

Antiandrogènes et agonistes de LHRH dans le traitement du cancer de la prostate

F. Labrie, A. Dupont, A. Bélanger, Y. Lacourcière
J. Emond, G. Monfette, V. Bergeron, C. Harnois

Summary

In order to block both testicular and adrenal androgens, we have administered the pure antiandrogen Flutamide with an LHRH agonist (or orchiectomy) to 87 previously untreated patients having clinical stage D₂ (with bone metastases) disease. With the combination therapy, an objective response assessed according to the criteria of response of the NPCP has been observed in more than 95 % of patients. Pain, which was present in 60 % of patients, disappeared in all cases within one month, while the performance status, which was abnormal in 50 % of the patients (including 2



Le cancer de la prostate constitue aux États Unis la deuxième cause de décès dus au cancer chez l'homme [1]. Huggins *et al.* ont introduit en 1941 l'idée que le cancer de la prostate croît plus rapidement sous l'influence des androgènes sécrétés par les testicules [2]. Depuis lors, toutes les études ont confirmé que la neutralisation des androgènes d'origine testiculaire par castration chirurgicale ou par l'administration d'estrogènes entraîne des effets bénéfiques dans 60 à 80 % des cas [3-5]. Toutefois, chez 20 à 40 % des patients, le traitement n'a aucun effet et le cancer continue à évoluer sans aucune rémission. De plus, chez ceux où l'on enregistre une réponse au traitement, on observe une réapparition du cancer 6 mois à 2 ans plus tard [6]. Lorsque le cancer montre des signes de progression, le pronostic est très sombre car 50 % des patients décèdent au cours des 6 mois suivants [7].

En plus des effets douteux de la castration et du traitement aux estrogènes sur la prolongation de la vie [8], ces deux formes de traitement présentent également d'autres limites : une partie importante des patients n'acceptent pas la castration chirurgicale pour des raisons psychologiques et par ailleurs les estrogènes causent une hypertrophie des seins, une rétention sodée, l'infarctus du myocarde et des accidents thromboemboliques [9].

En somme, les complications cardiovasculaires des estrogènes sont tellement importantes qu'elles dépassent souvent leurs effets bénéfiques sur le cancer [4, 9].

A la suite de nos premières observations chez l'animal démontrant que le traitement chronique avec des analogues de l'hormone hypothalamique (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH) bloque la sécrétion des androgènes testiculaires, entraînant ainsi l'atrophie secondaire de la prostate [10], il a pu être rapidement prouvé qu'un tel traitement pouvait remplacer la castration ainsi que l'administration d'estrogènes dans le traitement du cancer de la prostate chez l'homme [11-14]. Toutefois, bien que les agonistes de la LHRH rendent la castration chimique plus acceptable et libre d'effets secondaires graves, ce traitement ne permet pas d'améliorer le pronostic du cancer de la prostate au-delà des résultats déjà obtenus avec la castration seule, car l'effet de ces peptides est limité au blocage de la formation d'androgènes testiculaires et ne tient pas compte des androgènes d'origine surrénalienne.

Sur la base des données obtenues chez l'animal, nous avons appliqué un traitement combiné avec un agoniste de la LHRH et un antiandrogène pur chez 87 patients antérieurement non traités et porteurs de cancer de la prostate avec métastases osseuses (stade D₂). Le traitement s'est étendu sur une période de 6 mois à 3 ans. Afin d'effectuer une comparaison valable, un groupe de patients pris au hasard a été traité par la castration seule (sans antiandrogène).

Les agonistes de LHRH utilisés ont été le [D-Trp⁶, des-Gly-NH₂¹⁰] LHRH éthylamide et le [D-Ser(TBU)⁶, des-Gly-NH₂¹⁰] LHRH éthylamide, deux peptides

ADRESSES

Départements de Médecine, Endocrinologie Moléculaire, Urologie, Médecine Nucléaire, Radiologie et Ophtalmologie. Centre Hospitalier de l'Université Laval, Hôtel-Dieu, Lévis et Saint-Jérôme, Québec G1 V 4G2, Canada.

