

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

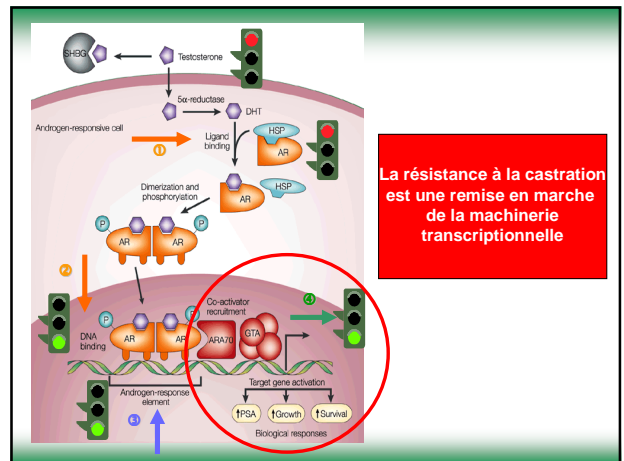
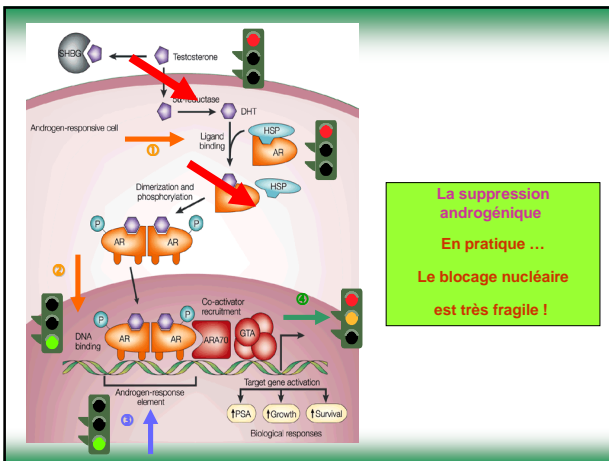
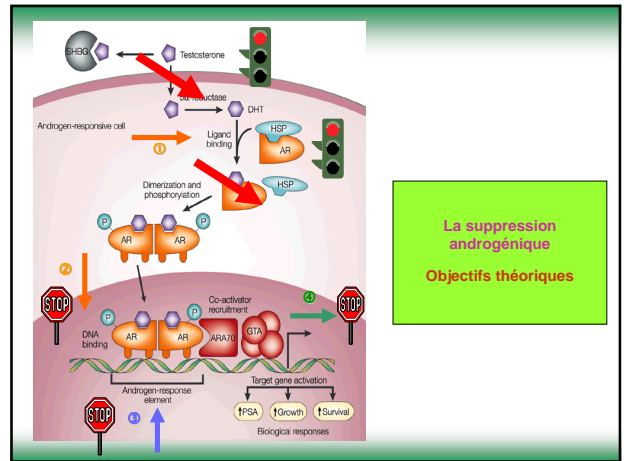
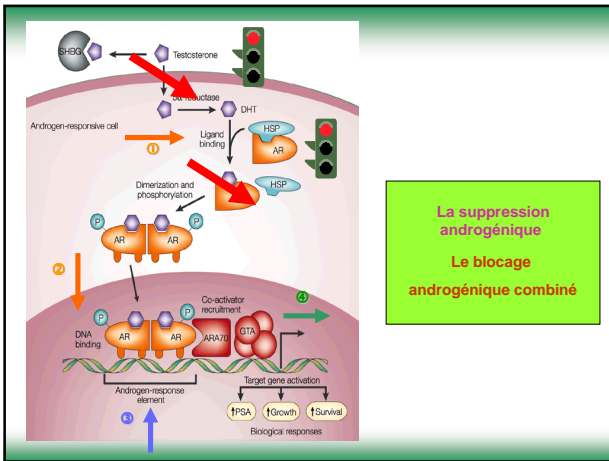
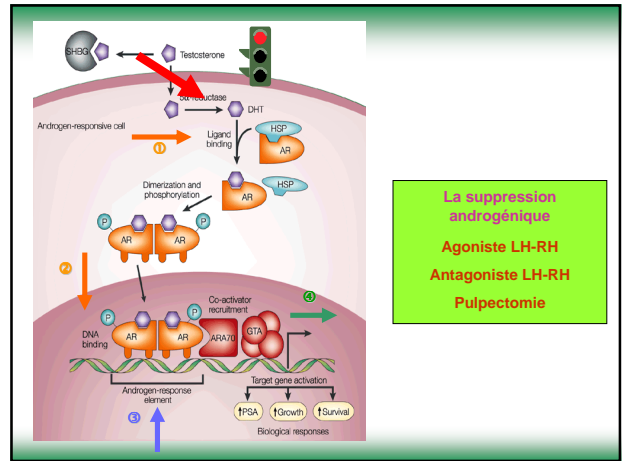
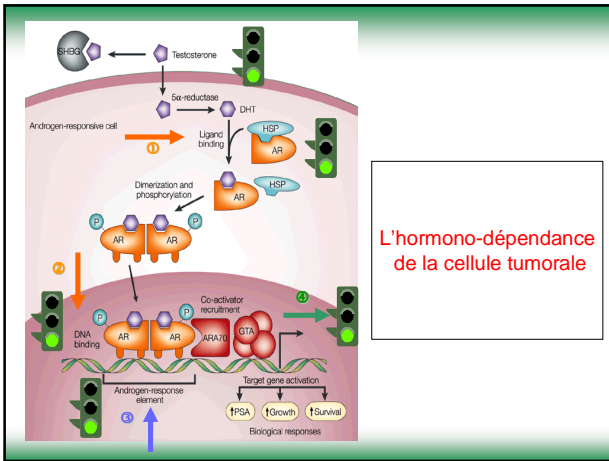
Témoin de la
suppression androgénique

