



Brèves de l'AERIO

AERIO News in Brief

Androgen receptor splice variant 7 et efficacité des taxanes dans le cancer de la prostate résistant à la castration

Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. (2015) JAMA Oncol 1: 582–59

B. Verret pour l'AERIO · S. Oudard (relecture)

© Lavoisier SAS 2016

Introduction

Il a été montré qu'un des mécanismes de résistance aux hormonothérapies de seconde ligne (abiratérone et enzalutamide) est l'apparition de variants d'épissage du récepteur des androgènes (AR) activant la voie des androgènes indépendamment de toute stimulation [1]. Ces variants sont le produit de l'épissage alternatif, un mécanisme posttranscriptionnel permettant d'obtenir des protéines différentes à partir d'un même ARN messager (Fig. 1). Les auteurs ont déjà montré que la détection du variant d'épissage AR-V7 dans les cellules tumorales circulantes (CTC) chez des patients suivis pour un cancer de la prostate résistant à la castration traités par abiratérone ou enzalutamide était associée à une moins bonne réponse biologique et à une survie sans progression (PFS) et à une survie globale (OS) diminuées [2]. Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés à l'impact d'*androgen receptor splice variant 7* (AR-V7) sur la sensibilité à une chimiothérapie à base de taxanes (docétaxel et cabazitaxel) [3].

Patients et méthodes

L'étude portait sur des patients suivis pour un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration débutant une chimiothérapie par docétaxel ou cabazitaxel. Un traitement préalable par abiratérone/enzalutamide était autorisé, de même qu'une première ligne de chimiothérapie par docétaxel en cas de traitement par cabazitaxel. La recherche d'AR-V7 sur CTC était réalisée à l'inclusion, à la date de réponse clinique ou biologique et à la progression. Les auteurs prévoient une évaluation biologique par PSA tous les un à deux mois, et une imagerie (TDM et scintigraphie osseuse) tous les deux à quatre mois. Le critère de jugement principal était le taux de réponse biologique, défini par la baisse de plus de 50 % du PSA par rapport au dosage de base. Il était également prévu d'inclure les résultats de la précédente étude [2] pour comparer l'efficacité d'un traitement par taxane par rapport à un traitement antiandrogène chez les patients AR-V7 positif.

Résultats

Entre janvier 2013 et juillet 2014, 43 patients ont été prélevés pour retenir au total 37 patients avec des CTC. Parmi eux, 17 étaient positifs pour AR-V7 (Fig. 2). La positivité d'AR-V7 était liée à l'exposition antérieure aux antiandrogènes : chez les patients naïfs d'enzalutamide et d'abiratérone, la présence d'AR-V7 a été détectée dans seulement 25 % des cas (2/8), versus 50 % (7/14) et 53 % (8/15) chez les patients ayant reçu l'un ou l'autre des traitements et les deux, respectivement.