Summary

bedridden and 7 in a wheelchair) returned to normal in all cases within 4 months. Serum prostatic acid phosphatase was elevated in 88,5% of the patients before treatment and rapidly decreased to 24% of pretreatment values within 10 days of treatment. The concentration of serum prostatic acid phosphatase (PAP) became normal in all except 4 cases. Not only all patients showed an objective remission of their disease at the start of treatment but the probability of being in remission at 2 years (Kaplan and Meier method) is calculated at 81% as compared to 0 to 20% by previous treatments. The most important effect is however observed on survival since the probability of survival at 2 years (including all causes of death) is 91% as compared to 40 to 55% by previous approaches limited to the inhibition of testicular androgens (orchietomy, estrogens, LHRH agonists or antiandrogens alone). In a parallel group of patients who accepted orchietomy alone on a random basis, the death rate was 57% at 2 years, a value similar to the 40 to 55% range observed in all previous studies. All 4 deaths in the orchietomy alone group were from prostate cancer while only one patient died from prostate cancer following combination therapy. A significantly higher ($p < 0,05$) death rate was observed with only 7 patients entered into that group. For ethical reasons, all subsequent patients received Flutamide. The only side effects observed were hot flashes in 50% of the patients and a decrease or loss of the libido in 75% of cases.

ayant des activités biologique et thérapeutique équivalentes. Quant à l'antiandrogène, 67 patients ont reçu exclusivement du Flutamide (250 mg 3 fois/jour) alors que 20 patients ont commencé le traitement avec Anandron (1000 mg aux 8 heures) pour quelques mois, pour ensuite recevoir exclusivement du Flutamide à cause des effets secondaires de l'Anandron (troubles de la vision avec retard d'adaptation à la lumière [13]).

La douleur qui était présente chez 60% des patients avant le traitement a diminué rapidement au cours des premiers jours pour disparaître dans tous les cas en moins d'un mois de traitement. L'activité physique (capacité de vaquer aux occupations habituelles) était diminuée chez 50% des sujets, 7 d'entre eux se déplaçant en chaise roulante et 2 demeurant complètement alités. Elle est redevenue complètement normale chez 64, 88, 96 et 100% des patients après respectivement 1, 2, 3 et 4 mois de traitement. Les deux patients qui étaient alités sont parvenus à se déplacer par eux-mêmes au bout de 2 mois et le retour à une activité normale a été noté au bout de 4 mois. La phosphatase acide prostatique sérique (PAP) était élevée avant le début du traitement chez 77 patients (88,5%), les valeurs allant de 1 à 896 ng/ml (normale < 2 ng/ml). Dans tous les cas, le début du traitement a été associé à une chute extrêmement rapide des niveaux sériques de PAP, illustrée par une diminution à 41% des valeurs de prétraitement dès le 5^e jour de traitement et à une baisse à 24% avant 10 jours. La PAP est redevenue normale chez 74 des patients chez lesquels on avait enregistré une valeur élevée au début. Fait encore plus important : une élévation secondaire de la PAP faisant suite à la chute initiale a été observée chez 6 patients seulement.

Chez 24% des patients, on a pu noter une rémission complète caractérisée par une normalisation de la scintigraphie osseuse, des niveaux normaux de PAP ainsi qu'une disparition de tous les symptômes et signes cliniques du cancer. Chez 42% des patients, la diminution du nombre de métastases osseuses a été

supérieure à 50% avec, également, un retour à la normale de la PAP ainsi que la disparition des symptômes et signes du cancer. Chez tous les autres patients (34%), on a noté une amélioration de la scintigraphie osseuse et la disparition des signes évolutifs du cancer. Sur les 87 patients, 8 seulement ont montré une progression de la maladie consécutive à une période de rémission; un seul patient est décédé du cancer de la prostate. Ces résultats sont illustrés par la *figure 1* qui indique qu'après deux années, les chances de poursuite de la rémission sont encore de 81% alors que l'étude la plus récente à laquelle on puisse comparer ces résultats, celle de Abbott, a montré qu'aucun patient n'était en rémission après deux ans de traitement avec un agoniste de la LHRH seul (Leuprolide) ou avec le diéthylstilbestrol [15].