< 0,5 ng/ml

Au mieux < 0,2 ng/ml

3

Les causes de l'échec



Comment ?

Deux principes

Autonomie

Agressivité

Trois mécanismes

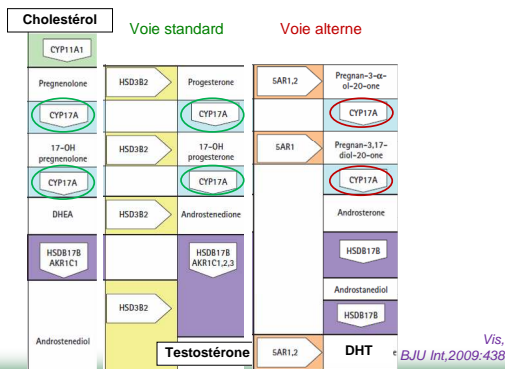
Autonomie

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

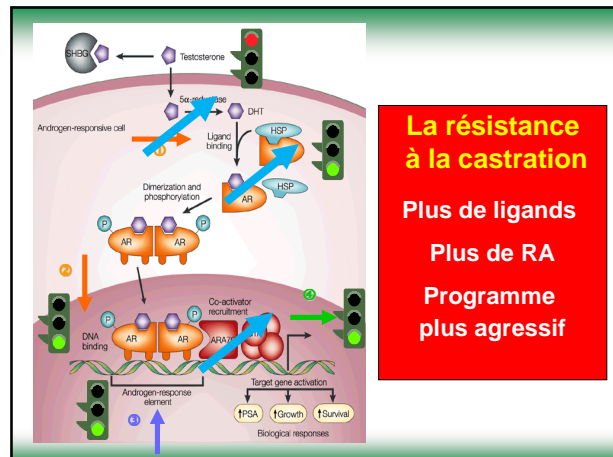
Autonomie

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