B. Verret (✉)
AERIO
e-mail : benjamin.verret@free.fr

S. Oudard
Hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP), 20, rue Leblanc,
F-75015 Paris, France

pré-ARN messenger

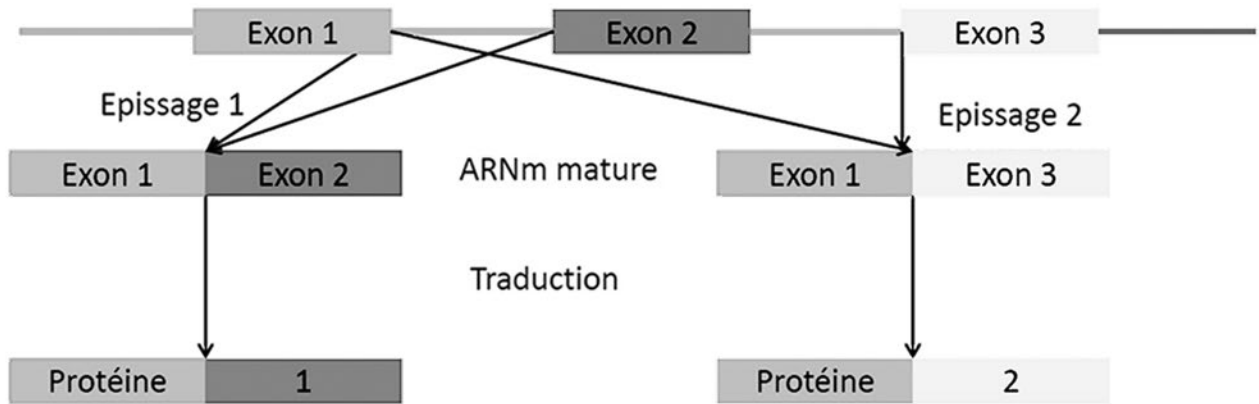


Fig. 1. Les principes de l'épissage alternatif

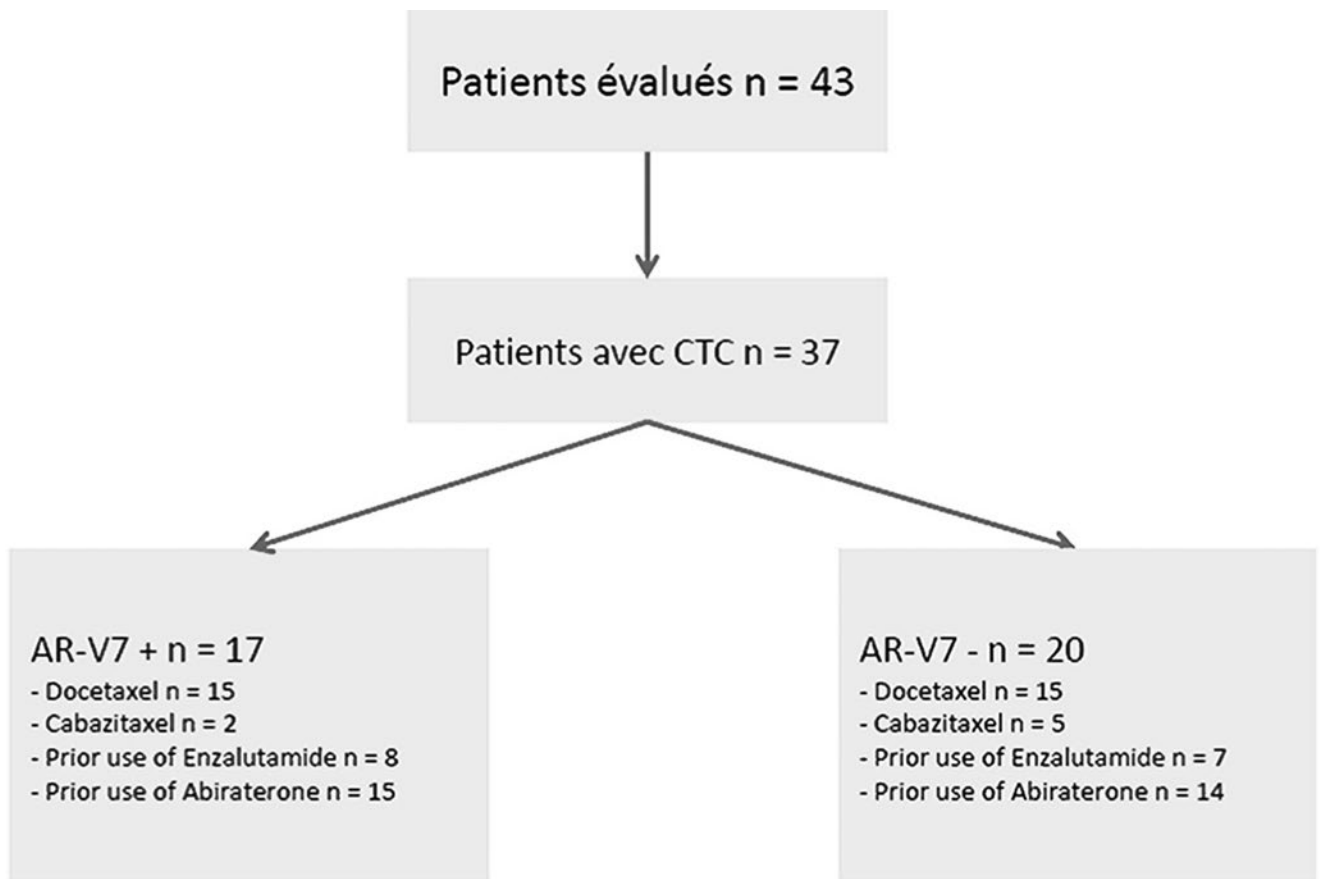


Fig. 2. Flow Chart

Tableau 1 Résultats			
	AR-V7+	AR-V7-	Test statistique
PSA Response	41 %	65 %	$p = 0,19$
PSA PFS (médiane)	4,5 mois	6,2 mois	HR : 2,1 [0,9–4,9] ; $p = 0,06$
PFS (médiane)	5,1 mois	6,9 mois	HR : 2,7 [0,8–8,8] ; $p = 0,11$

