la prolifération



3

## Les solutions thérapeutiques

## Les cibles potentielles

Les ligands

Le récepteur aux androgènes

La cellule en division

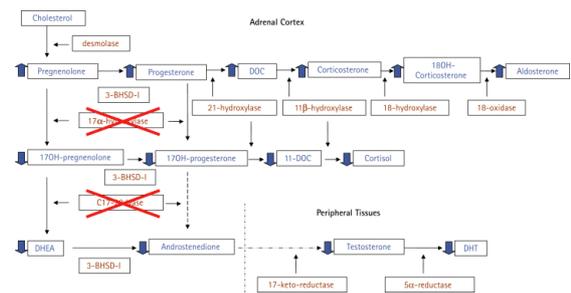
Cible = les ligands

1

La pénurie d'essence

Inhibition des enzymes responsables de la synthèse des androgènes

## Acétate d'abiraténone



## Acétate d'abiraténone

- 1195 patients
- 1 ou 2 lignes de chimiothérapie, dont 1 avec docétaxel
- Randomisation 2 pour 1

Acétate d'Abiraténone  
1000 mg/j

Prednisone 5 mg x 2 /j

Placebo

Prednisone 5 mg x 2 /j

J  
U  
S  
Q  
U  
E  
A  
P  
R  
O  
G  
R  
E  
S  
S  
I  
O  
N

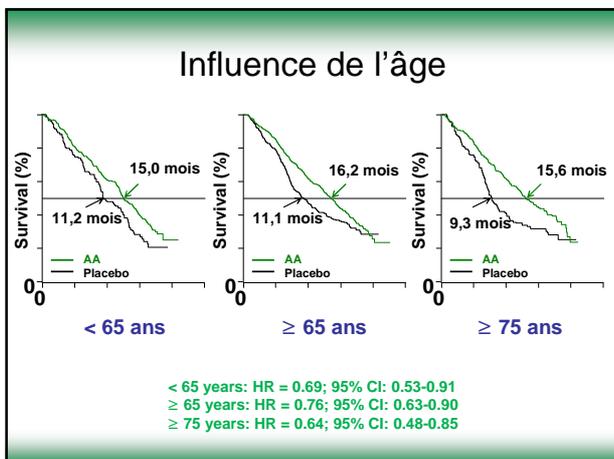
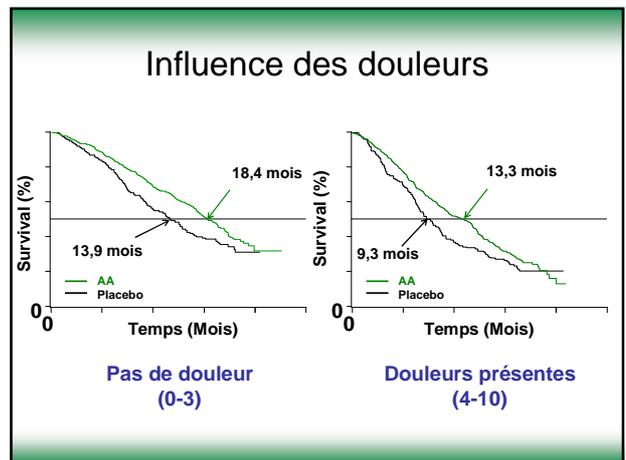
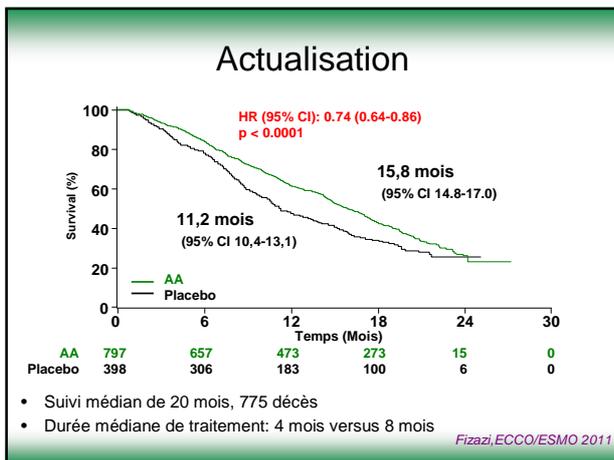
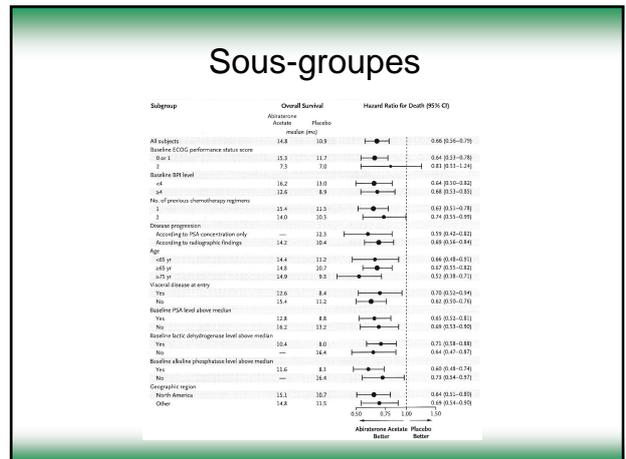
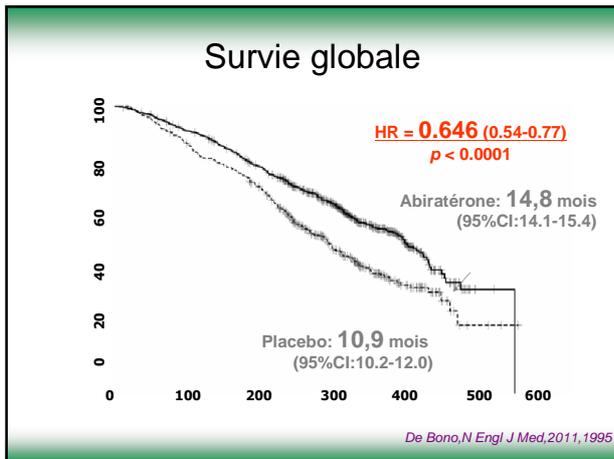
Critère principal

