

Rôle clé de l'endocrinologie dans la victoire contre le cancer de la prostate

Keyrole of endocrinology in the victory against prostate cancer

Fernand LABRIE
Directeur de la recherche

Centre de recherche du Centre
hospitalier de l'Université Laval, 2705
boulevard Laurier, Québec, Québec, G1V
4G2, Canada
<fernand.labrie@crchul.ulaval.ca>

Résumé. Les données résumées ci-dessous nous indiquent qu'avec les méthodes de dépistage et l'application de traitements maintenant à la portée de tous, le décès dû au cancer de la prostate devrait être une exception. L'on estime que 3 millions d'hommes vivant actuellement en Amérique du Nord décéderont du cancer de la prostate si le taux de décès dus à cette maladie demeure inchangé. La diminution de 64 % du taux de décès enregistrée dans l'étude de dépistage effectuée à Québec correspondrait à sauver la vie de 2 millions d'hommes si la même approche était appliquée de façon générale en Amérique du Nord alors qu'une diminution de 25 % a été observée de 1992 à 2002 aux États-Unis, ce qui est déjà remarquable. Les traitements hormonaux découverts et développés au centre hospitalier de l'Université Laval sont la castration chimique avec les agonistes de la GnRH (hormone libératrice des gonadotropines) et le blocage androgénique combiné qui associe la castration (chimique ou chirurgicale) avec un anti-androgène pur (flutamide, bicalutamide ou nilutamide). Les résultats d'une méta-analyse montrent une diminution des décès du tiers après dix années de suivi suite au traitement du cancer de la prostate non métastatique avec les agonistes de la GnRH ou la monothérapie alors que la diminution des décès est d'au moins 90 % suite à l'utilisation du blocage androgénique combiné dans la même catégorie de patients. Par ailleurs, en comparant avec la castration seule, le blocage androgénique combiné est le premier traitement démontré dans des études prospectives et randomisées comme prolongeant la vie dans le cancer de la prostate, ce qui en fait le traitement hormonal de choix à travers le monde. Bien sûr, le traitement hormonal comporte des effets secondaires mais ces derniers doivent être mis en perspective avec les effets secondaires associés à d'autres traitements utilisés dans d'autres cancers, spécialement la chimiothérapie. Ces effets secondaires prennent également moins d'importance lorsque l'on considère l'efficacité exceptionnelle du traitement hormonal combiné dans le cancer localisé de la prostate où la guérison peut être obtenue dans au moins 90 % des cas, démontrant ainsi que la victoire contre le cancer de la prostate est une réalité. ▲

Mots clés : endocrinologie, cancer de la prostate

Abstract. *The most significant discovery of the last quarter of the XXth century in the field of prostate cancer is probably the observation that the human prostate synthesizes locally an amount of androgens from the inactive steroid precursors dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate DHEA-S that is approximately equivalent to the androgens made in the testis. Based upon this observation, two important discoveries also made by our group are applied worldwide, namely the use of GnRH (gonadotropin-releasing hormone) agonists that completely block testicular androgen secretion, while, simultaneously, the androgens made locally in the prostate from DHEA are blocked in their access to the androgen receptor by a pure antiandrogen (flutamide, bicalutamide or nilutamide). This treatment, called combined androgen blockade, has been the first treatment demonstrated to prolong life in prostate cancer in prospective and randomized studies. While the first studies were performed in patients with advanced and metastatic disease, our recent data indicate a much higher efficacy of the same treatment applied to localized prostate cancer, thus leading to an at least 90 % possibility of cure. In fact, the lifesaving benefits of androgen blockade in prostate cancer have been largely*

