

# De la physiopathologie aux nouvelles approches thérapeutiques hormonales dans les cancers de prostate résistants à la castration

## From biological advances to new hormone therapies for castration resistant prostate cancer

M Zerbib [1], P Beuzeboc [2]

1. Service d'urologie de Cochin, Université Paris Descartes, Paris  
2. Département d'oncologie médicale, Institut Curie, Paris

### Mots clés

- ◆ Cancer de prostate résistant à la castration
- ◆ Récepteur aux androgènes
- ◆ Acétate d'abiratéron

### Résumé

Les cellules du cancer de prostate développent une résistance à la castration par l'acquisition de modifications biologiques caractérisées par une surexpression du récepteur des androgènes et une surexpression d'enzymes impliquées dans la synthèse des androgènes. Ceci souligne l'importance du développement de nouvelles hormonothérapies, même à ce stade. L'acétate d'abiratéron, un inhibiteur du CYP17 qui régule la synthèse des androgènes, et le MDV3100, un anti-androgène de deuxième génération, viennent de montrer récemment des résultats cliniques très encourageants.

### Keywords

- ◆ Hormone-resistant prostate cancer
- ◆ Androgen receptor
- ◆ Abiraterone acetate
- ◆ MDV3100

### Abstract

Prostate cancer cells develop rapidly resistance to castration. Several mechanisms have been proposed of which the most significant seems to be androgen-receptor overexpression and intracrine production of androgens due to the induction of enzymes implicated in their biosynthesis. These data underline the importance of the new hormone therapies even in castration-resistant cancers. Abiraterone, a selective inhibitor of CYP17 involved in the androgen synthesis, and MDV3100, a new androgen-receptor antagonist, have showed very promising results.

## Rappels physiopathologiques au stade d'hormonosensibilité du cancer de prostate

Dans la prostate normale, il existe trois principaux types cellulaires, dont deux expriment le récepteur aux androgènes (RA) : les cellules du stroma et les cellules épithéliales lumaiales différenciées. Les cellules du stroma sécrètent des facteurs qui permettent la prolifération des cellules basales et la différenciation des cellules lumaiales (fig. 1).

Le RA fonctionne comme un facteur de transcription inducible par son ligand. Son action est contrôlée par des protéines corégulatrices (coactivateurs et corépresseurs) et des voies de signalisation sous la dépendance de facteurs de croissance (1).

Les gènes régulés par les androgènes codent pour des protéines impliquées dans :

- la prolifération et la division cellulaire (CDK, cyclines, facteurs de croissance) ;
- la survie cellulaire ;
- l'activité sécrétoire (PSA, hK2) ;

Correspondance :

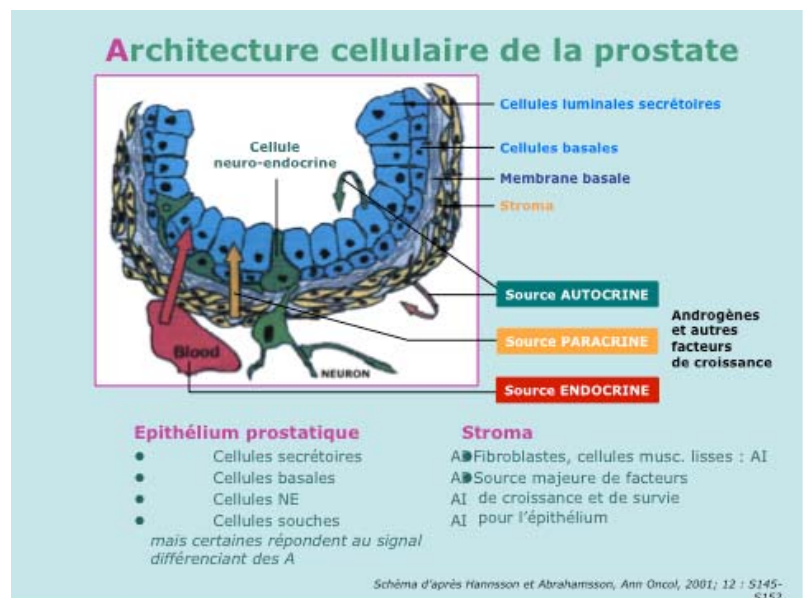


Figure 1. Structure histologique de la prostate et régulation hormonale endocrine, paracrine, autocrine. Les cellules souches et neuroendocrines n'expriment pas le RA et sont ainsi androgéno-indépendantes (AI).