La médiane de suivi était de 7,7 mois. Le taux de réponse biologique globale était de 54 %, sans différence significative selon le statut AR-V7, avec 41 % dans le groupe AR-V7 positif versus 65 % dans le groupe AR-V7 négatif ($p = 0,19$; IC 95 % : [-0,13–0,6]). Concernant les autres paramètres explorés, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative selon le statut AR-V7, que ce soit pour la PSA-PFS ou la PFS (Tableau 1). En intégrant les résultats de la précédente étude, un traitement à base de taxanes semble supérieur aux antiandrogènes chez les patients AR-V7 positif avec un taux de réponse biologique à 41 % dans le groupe chimiothérapie versus 0 % dans le groupe enzalutamide/abiraterone ($p < 0,001$). En analyse multivariée intégrant l'utilisation préalable d'une chimiothérapie ou d'antiandrogène, les résultats restent statistiquement significatifs. Ce bénéfice se traduit par une PFS allongée dans le groupe chimiothérapie (HR : 0,26 ; IC 95 % : [0,11–0,59]). Chez les patients AR-V7 négatif, il n'est pas noté de différence en termes de réponse biologique ou de PFS entre une chimiothérapie à base de taxanes et un traitement par abiraterone/enzalutamide.

Discussion

Les auteurs avaient déjà montré que la présence d'AR-V7 est associée à une moins bonne réponse en termes de réponse PSA, PFS et OS aux hormonothérapies de seconde ligne par abiraterone et enzalutamide. Son effet sur la chimiosensibilité était par contre moins connu. Cette étude montre que les patients avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration AR-V7 positif recevant une chimiothérapie par docétaxel ou cabazitaxel n'ont pas de différence significative en termes de taux de réponse et de PFS par rapport aux patients AR-V7 négatif. Les résultats les plus intéressants sont ceux regroupant les deux cohortes et mettant en évidence que chez les patients AR-V7 positif la chimiothérapie est supérieure en termes de réponse PSA et PFS aux antiandrogènes, alors qu'il

n'est pas mis en évidence de différences chez les patients AR-V7 négatif. Ces résultats sont bien sûr à interpréter avec réserve dans la mesure où il s'agit de deux petites cohortes non randomisées. Mais plus que jamais AR-V7 semble un biomarqueur prédictif de réponse aux traitements très prometteurs, à l'heure où la problématique de la séquence thérapeutique est centrale dans la prise en charge des cancers de la prostate métastatiques résistant à la castration. De plus, dans les deux études, la présence d'AR-V7 ne semble pas être associée aux critères de forte masse tumorale, avec des taux de PSA, un nombre de métastases osseuses, une proportion de métastases viscérales équivalents chez les patients AR-V7 positif et négatif. Ainsi, au-delà des critères cliniques définis par l'étude CHARTED, la décision d'un traitement par chimiothérapie ou d'une hormonothérapie de seconde ligne pourrait se fonder sur le statut AR-V7 des patients. La technique semble par ailleurs rentable, puisque dans ces deux études il a été possible de définir le statut AR-V7 dans plus de 80 % des cas. Ces résultats prometteurs nécessitent une validation prospective à plus grande échelle. Ainsi, au sein de l'essai PRIMCAB (NCT02379390), une phase II randomisée comparant abiraterone/enzalutamide versus cabazitaxel chez des patients ayant progressé sous abiraterone/enzalutamide, il est prévu en parallèle d'évaluer le statut AR-V7 des patients, ce qui permettra une évaluation prospective sur une grande cohorte d'AR-V7.

Références

1. Nadiminty N, Tummala R, Liu C, et al. (2013) NF- κ B2/p52 induces resistance to enzalutamide in prostate cancer: role of androgen receptor and its variants. *Mol Cancer Ther* 12: 1629–37
2. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. (2014) AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371: 1028–38
3. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. (2015) Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 1: 582–91

Palbociclib dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs

Palbociclib in Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer

Turner NC, Ro J, André F, et al. (2015) NEJM 373: 209–19

A. Vozy pour l'AERIO · S. Delalogue (relecture)

Introduction

Les cyclines dépendantes des kinases 4 et 6 (CDK4-6) jouent un rôle clé dans la progression tumorale en activant la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (RB) et par là même le passage dans le cycle cellulaire de la phase G à la phase S (Fig. 1). Ce mécanisme est particulièrement pertinent dans les cancers du sein récepteurs hormonaux positifs résistants à l'hormonothérapie.