Article reçu le 31 juillet 2006,
accepté le 5 août 2006

Tirés à part : F. Labrie

underestimated. When compared to other cancer therapies, the results obtained are quite remarkable. A recent metaanalysis of all clinical trial data mostly gives the credit to follow-up hormone therapy. « Hormonal treatment as a whole works ridiculously well », as reported by Arnst. In fact, while death rates decreased by 1.1 % per year from 1993 to 2001 for all cancers combined, prostate cancer showed a larger decrease at 3.6 %. Although improvements in surgery and radiotherapy are likely to play a role, a study by Frank R. Lichtenberg using National Cancer Institute data obtained from 2.1 million cancer patients, has concluded that « cancer-fighting drugs improved survival rates, especially for cancer of the prostate, where drug innovations have been the greatest ». The knowledge about the absence of development of resistance to androgen blockade in localized prostate cancer is extremely important. In fact, it is often erroneously believed that androgen blockade should not be administered early because resistance to treatment will develop and one might as well wait to use androgen blockade at a later stage of the disease. In fact, deferring treatment implies that, very often, it will then be too late, because after the cancer has migrated to the bones, resistance to treatment can no more be avoided. It should be realized that when prostate cancer is first detected, even by screening, the cancer is not small since its diameter is of the order of 1 cm or more. This is the most appropriate time to treat with the strong hope of a cure. With the presently available techniques, screening can diagnose prostate cancer at a clinically localized stage in 99 % of cases. Such an early diagnosis permits immediate treatment with a curative intent, combined androgen blockade (CAB) being a truly efficient alternative especially in older patients. Most importantly, CAB must be used immediately in patients who fail radical prostatectomy, radiotherapy or brachytherapy. When androgen blockade is used, it should always be combined androgen blockade. Using this strategy, based upon today's available diagnostic and therapeutic approaches, death from prostate cancer can be an exception, confirming that victory against prostate cancer is achieved. ▲

Key words: endocrinology, prostate cancer

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès dus au cancer chez l'homme [1]. Ainsi, un homme sur huit sera diagnostiqué avec un cancer de la prostate au cours de sa vie. On estime que, parmi la population mâle actuelle des États-Unis, trois millions vont décéder du cancer de la prostate si le diagnostic et le traitement ne sont pas améliorés. Il s'agit donc d'un problème médical d'une très grande importance comparable au cancer du sein chez la femme. Heureusement, parmi les cancers hormonosensibles, le cancer de la prostate est celui qui est le plus dépendant des hormones. L'on peut ainsi avoir recours à des traitements qui sont de très loin mieux tolérés que la chimiothérapie. Ainsi, au stade avancé de la maladie, le seul traitement efficace est le traitement hormonal [2-4]. Par ailleurs, comme on le verra plus loin, lorsque le cancer de la prostate est traité au stade cliniquement localisé, ce qui est maintenant possible dans 99 % des cas grâce au dépistage [2], le blocage androgénique combiné (BAC) démontre un succès remarquable qui permet un contrôle à long terme et même une guérison probable dans au moins 90 % des cas [4, 5]. Il s'agit d'un progrès majeur dans la lutte contre ce cancer qui atteint un si grand nombre d'hommes [6-9].

Découverte de la castration médicale avec les agonistes de la GnRH : un très grand succès thérapeutique

Jusqu'en 1980 [10], le traitement standard du cancer de la prostate au stade avancé était limité au blocage des androgènes

d'origine testiculaire par castration chirurgicale ou par administration de fortes doses d'estrogènes (figure 1). D'ailleurs, on ne dispose pas de données obtenues à partir d'études randomisées qui démontrent que ces deux traitements prolongent la vie. De plus, l'estrogénothérapie entraînait des complications cardiovasculaires tellement importantes que leur usage est pratiquement disparu. Enfin, la castration chirurgicale rencontrait des objections d'ordre psychologique chez la plupart des patients.

La découverte par Guillemin et Shally de la structure de la GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) [11, 12], l'hormone de l'hypothalamus qui contrôle la sécrétion des hormones lutéinisante (LH) et folliculostimulante (FSH) par l'adénohypophyse, a marqué une étape d'une importance majeure en endocrinologie. Ainsi, la connaissance de la structure de la GnRH a permis aux chimistes de synthétiser des peptides à beaucoup plus grande activité dans le but de corriger les problèmes d'hypogonadisme et d'infertilité chez l'homme et chez la femme. De fait, seulement quatre années après la découverte de la structure de la GnRH, une molécule relativement simple formée par dix acides aminés, des superagonistes de cette hormone ayant une activité de cent à deux cents fois supérieure à celle de la molécule naturelle étaient déjà disponibles [13].

Résultats chez l'animal expérimental

Dans le cadre de nos études sur les effets chez l'animal expérimental de ces nouvelles molécules théoriquement stimulatrices des fonctions gonadiques, nous avons fait l'observation étonnante et imprévue que, ces analogues de la GnRH ayant une activité très élevée pour stimuler la sécrétion de LH