Survie globale (Gain de 25% ; HR 0,8)

## Caractéristiques

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.\*

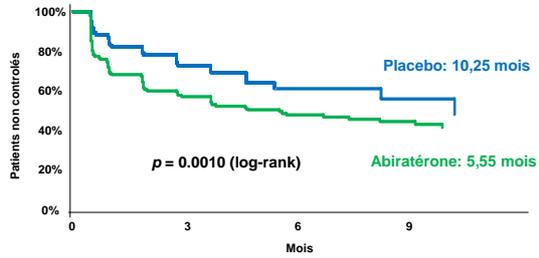
Characteristic	Abiraterone Acetate (N=927)	Placebo (N=395)
Age		
Median (range) —yr	69 (42–95)	69 (39–96)
≥75 yr — no. of patients/total no. (%)	220/797 (28)	111/397 (28)
Disease location — no. of patients/total no. (%)		
Bone	709/797 (89)	357/397 (90)
Node	361/797 (45)	164/397 (41)
Liver	90/797 (11)	30/397 (8)
BPI-SF score for pain†		
No. of patients	792	394
Median score (range)	3.0 (0–10)	3.0 (0–10)
No. of previous cytotoxic chemotherapy regimens — no. of patients/total no. (%)		
1	538/797 (70)	275/398 (69)
2	239/797 (30)	123/398 (31)
ECOG performance status — no. of patients/total no. (%)		
0 or 1	715/797 (89)	353/398 (89)
2	82/797 (10)	45/398 (11)
Prostate-specific antigen		
No. of patients	788	393
Median (range) — ng/ml	128.8 (0.4–9233.0)	137.7 (0.6–10114.0)



### Critères secondaires

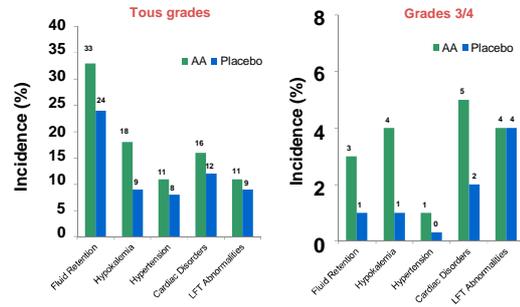
	AA (n = 797)	Placebo (n = 398)	HR	p
<b>bPFS (mois)</b>	10.2	6.6	0.58	< 0.0001
<b>rPFS (mois)</b>	5.6	3.6	0.67	< 0.0001
<b>Réponses PSA</b>				
<b>Total</b>	38.0%	10.1%		< 0.0001
<b>Confirmed</b>	29.1%	5.5%		< 0.0001