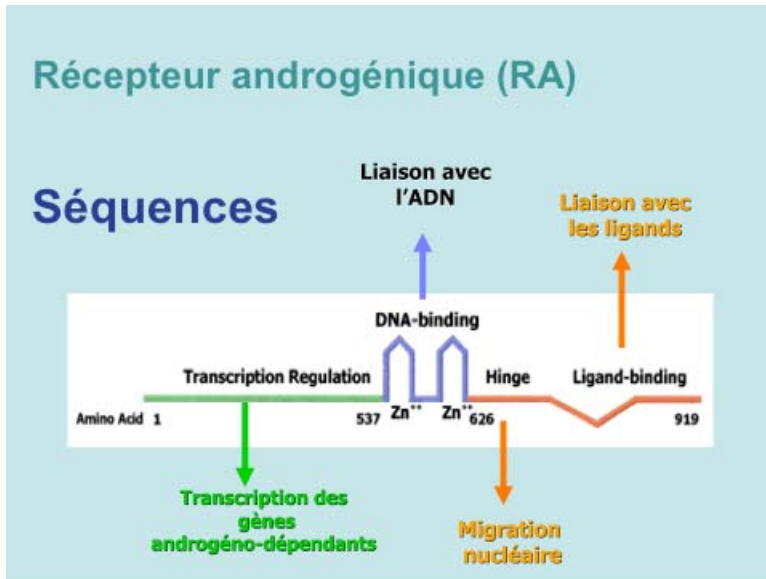


Figure 2. Structure du récepteur aux androgènes.

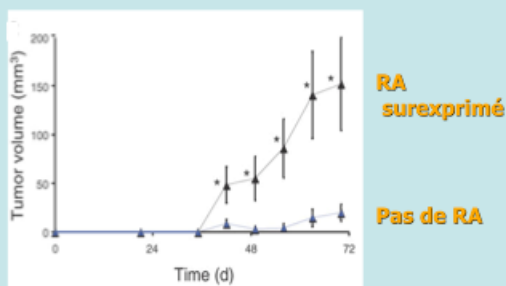
1. Trois élévations successives du PSA au-delà du nadir
2. Testostérone plasmatique inférieure au seuil de castration (< 0,5 ng/ml)
3. CPRC aussi confirmé si :
  - Echec du retrait des anti-androgènes et les différentes manipulations hormonales.
  - Progression clinique et/ou radiologique.
  - Patients asymptomatiques : temps de doublement du PSA < 3 mois.

Tableau 1. Définition du Cancer résistant à la castration (CPRC)

**Augmentation d'expression:**  
**En situation de résistance à la castration, il n'y a pas de croissance tumorale lorsqu'il n'y a pas de sur-expression de RA.**

### Une condition nécessaire

**Souris castrées**  
**LNCaP**  
**hormono-**  
**résistantes**



Chen, Nat Med, 2004;33

Figure 3. La surexpression de RA est nécessaire à la croissance tumorale de xénogreffes hormono-résistantes.

- la migration et les relations avec l'environnement.

La structure primaire des récepteurs androgéniques possède quatre domaines fonctionnels différents impliqués dans les quatre étapes physiologiques que constituent la fixation au ligand, la migration nucléaire, la liaison avec l'ADN et la transcription des gènes androgéno-dépendants (2) (fig. 2).

La transcription des gènes androgéno-dépendants ne peut se faire que si le RA est associé à des coactivateurs. Il existe donc une première étape nécessaire de déplacement des corépresseurs et de remplacement par les coactivateurs.