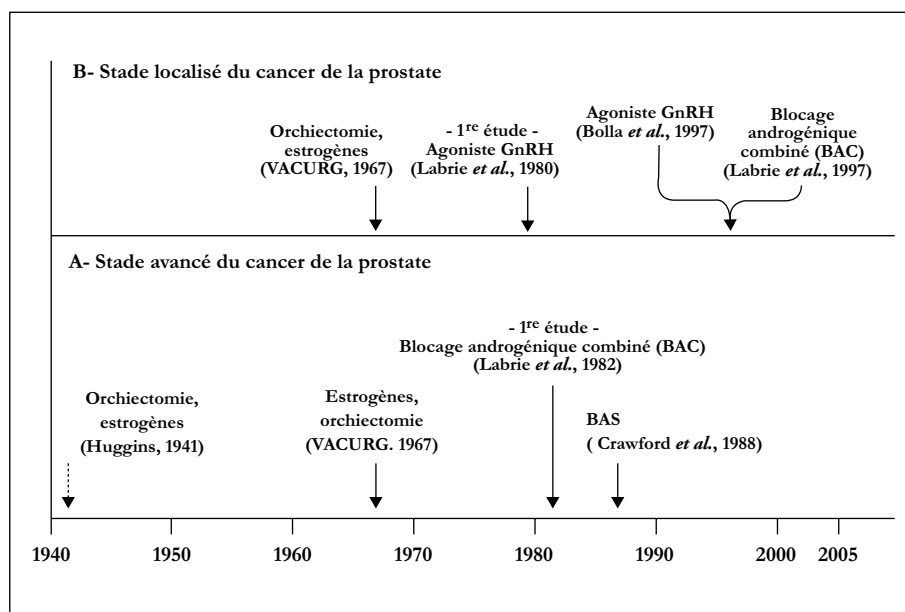


Figure 1. Étapes clés de l'évolution du blocage androgénique dans le traitement du cancer de la prostate de 1941 à 2006. GnRH : gonadotropin-releasing hormone ; VACURG : Veterans Administration Collaborative Urology Group.

et FSH lors d'une administration unique, causaient, lors d'administrations chroniques, une atrophie testiculaire en plus d'une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales chez le rat [14].

Cette observation était en complète contradiction avec les résultats attendus et était à l'opposé du principe pharmacologique voulant qu'une molécule de synthèse ayant une plus grande activité que la molécule naturelle devrait toujours exercer un effet analogue à celui de l'hormone naturelle, tout en nécessitant une plus faible dose pour atteindre l'effet désiré. Dans le cas des agonistes de la GnRH, l'effet contraire a été observé, soit une diminution de la fonction testiculaire (figure 2).

Premier patient avec cancer de la prostate traité avec un agoniste de la GnRH

Après nos observations chez l'animal expérimental démontrant que le traitement chronique avec des agonistes de la GnRH bloquait par effet antigonadotrope la sécrétion des androgènes testiculaires, entraînant ainsi l'atrophie secondaire de la prostate, nous avons pu rapidement démontrer chez l'homme que les agonistes de la GnRH pouvaient remplacer la castration chirurgicale et l'administration d'estrogènes dans le traitement du cancer de la prostate.

En 1979, à la clinique du cancer de la prostate du CHUL (centre hospitalier de l'Université Laval), nous avons alors débuté le premier traitement d'un patient souffrant du cancer de la prostate au stade B. L'agoniste de la GnRH busérelina a alors été administré à la dose de 500 µg par voie intranasale deux fois par jour, ce qui a causé, tel qu'illustré sur la figure 3, des inhibitions de 70 et 85 % des niveaux circulants de testostérone et de dihydrotestostérone (DHT), respectivement, aussi tôt que 2 semaines après le début du traitement [10]. Cette inhibition marquée des niveaux circulants de testostérone et de DHT a suivi une période de stimulation transitoire d'une durée de 7 à 10 jours. Nous avons, par la suite, effectué différentes expériences chez l'homme afin de

déterminer quelle voie d'administration et quelle dose étaient les plus efficaces.

Nous avons très rapidement réalisé que l'administration chronique d'agonistes de la GnRH avait un effet équivalent à la castration chirurgicale dans le traitement du cancer de la prostate. De fait, l'homme est l'espèce chez laquelle la castration médicale est la plus facile à obtenir avec les agonistes de la GnRH. L'excellente tolérance à ce traitement a d'ailleurs été l'élément majeur qui a permis d'effectuer une série d'études cliniques par plusieurs groupes à travers le monde qui ont démontré un effet bénéfique très important du blocage hormonal sur la survie dans le cancer localisé de la prostate.

Succès des agonistes de la GnRH à travers le monde

Une série d'analogues de la GnRH ont été mis sur le marché par différentes compagnies pharmaceutiques qui ont reproduit exactement les données que nous avons obtenues au CHUL. La tolérance remarquable aux agonistes de la GnRH a permis l'acceptation rapide à travers le monde de ce traitement qui a remplacé la castration chirurgicale et l'administration de hautes doses d'estrogènes. Une série d'agonistes GnRH ayant des caractéristiques équivalentes, le même mécanisme d'action et la même efficacité a permis des ventes de ce médicament à travers le monde pour une valeur annuelle de l'ordre de 3 milliards \$ US depuis 1990.