L'effet le plus remarquable du traitement combiné est sur la survie. Ainsi, au terme d'un traitement limité au blocage des androgènes testiculaires, la probabilité de survie après deux années de traitement est de 40 à 55% [1, 3, 4, 5, 15, 16] alors qu'à la suite du traitement combiné, l'espérance de vie après 2 années de traitement, incluant toutes les causes de décès, est de 91% (*figure 2*).

En accord avec les résultats obtenus dans toutes études antérieures, 3 patients traités par la castration seule sont décédés après moins de 18 mois de traitement, ces 3 décès étant dus au cancer de la prostate. A ce moment, 7 patients avaient été introduits dans le groupe castration seule. Comme la différence de survie entre le groupe qui a reçu le traitement combiné et la castration seule était devenue significative ($p < 0,05$, test exact de Fisher), cette étude a été arrêtée pour des raisons éthiques et tous les patients ont par la suite reçu le Flutamide.

Comme le diagnostic de cancer de la prostate au stade D₂ (avec métastases osseuses démontrées par scintigraphie) comporte peu de chances d'erreurs de classification et que la survie constitue le paramètre le plus objectif qui puisse être utilisé, tous les groupes qui ont étudié l'effet de la castration seule (orchietomie, estrogènes, agonistes de la LHRH

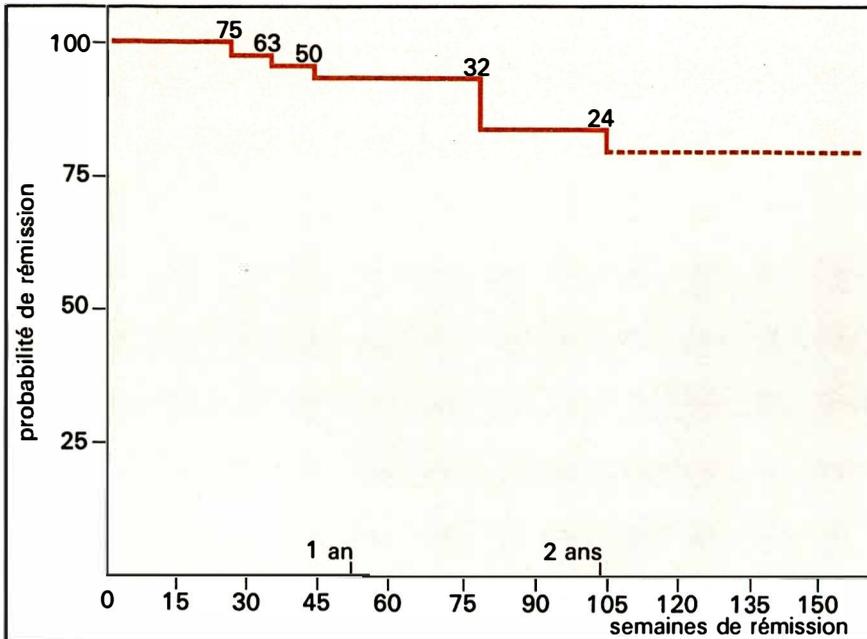


Figure 1. Probabilité de durée de la rémission objective (critères du NPCP) suite à l'administration combinée de Flutamide et d'un agoniste de la LHRH (ou orchectomie) chez des patients antérieurement non traités porteurs de cancer de la prostate avec métastases osseuses (stade D₂) (calcul selon Kaplan et Meier).