Le coactivateur le plus connu est le SRC (*SteroidReceptorCoactivator*) dont le rôle est de favoriser l'accès à l'ADN de la machinerie transcriptionnelle,

et donc d'écarter la chromatine qui empêche la transcription à l'état de base (3).

Dans les cancers de prostate, le RA permet la transcription des gènes de facteurs de croissance qui sont utilisés directement par les cellules tumorales pour permettre leur multiplication (4).

Au stade d'hormonosensibilité, les traitements font appel à la suppression androgénique chirurgicale ou médicale par un agoniste ou un antagoniste de la LH-RH et aux anti-androgènes de première génération dont la cible est le RA mais dont le mécanisme d'action n'apparaît pas aujourd'hui optimal.

### Meilleure compréhension des bases biologiques de la progression du cancer de prostate lors de l'apparition d'une résistance à la castration

Les progrès récents des dix dernières années ont été marqués par une meilleure compréhension des bases biologiques de la progression du cancer de prostate lors de l'apparition d'une résistance à la castration.

L'hormono-dépendance des cancers de prostate est transitoire aboutissant toujours à une « hormono-résistance ». Ce terme apparaît actuellement obsolète. Il faut dorénavant parler de résistance à la castration depuis l'émergence de nouvelles hormonothérapies (abiratérone, MDV 3100) qui permettent d'obtenir des réponses biologiques dans un pourcentage important des cas. Le cancer de prostate résistant à la castration (CPRC) est défini cliniquement par trois élévations successives du PSA au-delà du nadir avec une testostérone plasmatique inférieure au seuil de castration (< 0,5 ng/ml) (tableau 1). Le CPRC est confirmé après un échec du retrait des anti-androgènes et des différentes manipulations hormonales. Depuis 2004, la chimiothérapie à base de docétaxel est devenue le *gold standard* de la prise en charge du CPRC.

La résistance à la castration met en jeu des phénomènes biologiques complexes qui collectivement activent la prolifération tumorale. Les mécanismes théoriques qui la sous-tendent peuvent être séparés en trois catégories (5) :

- le premier mécanisme, survenant chez une minorité de patients, inclut des altérations du RA de type mutations ou amplification. Une partie de ces mutations surviennent dans le domaine de fixation du ligand et altèrent la réponse du récepteur. Ces mutations sont inhabituelles dans les tumeurs primaires mais peuvent être observées dans 30 % des CPHR (plus de 70 mutations différentes ont été décrites) ;
- le deuxième s'applique à la majorité des tumeurs, n'ayant pas de mutations ou d'amplification du RA, qui maintiennent une signalisation par le RA par le biais de sa surexpression ;
- le troisième est basé sur la possibilité de *bypass* du RA par des voies alternes qui court-circuitent les fonctions du RA sur la croissance. Néanmoins, la preuve fonctionnelle de leur rôle dans l'hormono-résistance reste à démontrer.

Au stade de cancer de prostate résistant à la castration, il apparaît que la surexpression du RA et le maintien de taux de testostérone élevés liés à

une synthèse intra-tumorale représentent deux caractéristiques clés.

**Des données précliniques et cliniques robustes montrent qu'une proportion significative des CRPC dépend toujours de la signalisation dépendant du RA (fig. 3)**

La preuve que le RA est requis lors de la progression en situation d'échappement hormonal est largement étayée par de nombreuses données expérimentales (6-9) :

- le RA est régulé positivement dans les modèles de xénogreffes de tumeurs hormono-résistantes (HR) qui expriment plus RA que leurs homologues hormono-sensibles (HS) ;
- la surexpression de RA est un facteur de progression comme le montre les expériences de transfection des lignées HS ;
- utilisant des profils moléculaires en *micro-arrays* dans des modèles de xénogreffes, Chen et al. (8) ont montré qu'une augmentation modeste de l'ARNm du RA représentait le seul changement régulièrement associé au développement d'une résistance à un traitement anti-androgénique.