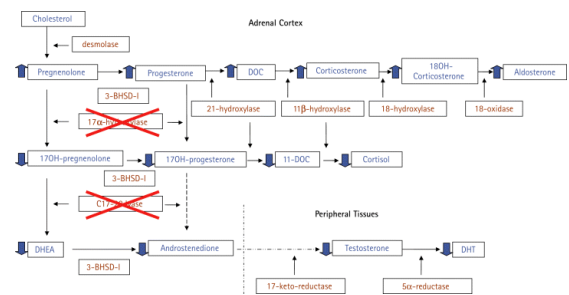
Cible = les ligands

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

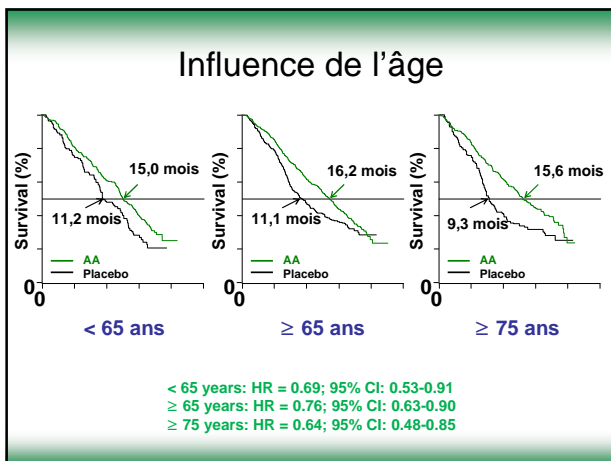
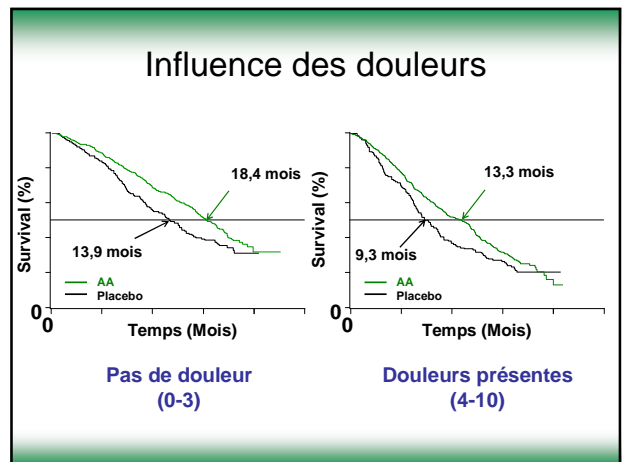
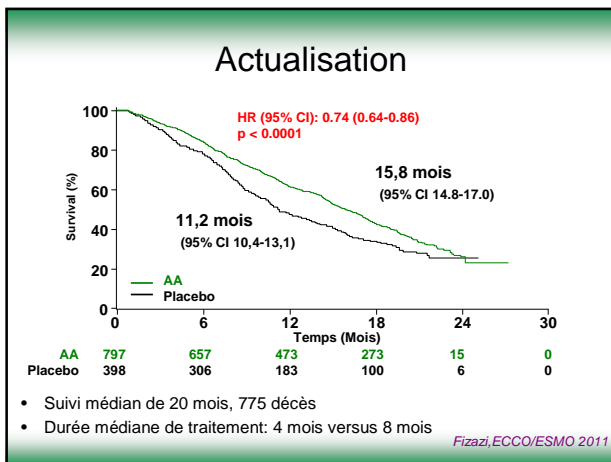
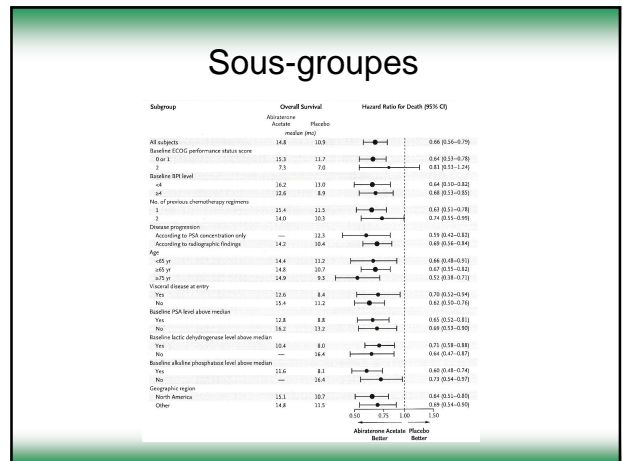
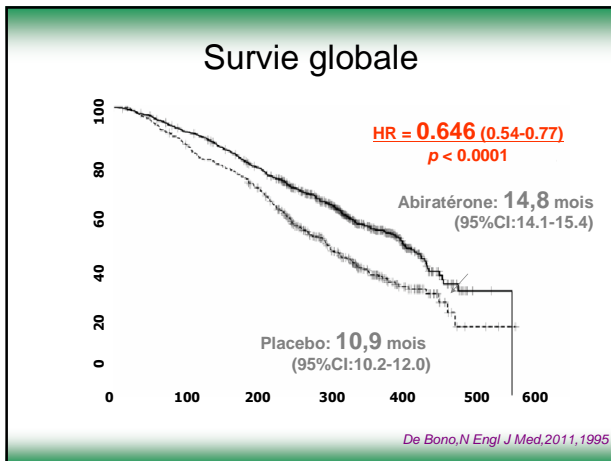
Critère principal