Une telle acceptation généralisée des agonistes GnRH par les patients et le monde médical illustre bien l'importance unique de cette découverte qui, depuis plus de 20 ans, est le traitement standard du cancer de la prostate pour bloquer les androgènes testiculaires avec aucun effet secondaire autre que ceux reliés à l'élimination des androgènes d'origine testiculaire, ce qui est précisément l'effet thérapeutique recherché [5, 9].

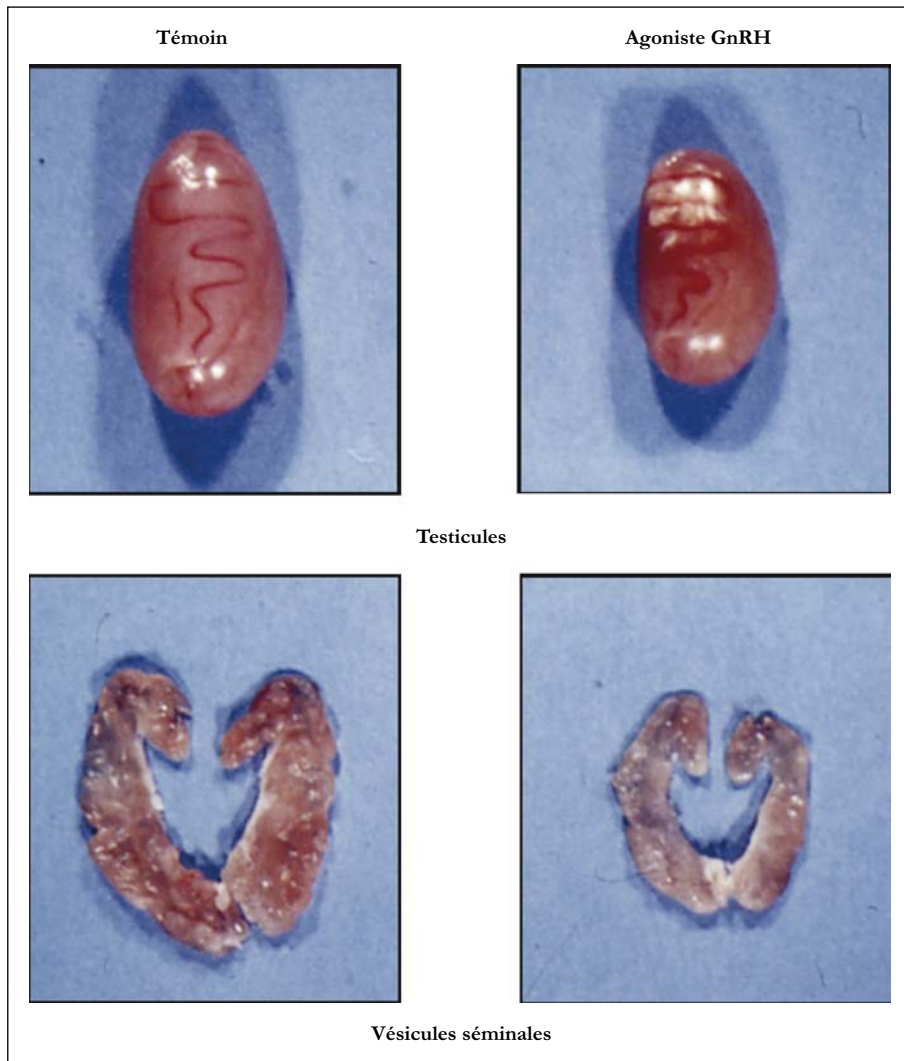


Figure 2. Effet du traitement avec un agoniste de la GnRH pendant 2 semaines sur l'apparence des testicules et des vésicules séminales chez le rat.