**Surtout, il existe une surexpression du RA comme le prouve l'augmentation de l'expression de l'ARNm du RA dans les CRPC métastatiques (fig. 4)**

Une augmentation modeste de la concentration de RA permet au récepteur d'être actif en dépit de taux faibles d'androgènes chez les patients castrés.

De plus, des taux plus élevés de RA sont capables de convertir l'action des antagonistes en agonistes, conduisant parfois à l'induction seulement des gènes androgéno-sensibles (PSA, TMPRSS2), expliquant en clinique le syndrome de retrait des anti-androgènes.

Des taux élevés de RA altèrent aussi l'assemblage et l'action des coactivateurs (SRC-1) ou des corépresseurs (NCoR).

Si les amplifications du RA peuvent entraîner des augmentations de son niveau d'expression, elles représentent en pratique des phénomènes rares.

**Maintien de taux élevés de testostérone intracellulaire**

Les CRPC métastatiques sont capables de maintenir chez des patients castrés des taux d'androgènes intratumoraux capables d'activer les gènes cibles du RA (comme le prouve la montée du PSA) et de maintenir les cellules tumorales vivantes (fig. 5).

Les androgènes intratumoraux peuvent provenir des surrénales ou résulter de la synthèse directe dans la tumeur par un mécanisme « intracrine ». Il existe une augmentation de l'expression des gènes convertissant des androgènes surrénaux, la progestérone et le cholestérol, en testostérone dans les cancers hormono-indépendants. La stéroïdogénèse-intracrine permet de contourner les niveaux bas d'androgènes circulants (10).

Lorsqu'on réalise un dosage intracellulaire des

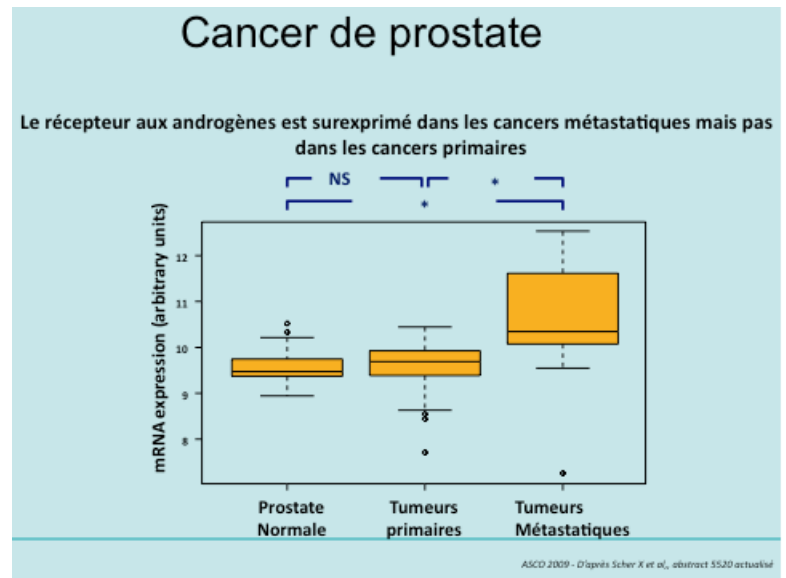


Figure 4. Le récepteur des androgènes est surexprimé dans les cancers de prostate métastatiques résistants à la castration par rapport à la prostate normale et aux tumeurs primaires.