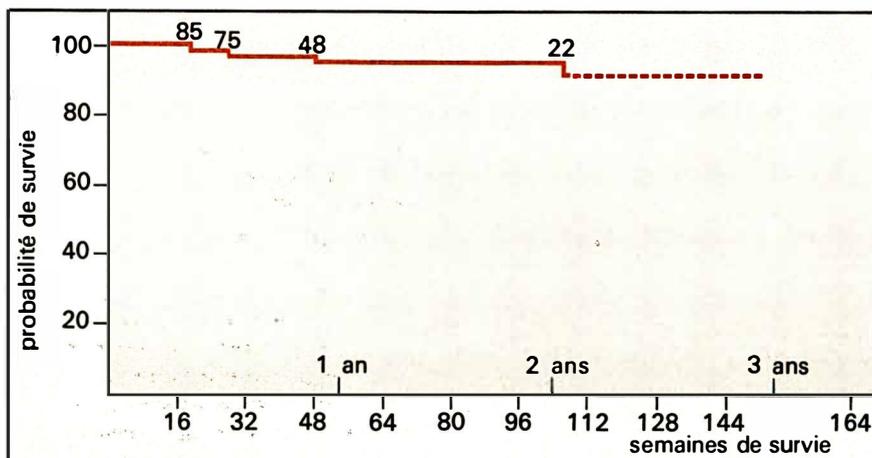


Figure 2. Probabilité de survie suite à l'administration combinée de l'antiandrogène Flutamide avec un agoniste de la LHRH (ou la castration chirurgicale) chez des patients non traités antérieurement et porteurs de cancer de la prostate avec métastases osseuses (stade D₂) (méthode de Kaplan et Meier).

ou antiandrogènes seuls) ont observé un taux remarquablement stable de décès : entre 40 et 55 % après deux années de traitement. Au terme de la même période, dans notre groupe de patients pris au hasard, ceux traités par la castration seule affichent un taux de décès similaire, soit 57 % (figure 3). Cette similarité des résultats après la castration seule sur la survie démontre clairement que l'utilisation de données historiques devrait être de règle dans les cas comme le cancer de la prostate au stade D₂ où le diagnostic et le paramètre utilisé pour évaluer la réponse sont précis et pratiquement sans erreur. Cette position est absolument nécessaire pour éviter de soumettre inutilement des patients à un traitement dont l'efficacité a déjà été vérifiée à plusieurs reprises.

Une conclusion importante se dégage de cette étude : le cancer de la prostate non traité antérieurement est très sensible aux hormones mâles. Non seulement une proportion plus grande des patients, soit plus de 95 % au lieu de 60 à 80 %, répondent au nouveau traitement, mais l'effet du traitement sur la durée de la vie est augmenté d'au moins 50 % après deux années de traitement. Il est extrêmement important de se rappeler que le traitement antérieur avec des estrogènes ou MB, la castration chirurgicale ou les agonistes de la LHRH seuls, causent la formation de tumeurs insensibles aux hormones mâles [14] (les tumeurs devenant résistantes au traitement par changement de phénotype), ce qui, pratiquement, soustrait à ces patients la possibilité d'une réponse thérapeutique ultérieure. La différence observée entre les résultats de la présente étude et ceux obtenus antérieurement découle probablement du fait que le traitement hormonal antérieur était limité à la neutralisation des androgènes d'origine testiculaire par la castration chirurgicale ou médicale alors que la nouvelle méthode réalise un blocage beaucoup plus complet des androgènes à la fois d'origine testiculaire et surrénalienne et ce, dès le début du traitement. Il a en effet été démontré qu'à la suite de la castration, les niveaux de dihydrotestosté-