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

Caractéristiques

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

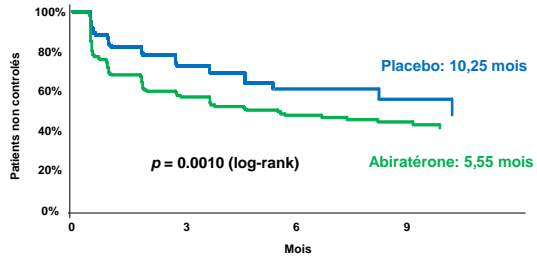
Characteristic	Abiraterone Acetate (N=997)	Placebo (N=398)
Age		
Median (range) —yr	69 (42–95)	69 (39–96)
≥75 yr — no. of patients/total no. (%)	220/797 (28)	111/397 (28)
Disease location — no. of patients/total no. (%)		
Bone	709/797 (89)	357/397 (90)
Node	361/797 (45)	164/397 (41)
Liver	90/797 (11)	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

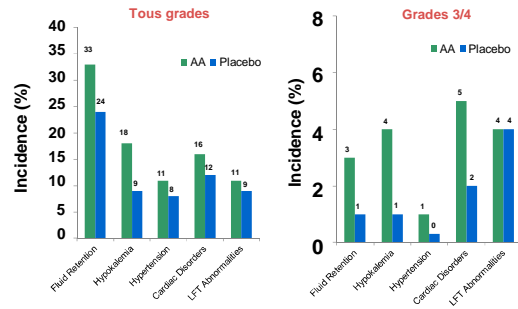
	AA (n = 797)	Placebo (n = 398)	HR	p
bPFS (mois)	10.2	6.6	0.58	< 0.0001
rPFS (mois)	5.6	3.6	0.67	< 0.0001
Réponses PSA				
Total	38.0%	10.1%		< 0.0001
Confirmed	29.1%	5.5%		< 0.0001

Contrôle des douleurs



Logothetis, ECCO/ESMO 2011

Toxicités

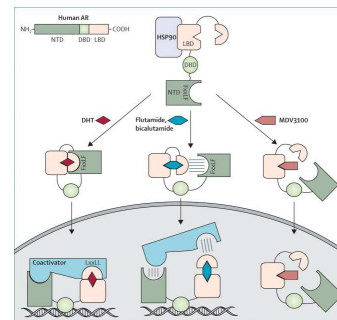


Cible = le RA

2

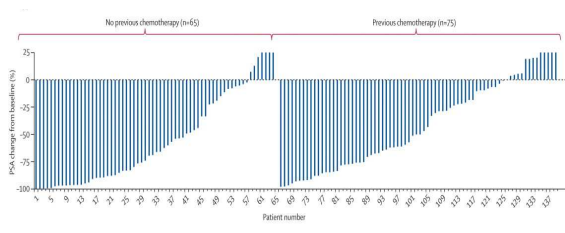
La panne de moteur
Inhibition de la fonction
du récepteur androgénique