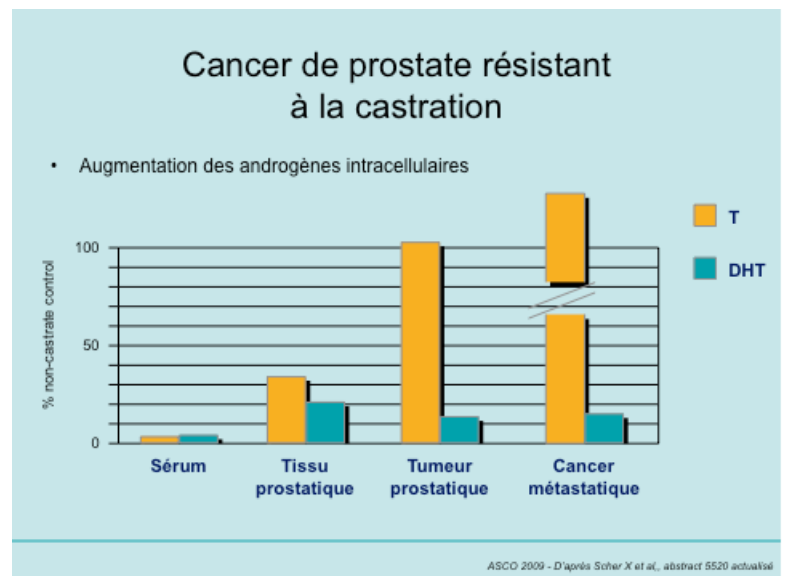


Figure 5. Dans les cancers de prostate résistants à la castration, les taux de testostérone intracellulaire sont plus élevés que dans le tissu prostatique normal et les tumeurs primaires du fait d'une synthèse intra-tumorale.

enzymes impliquées dans la synthèse de testostérone, on constate une augmentation de leur concentration (11). Par ailleurs, c'est la 5 alpha réductase de type 1 qui devient prédominante, alors que c'est le type 2 qui est prédominant à l'état normal (fig. 6).

**Conséquences thérapeutiques (fig. 7)**

C'est dans ce contexte que se sont développées les nouvelles hormonothérapies ciblant (12) :

- la synthèse des androgènes qui peut être bloquée par des inhibiteurs de CYP (l'abiratérone et le TAK 700). L'acétate d'abiratérone vient d'être agréée après docetaxel au vu des résultats positifs de l'étude de phase III.
- la surexpression du RA par des anti-androgènes de dernière génération sans effet agoniste comme le MDV3100. Tran et al. (13) viennent récemment de rapporter l'efficacité de deux nouveaux anti-androgènes non stéroïdiens RD162 et MDV3100, sélectionnés à partir d'un screening de 200 nouveaux anti-androgènes de type diarylthiohydantoïnes, actifs en cas d'expression augmentée du RA.

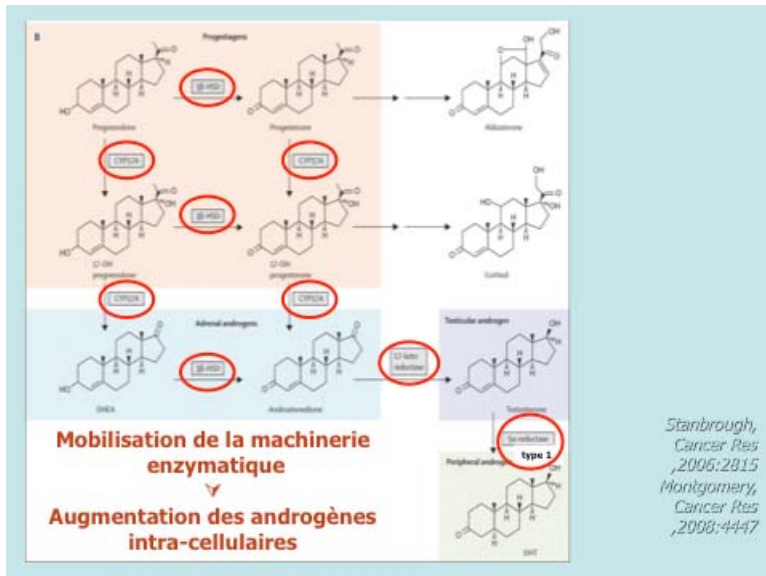


Figure 6. La surexpression dans les cellules tumorales prostatiques des gènes des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse entraîne une augmentation de la concentration des androgènes intra-tumoraux.