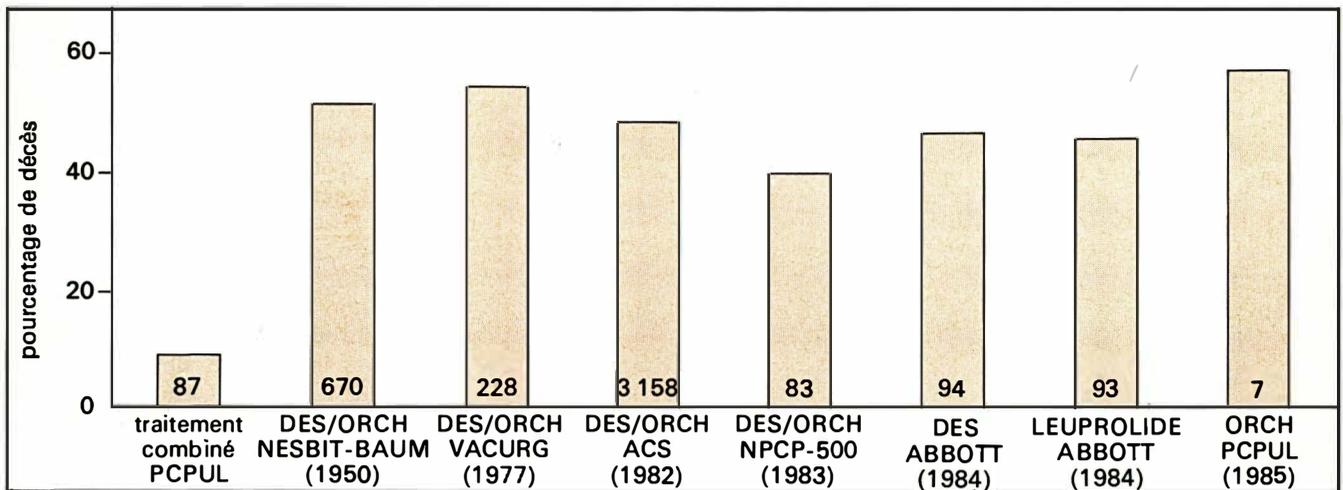


Figure 3. Comparaison du pourcentage de décès après deux années de traitement chez des patients antérieurement non traités et porteurs de cancer de la prostate avec métastases osseuses (stade D₂) recevant le traitement combiné utilisant l'antiandrogène Flutamide et un agoniste de la LHRH (ou la castration chirurgicale) et chez des patients recevant l'approche antérieure limitée à la neutralisation des androgènes d'origine testiculaire, par la castration chirurgicale ou l'administration de hautes doses d'estrogènes ou les agonistes de la LHRH seuls. Ces données sont celles de Nesbitt and Baum (1950) comparées à celles du groupe Abbot en 1984 et à notre étude de l'orchectomie seule en 1985 (PCPUL : Programme Cancer de la Prostate de l'Université Laval).

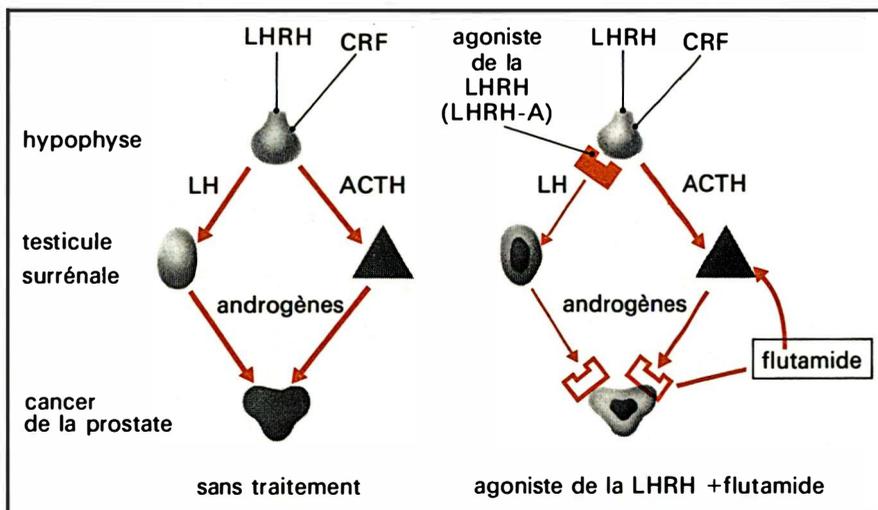


Figure 4. Représentation schématique de l'action combinée de l'antiandrogène Flutamide administré en association avec un agoniste de la LHRH. Tel qu'illustré à gauche, les testicules et les surrénales contribuent à parts sensiblement égales aux niveaux de dihydrotestostérone présente dans le cancer prostatique. L'administration de l'agoniste de la LHRH permet de bloquer la sécrétion de LH bioactive au niveau de l'adénohypophyse avec arrêt secondaire de la stéroïdogénèse testiculaire alors que l'antiandrogène pur Flutamide bloque non seulement l'action des androgènes d'origine surrénalienne au niveau du tissu cancéreux prostatique, mais diminue également d'environ 50% les niveaux sériques des stéroïdes surrénaliens précurseurs de dihydrotestostérone intratumorale.

rone dans le tissu prostatique cancéreux ne sont diminués que d'environ 50% [17]. De plus, nous avons observé que le traitement antihormonal combiné cause une diminution d'environ 50% des niveaux sériques des 4 stéroïdes surrénaliens précurseurs de la dihydrotestostérone dans le tissu prostatique cancéreux, soit la déhydroépiandrostérone (DHEA), le sulfate de DHEA (DHEA-S), l'androstènedione et l'androst-5-ene-3 β , 17 β -diol [14, 18] (figure 4).