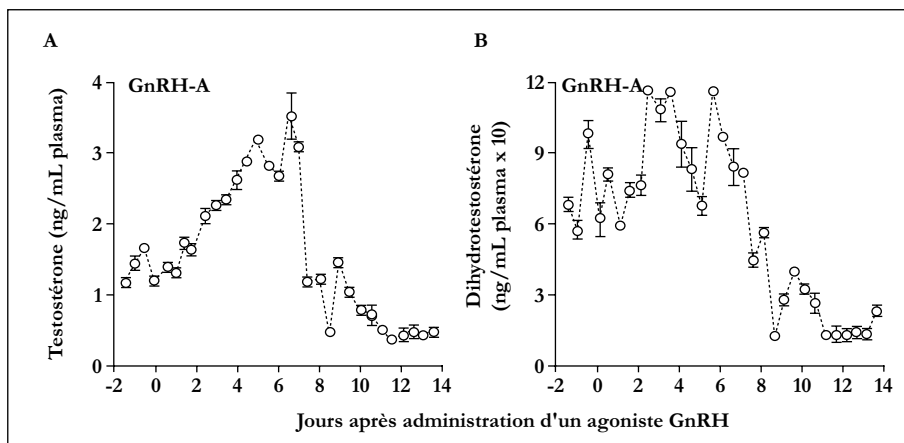


Figure 3. Effet de l'administration intranasale de l'agoniste de la GnRH (buséreléline) sur les niveaux de testostérone (A) et de dihydrotestostérone (B) chez un patient avec un cancer de la prostate au stade B [10].

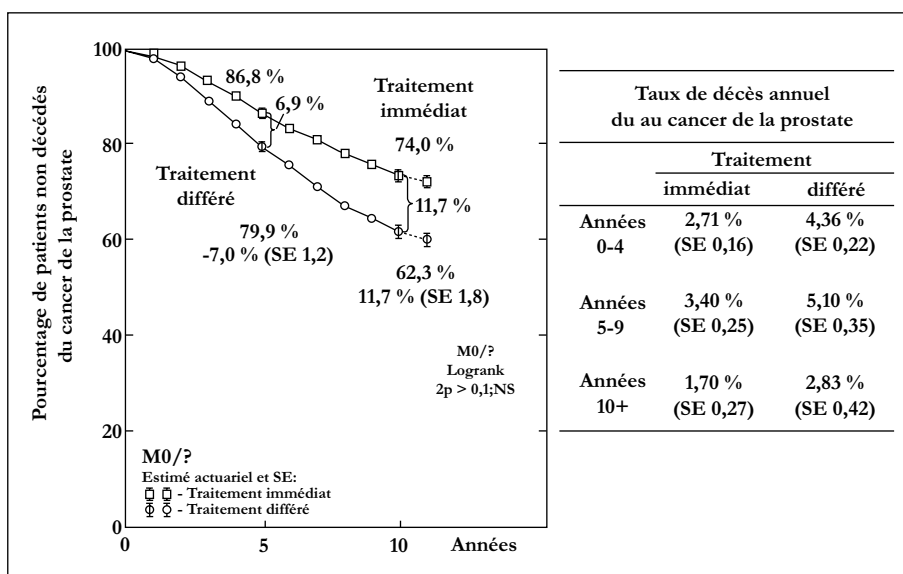


Figure 4. Effet du traitement immédiat de patients souffrant de cancer de la prostate cliniquement non métastatique avec un agoniste de la GnRH, orchectomie ou hautes doses d'estrogènes (trois traitements bloquant la sécrétion de testostérone par les testicules) ou monothérapie sur le taux de décès dus au cancer de la prostate (PCTCG, 2002).

La castration chirurgicale avec un agoniste de la GnRH, ou monothérapie, diminue du tiers les décès dus au cancer de la prostate traité au stade cliniquement localisé

La castration médicale avec un agoniste de la GnRH, ou monothérapie, diminue du tiers les décès dus au cancer de la prostate traité au stade cliniquement localisé (figure 4). La tolérance exceptionnelle aux agonistes de la GnRH, spécialement lorsque l'on compare avec la chimiothérapie, a permis une longue série d'études chez les patients souffrant de cancer au stade cliniquement localisé. Comme une proportion de plus en plus grande des cancers de la prostate est diagnostiquée à ce stade grâce au dépistage avec l'antigène prostatique spécifique (APS), il devient essentiel d'avoir un traitement bien toléré et acceptable par le patient à long terme, par opposition à la castration chirurgicale et aux traitements avec hautes doses d'estrogènes.

Tel qu'illustré sur la figure 4, la castration seule, ou monothérapie, telle qu'obtenue suite à l'administration d'un agoniste de la GnRH, diminue du tiers le taux de décès après dix années de traitement de patients souffrant du cancer de la prostate cliniquement localisé. Ainsi, le pourcentage de patients non décédés du cancer de la prostate passe de 62,3 à 74 % à dix années de suivi.