Le MDV 3100



Chen, Lancet Oncol, 2009, 981

Le MDV 3100

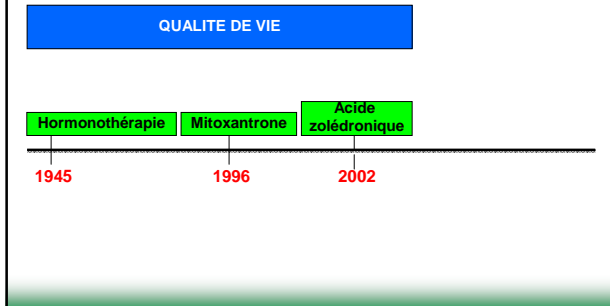


Scher, Lancet, 2010, 1437

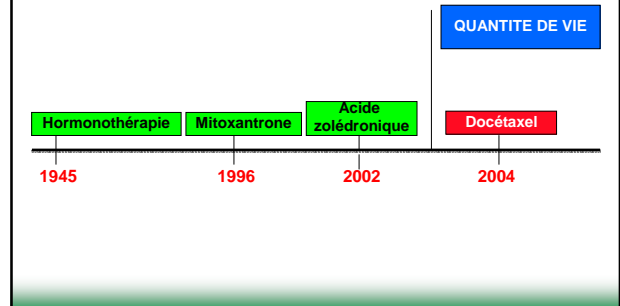
4

En synthèse ...

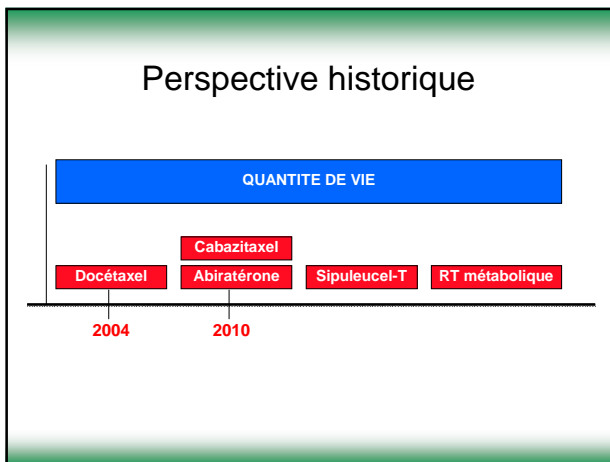
Perspective historique



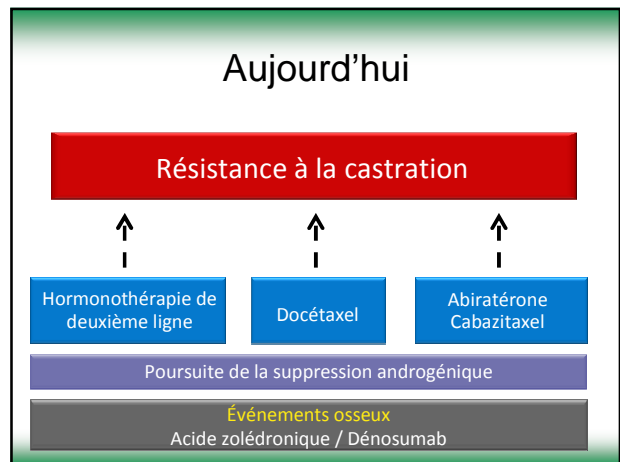
Perspective historique



Perspective historique



Aujourd'hui



Le futur proche ?