## Contrôle des douleurs



Logothetis, ECCO/ESMO 2011

## Toxicités

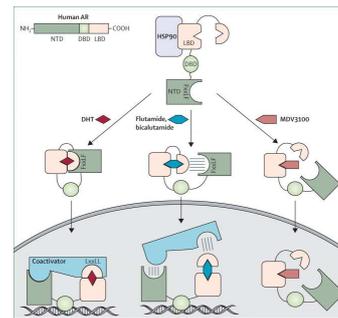


## Cible = le RA

2

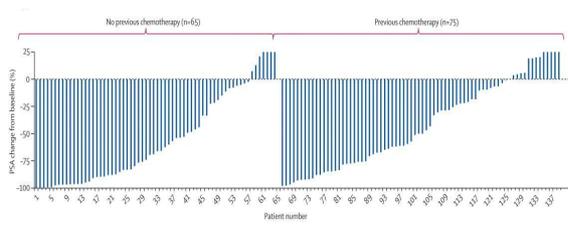
La panne de moteur  
Inhibition de la fonction  
du récepteur androgénique

## Le MDV 3100



Chen, Lancet Oncol, 2009, 981

## Le MDV 3100

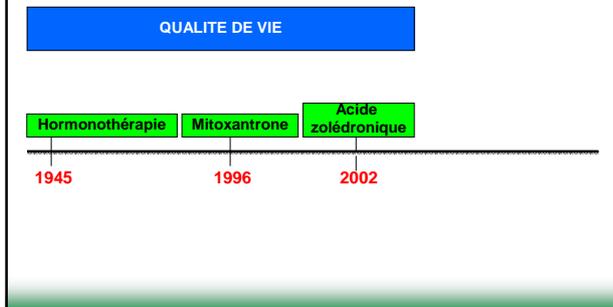


Scher, Lancet, 2010, 1437

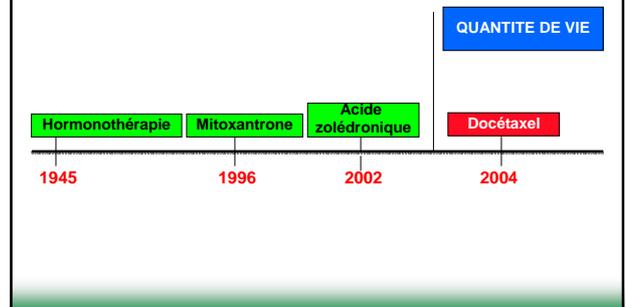
4

En synthèse ...

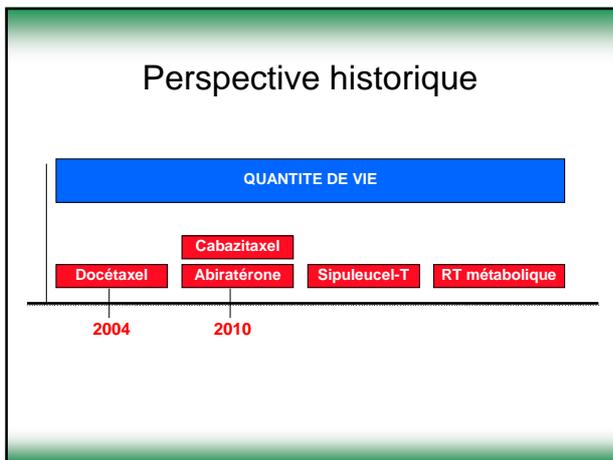
## Perspective historique



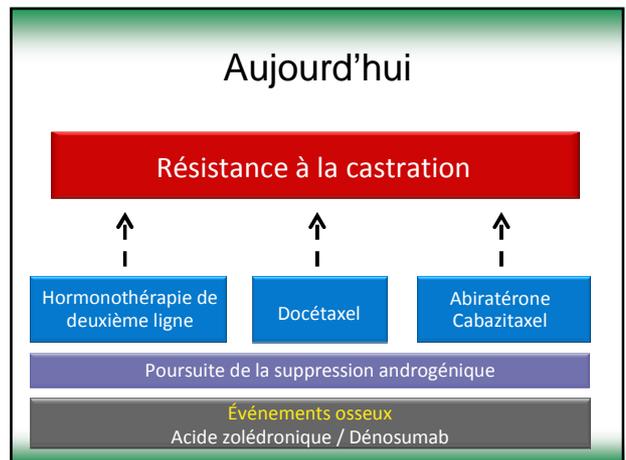
## Perspective historique



## Perspective historique



## Aujourd'hui



## Le futur proche ?