Il est également nécessaire de souligner que le nouveau traitement hormonal combiné a des effets secondaires beaucoup moins importants que les autres médicaments utilisés contre le cancer : on observe des bouffées de chaleur dans 50% des cas et une diminution voire une perte de la libido chez 75% des patients. Il semble donc logique de proposer que le nouveau traitement antihormonal combiné soit appliqué immédiatement après le diagnostic du cancer de la prostate avancé, dans le but d'obtenir une rémission prolongée chez un plus grand nombre de patients, d'augmenter considérablement la durée de la vie et de diminuer l'apparition des tumeurs insensibles aux hormones mâles. En conséquence, il semble logique de proposer que la castration chirurgicale, le recours aux estrogènes et aux agonistes de la LHRH ne soient plus utilisés pour le traitement du cancer de la prostate sans l'administration simultanée d'un antiandrogène pur ■

RÉFÉRENCES

1. Mettlin C, Natarajan N, Murphy GP. Recent patterns of care of prostatic cancer patients in the United States: results from the surveys of the American College of Surgeons Commission on Cancer. *Int Adv Surg Oncol* 1982; 5 : 277-321.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies of prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1 : 293-307.
3. Nesbit RM, Baum WC. Endocrine control of prostatic carcinoma: clinical and statistical survey of 1818 cases. *JAMA* 1950; 143 : 1317-20.
4. Jordan WP Jr, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977; 70 : 1411-3.
5. Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983; 51 : 1264-72.
6. Resnick MI, Grayhack JT. Treatment of stage IV carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975; 2 : 141-61.
7. Johnson DE, Scott WW, Gibbons RP, et al. National randomized study of chemotherapeutic agents in advanced prostatic carcinoma: progress report. *Cancer Treat Rev* 1977; 61 : 317-21.
8. Paulson DF. The role of endocrine therapy in the management of prostate cancer. In : Skinner DG, De Kernion JB, eds. *Genitourinary, Cancer*. Philadelphia: Saunders, 1978; 388-96.
9. Glashan RW, Robinson MRG. Cardiovascular complications in the treatment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1981; 53 : 624-50.
10. Labrie F, Auclair C, Cusan L, Kelly PA, Pelletier G, Ferland L. Inhibitory effects of LHRH and its agonists on testicular gonadotropin receptors and spermatogenesis in the rat. *Int J Androl* 1978; (suppl 2) : 303-18.
11. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, et al. Anti-fertility effects of LHRH agonists in the male. *J. Androl* 1980; 1 : 209-28.
12. Labrie F, Dupont A, Bélanger A, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an anti-androgen. *J Clin Invest* 1982; 5 : 267-75.
13. Labrie F, Dupont A, Bélanger A, et al. New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of only partial withdrawal of androgens. *Prostate* 1983; 4 : 579-94.
14. Labrie F, Dupont A, Bélanger A. Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In : De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important Advances in Oncology*. Philadelphia : JB Lippincott Company, 1985 : 195-217.
15. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984; 311 : 1281-6.
16. Sogani PC, Ray B, Whitmore WF Jr. Advanced prostatic carcinoma: Flutamide therapy after conventional endocrine treatment. *Urology* 1975; 6 : 164-6.
17. Geller J, Albert JD, Nachtsheim DA, Loza DC. Comparison of prostatic cancer tissue dehydrotestosterone levels at the time of relapse following orchiectomy or estrogen therapy. *J Urol* 1984; 132 : 693-6.
18. Bélanger A, Dupont A, Labrie F. Inhibition of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma levels of adrenal androgens after treatment with an antiandrogen in castrated patients with prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59 : 422-6.

TIRÉS A PART

F. Labrie : Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec G1 V 4G2, Canada..