Le palbociclib est un inhibiteur oral des CDK4 et 6 *first-in-class* qui présente en préclinique un effet synergique avec l'hormonothérapie dans des modèles de cancer du sein RH+ Her2– [1]. L'étude PALOMA 1, étude randomisée de phase II, a montré une amélioration de la survie sans progression (PFS) chez les patientes traitées par palbociclib + létrozole par rapport au létrozole seul en situation de rechute métastatique de première ligne, sans résistance aux antiaromatases. Une étude de phase III PALOMA 2 est en cours pour confirmer les données de PALOMA 1, mais ces dernières données ont d'ores et déjà conduit à la mise sur le marché du palbociclib (Ibrance®) aux États-Unis dans l'indication de première ligne « sensible » aux antiaromatases.

Nous commentons ici l'étude PALOMA 3, essai randomisé de phase III contre placebo évaluant l'adjonction au fulvestrant du palbociclib chez les patientes ayant un cancer du sein RH+ Her2– en progression métastatique résistant à une hormonothérapie préalable, quel que soit leur statut ménopausique.

Matériels et méthodes

L'étude PALOMA 3 est une étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée 2:1, respectivement

pour le groupe palbociclib + fulvestrant et fulvestrant + placebo, en double insu et stratifiée entre autres sur le statut ménopausique.

Les patientes présentaient une progression métastatique mesurable sous hormonothérapie adjuvante ou dans les 12 mois de l'arrêt de celle-ci, ou progression sous hormonothérapie de première ligne métastatique et un état général conservé. Elles étaient incluses quel que soit leur statut ménopausique (défini dans l'étude), les femmes non ménopausées recevant un agoniste de la LH-RH associé. Les patientes ne devaient pas avoir reçu de fulvestrant ou d'évérolimus au préalable.

Le *cross over* n'était pas autorisé dans cette étude. Les réductions de dose étaient permises pour le palbociclib avec des conditions prédéfinies à l'avance.

Le critère de jugement principal était la PFS évaluée par l'investigateur. Les critères de jugement secondaires étaient la survie globale (OS), le taux de réponses objectives, le taux de bénéfice clinique, les effets rapportés par les patients (qualité de vie) et la tolérance. Une analyse intermédiaire après la survenue de 195 événements par un comité indépendant était programmée.

Résultats

Cinq cent vingt et une patientes ont été incluses entre octobre 2013 et août 2014. Les deux groupes étaient comparables. Les patientes étaient assez largement prétraitées, 38 % avaient eu deux lignes ou plus en phase métastatique, tous traitements confondus et 30 % une chimiothérapie en phase métastatique.

L'essai a été stoppé par l'IDMC lors de l'analyse intermédiaire pour bénéfice important.

La PFS selon les investigateurs est en effet plus que doublée entre le traitement par fulvestrant + placebo (3,8 mois) et le bras expérimental palbociclib + fulvestrant (9,2 mois).

La différence de PFS est significative dans les sous-groupes de statut ménopausique.

Il n'a pas été noté de différence significative sur la réponse objective, mais une différence significative en faveur du groupe palbociclib pour le bénéfice clinique.

A. Vozy (✉)

AERIO

e-mail : aurore_vozy@hotmail.com

S. Delalogue

Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant,
F-94805 Villejuif cedex, France