Tel que mentionné ci-dessus, l'excellente tolérance aux agonistes de la GnRH a permis une série d'études qui ont toutes démontré des avantages très importants sur la survie suite à l'élimination des androgènes d'origine testiculaire. Tel qu'illustré sur le tableau 1, on peut voir que l'augmentation de la survie liée aux décès dus au cancer de la prostate passe de 37,5 à 81 % après 3,7 à 9,3 années suite au traitement hormonal le plus souvent sous forme de monothérapie.

Il semble important de signaler les conclusions de Peto et Dalésio [1] qui, après une récente méta-analyse du blocage androgénique du cancer de la prostate, ont ainsi conclu : « Prostate cancer is usually treated with surgery or radiation, but a few cancer cells may remain and cause an often fatal recurrence. Since the mid 1980's, oncologists have increasingly followed-up with the surgical removal of the testis or with newer antihormones. Seventy-four (74) % of men who receive hormone therapy are still alive 10 years later compared with 62 % of those who did not » (figure 4). Ainsi, la méta-

Tableau 1. Effet du blocage androgénique sur le taux de décès dus au cancer de la prostate

Étude	Avantages
EORTC Bolla <i>et al.</i> , 1997 [24] 415 patients	Diminution de 77 % (p = 0,01) à 3,7 années de suivi médian
RTOG 85-31 Pilepich <i>et al.</i> , 1997 [25] 276 patients	Diminution de 37,5 % pour Gleason 8-10 (p = 0,03) à 4,5 années de suivi médian
Laval University Screening Trial Labrie <i>et al.</i> , 1999 [26] 21,400 patients	Diminution de 67 % (p = 0,0002) à 8 années de suivi
Messing <i>et al.</i> (1999) [27] 98 patients	Diminution de 81 % (p = 0,001) à 7,1 années de suivi
Granfors <i>et al.</i> , (1998) [28] 91 patients	Diminution de 39 % (p = 0,06) à 9,3 années de suivi médian
Hanks <i>et al.</i> , (2000) [29] RTOG 92-02 1554 patients	Diminution de 59 % pour Gleason 8-10 (p = 0,007) à 5 années de suivi médian
D'Amico <i>et al.</i> , (2004) [30] 201 patients	Diminution de 45 % du taux de décès de toute cause (p = 0,04) à 4,5 années de suivi médian

analyse des résultats de plusieurs études, qui regroupe environ 5 000 patients, a conclu que le traitement hormonal administré immédiatement, comparativement à une attente de la progression de la maladie, diminue du tiers le risque de décès du cancer de la prostate au cours des dix années qui suivent [1]. Ces résultats ont conduit Peto à formuler la conclusion suivante : « *Hormone treatment as a whole works much better than previous thought* ».

Il est bon de mentionner que ces résultats, aussi remarquables soient-ils, une diminution du tiers du taux de décès dû au cancer de la prostate, ont été obtenus avec un blocage seulement partiel des androgènes, alors que de bien meilleurs résultats peuvent être obtenus avec le blocage androgénique combiné.

Deux sources d'androgènes d'importance comparable chez l'homme

La castration n'élimine que 50 à 60 % des androgènes chez l'homme

Bien que la castration chirurgicale [15] ou l'administration d'un agoniste de la GnRH [10] cause une diminution de 80 à 90 % des niveaux circulants de testostérone [10, 16], un effet beaucoup plus faible est observé sur le paramètre directement responsable de la stimulation de la cellule prostatique

normale ou cancéreuse, soit la concentration intraprostatique de DHT, l'androgène naturel le plus puissant. De fait, les niveaux intraprostatiques de DHT sont diminués de seulement 50 à 60 % suite à la castration médicale ou chirurgicale [16] (figure 5).

S'ajoutant aux androgènes d'origine testiculaire, les androgènes fabriqués dans la prostate elle-même à partir de la DHEA d'origine surrénalienne exercent essentiellement leur action localement dans les mêmes cellules qui sont le siège de leur formation. Contrairement à la croyance antérieure qui voulait que les testicules soient responsables de 90 à 95 % de la production totale d'androgènes chez l'homme, tel que suggéré par la simple mesure des changements des niveaux circulants de testostérone (figure 5A), il est maintenant bien démontré que le tissu prostatique possède tous les mécanismes enzymatiques qui lui permettent de transformer localement les précurseurs stéroïdiens inactifs DHEA-S et DHEA en testostérone et en DHT. Ainsi, bien que 50 à 60 % des androgènes soient éliminés par la castration médicale ou chirurgicale, la seule méthode pratique pouvant neutraliser les androgènes d'origine surrénalienne formés localement dans la prostate est l'addition d'un anti-androgène pur qui prévient l'interaction de la testostérone et de la DHT avec le récepteur des androgènes dans la prostate normale et cancéreuse [5, 17, 18] (figure 6).