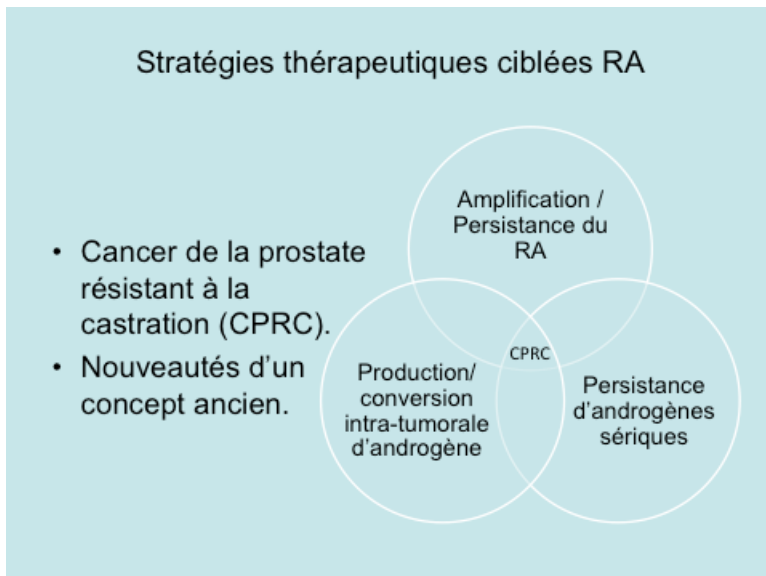


Figure 7. Les stratégies hormonales dans le cancer de prostate résistant à la castration se focalisent sur trois points : la surexpression du RA, la synthèse intra-tumorale des androgènes, le maintien d'une androgéno-suppression périphérique.

Cela justifie aussi la poursuite du blocage des androgènes périphériques au stade de résistance à la castration comme cela a été montré en clinique (14).

## Conclusion

Pour manier le paradoxe, on peut conclure que pour le cancer de prostate résistant à la castration, « l'hormonothérapie fait de la résistance ».

## Question

### Question de Bernard Lobel

Les traitements opposables au cancer de prostate se multiplient mais leur efficacité est telle que cette maladie devient une maladie « chronique » qui nécessite une stratégie dans l'utilisation des diverses modalités. Deux questions :

- N'y a-t-il pas des voies autres que celles hormonales dans le développe-

ment du cancer de prostate ?

- Pourquoi le cancer se développe-t-il après 50 ans alors que la testostérone circulante a plutôt tendance à diminuer ?

Réponse

- Réponse 1 : il y a effectivement d'autres voies thérapeutiques non hormonales avec des études de phase 3 en cours avec les anti-angiogéniques et la mise au point de vaccins. Les résultats sont attendus d'ici les deux prochaines années.
- Réponse 2 : un taux bas de testostérone plasmatique chez un patient atteint d'un cancer de prostate nouvellement diagnostiqué est un facteur de mauvais pronostic.

## Références

1. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. N Engl J Med 2003 ; 349 : 366-81.
2. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer 2001 ; 1 : 34-45.
3. Li J, Al-Azzawi F. Mechanism of androgen action. Maturitas 2009 ; 63 : 142-8.
4. Isaacs JT, Isaacs WB. Androgen receptor outwits prostate cancer drugs. Nat Med 2004 ; 1 : 26-7.
5. Sher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer : directed therapies targeting the androgen-receptor signalling. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8253-61.
6. Gelmann EP. Molecular biology of the androgen receptor. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 3001-15.
7. Balk SP. Androgen receptor as a target in androgen-independent prostate cancer. Urology 2002 ; 60 : 132-8.
8. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med. 2004 ; 10 : 33-9.
9. Yuan X, Balk SP. Mechanisms mediating androgen receptor reactivation after castration. Urol Oncol. 2009 ; 27 : 36-41.
10. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. Cancer Res. 2006 ; 66 : 2815-25.
11. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer : a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res. 2008 ; 68 : 4447-54.
12. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer : new agents for an established target. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 981-91.
13. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a Second-Generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate Cancer. Science 2009 ; 324 : 787-90.
14. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. J Clin Oncol 1988 ; 6 : 1456-66.