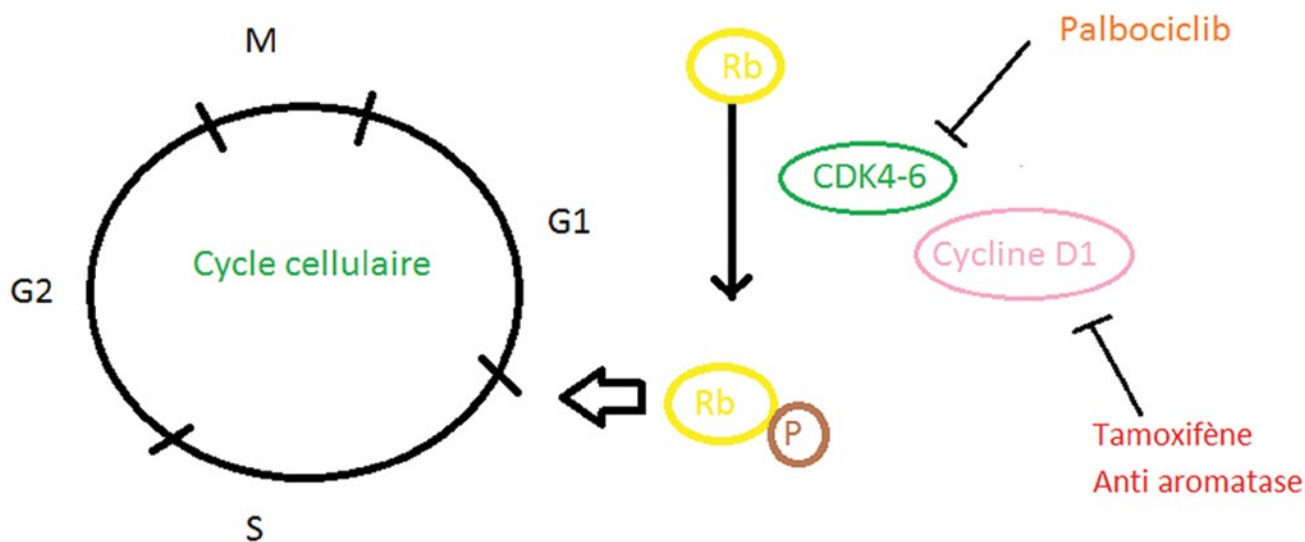


Fig. 1. Action des traitements palbociclib et hormonothérapie sur le cycle cellulaire

Les données d'OS étaient immatures au moment de l'analyse intermédiaire.

Sous traitement par palbociclib, la toxicité de grades 3–4 majeure est la neutropénie avec 62 contre 0,6 % dans le groupe fulvestrant + placebo. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour la neutropénie fébrile et les grades 3–4 d'anémie ou de thrombopénie. Le taux d'infection était tout de même plus important dans le groupe palbociclib, avec une prédominance d'infections pulmonaires de grade 2 maximum (19 versus 16 %). Concernant les toxicités non hématologiques, les plus fréquentes sous palbociclib sont la fatigue, les nausées et les céphalées sans différence significative avec le groupe placebo + fulvestrant, et aucune toxicité supérieure au grade 2 n'a été observée. 31,6 % des patientes ont dû réduire la dose de palbociclib et 2,6 % l'arrêter pour effets secondaires (pas de différence entre les deux groupes concernant l'arrêt du traitement). À noter un taux de 15 % d'alopécie de grade faible.

La qualité de vie était significativement améliorée dans le groupe palbociclib + fulvestrant.

Discussion

L'association de palbociclib + fulvestrant permet un allongement significatif de la PFS par rapport au fulvestrant seul, chez des femmes porteuses d'un cancer du sein, récepteurs hormonaux positifs, Her-2 négatif, en rechute métastatique

résistant à l'hormonothérapie. Cette efficacité est observée quel que soit le statut ménopausique, ce qui est nouveau et original, les études antérieures utilisant les antiaromatases ou le fulvestrant ayant toujours ignoré les femmes non ménopausées.

Le palbociclib est donc, au vu des résultats de PALOMA 1 et 3, efficace sur la PFS en combinaison avec une hormonothérapie chez les patientes naïves ou prétraitées par hormonothérapie [2]. Aucun avantage en survie apporté par le palbociclib n'a encore été démontré.

La toxicité principale du palbociclib est hématologique, mais elle reste gérable avec des adaptations de dose.

Bien que nous ayons affaire à une thérapie ciblée, aucun biomarqueur prédictif n'a été encore identifié et validé pour guider la prescription de palbociclib. Le seul biomarqueur actuel est la présence de récepteurs hormonaux positifs, mais n'est pas suffisant pour définir une population réellement ciblée. Les biomarqueurs à l'étude sont la protéine RB phosphorylée ou encore une amplification des CDK4-6.

Références

1. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. (2009) PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 11: R77
2. DeMichele A, Clark AS, Tan KS, et al. (2015) CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res* 21: 995–1001