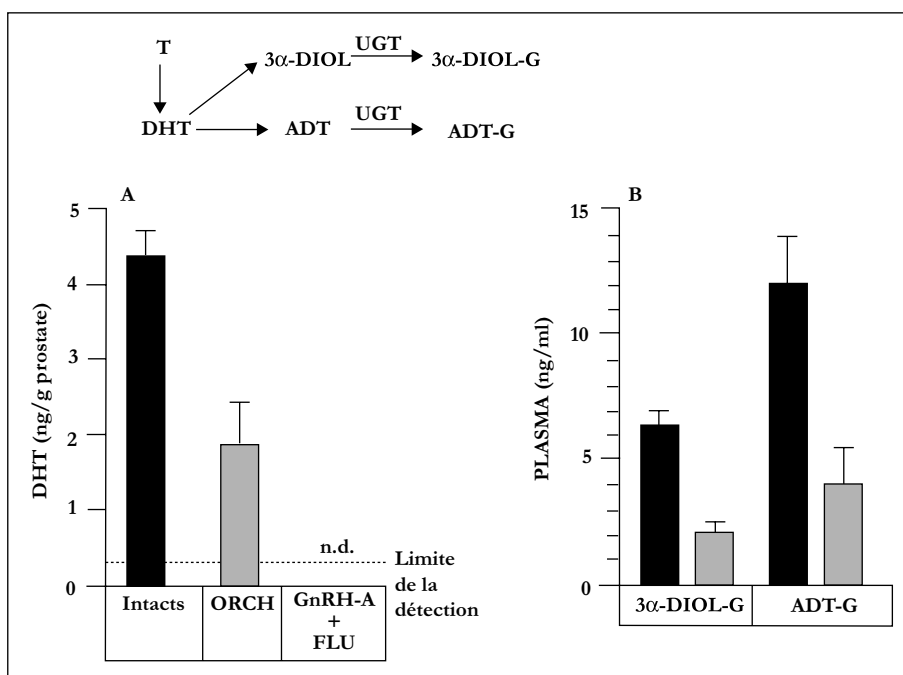


Figure 5. Effet de l'orchidectomie et du blocage androgénique combiné (addition d'un anti-androgène pur, soit, par exemple, le flutamide, à l'orchidectomie ou au traitement avec un agoniste de la GnRH) sur la concentration de dihydrotestostérone (DHT) dans le tissu prostatique cancéreux humain. Le tissu prostatique cancéreux a été obtenu chez trois groupes de patients, soit des patients n'ayant reçu aucun traitement hormonal (intacts), des patients chez qui la sécrétion de testostérone par les testicules a été éliminée par castration chirurgicale ou par traitement avec un agoniste de la GnRH alors que le troisième groupe de patients a reçu, en plus de la castration médicale, un anti-androgène pur, soit le flutamide. En plus de l'effet sur la concentration intratumorale de DHT, les mesures ont également été faites dans la circulation des deux principaux métabolites des androgènes, soit l'androstane-3 α ,17 β -diol-glucuronide (3 α -diol-G) et l'androstérone glucuronide (ADT-G). Cette figure indique également la transformation de la testostérone (T) en dihydrotestostérone (DHT). La DHT est par la suite transformée en androstane-3 α ,17 β -diol (3 α -diol) ou androstérone (ADT). Ces métabolites sont ensuite conjugués par les glucuronyltransférases pour former le 3 α -diol-glucuronide et l'ADT glucuronide qui sont mesurés dans le sang.

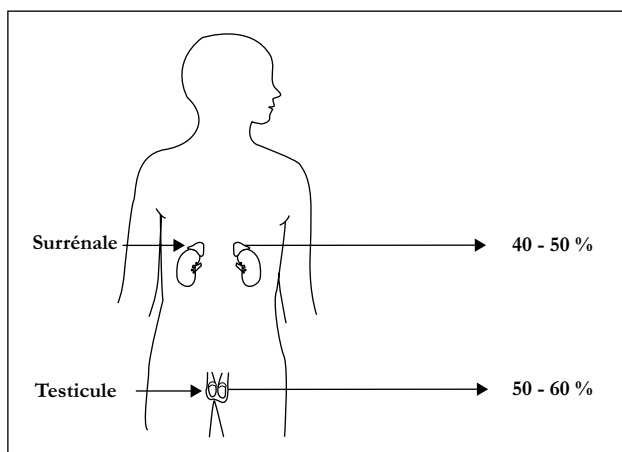


Figure 6. Représentation schématique des deux sources à peu près équivalentes d'androgènes chez l'homme (65 ans), les testicules grâce à la sécrétion directe de testostérone et les surrénales grâce à la DHEA qui est transformée en testostérone dans la prostate elle-même.

Intracrinologie

Une découverte d'importance majeure dans le domaine de la physiologie des stéroïdes sexuels est celle démontrant que l'homme, de même que les autres primates supérieurs, sont les seuls parmi les espèces animales à posséder des glandes surrénales sécrétant des quantités importantes des précurseurs stéroïdiens inactifs DHEA et DHEA-S qui sont convertis en androgènes et estrogènes actifs dans les tissus périphériques cibles (*figure 6*). Les niveaux élevés de DHEA et de DHEA-S dans la circulation fournissent une quantité importante de substrats ou de précurseurs qui peuvent être transformés en androgènes et en estrogènes actifs dans les tissus périphériques. Le terme « intracrinologie » a été inventé en 1988 [19] afin de décrire la biosynthèse des stéroïdes actifs dans les tissus périphériques cibles où ces stéroïdes exercent leur action dans les cellules mêmes où leur synthèse a lieu. Ces stéroïdes ne diffusent qu'en très faible quantité dans l'espace extracellulaire et dans la circulation générale [20].

Les connaissances dans le domaine de l'intracrinologie ont fait un progrès majeur après l'élucidation de la structure de la plupart des ADN complémentaires et des gènes codant pour les enzymes de la stéroïdogénèse responsables de la transformation de DHEA et DHEA-S en androgènes et en estrogènes dans les tissus périphériques [16, 20]. Il est en effet remarquable de constater que l'homme, qui possède par ailleurs un système endocrinien très sophistiqué, compte en grande partie sur la formation des stéroïdes sexuels dans les tissus périphériques pour assurer le fonctionnement normal de l'organisme. Ainsi, les stéroïdes sexuels formés en grande partie dans les tissus périphériques à partir de la DHEA, confèrent à ces tissus une autonomie grâce à laquelle ils peuvent ajuster la formation et le métabolisme des stéroïdes sexuels selon les besoins locaux, ce qui est l'essence même de l'intracrinologie [16, 19-22]. Cette absence de dilution des hormones formées dans les cellules cibles permet de réduire au minimum la quantité d'hormones requises pour exercer un contrôle efficace dans les tissus cibles.

Blocage androgénique combiné

Stade avancé du cancer de la prostate

Suite à nos premières observations sur l'effet du blocage androgénique combiné [17], une série d'études prospectives et randomisées effectuées par plusieurs groupes ont confirmé une prolongation de la vie avec le blocage androgénique combiné, utilisant l'ajout d'un anti-androgène pur à la castration médicale ou chirurgicale chez des patients ayant un cancer avancé de la prostate. Ainsi, l'addition d'un anti-androgène pur à la castration a démontré dans des études prospectives et randomisées, que la vie était prolongée tout en augmentant le nombre de réponses complètes et partielles au traitement. La progression de la maladie est également retardée et le contrôle de la douleur est obtenu plus rapidement chez un plus grand nombre de patients, ce qui augmente d'autant la qualité de vie. Ainsi, le simple ajout d'un anti-androgène pur à la castration augmente la survie de 3 à 6 mois lorsque toutes les causes de décès sont considérées et de 6 à 12 mois lorsque l'on considère seulement les décès dus au cancer de la prostate. Pour la population totale d'hommes vivant en Amérique du Nord, où l'on estime que 3 millions vont décéder du cancer de la prostate si aucun changement ne survient, 6 mois additionnels de vie correspondent à l'addition de 1,5 million d'années-homme, ce qui correspond à l'addition d'une nouvelle municipalité de 19 000 habitants.

Stade localisé du cancer de la prostate : guérison possible dans plus de 90 % des cas

Malgré les progrès importants réalisés mentionnés ci-dessus dans le traitement hormonal du cancer de la prostate au stade avancé, il est bien reconnu que la seule façon d'avoir un impact majeur sur la survie est le traitement du cancer au stade localisé. De fait, l'attente des métastases osseuses avant de débiter le traitement signifie qu'il est alors trop tard pour envisager la guérison et que le seul espoir qui demeure est de prolonger la vie de quelques mois (*figure 7*).

En effet, il est peu probable que les améliorations possibles du traitement du cancer de la prostate au stade avancé vont être suffisantes pour permettre, dans un avenir prévisible, de guérir le cancer de la prostate. Il est donc logique et essentiel de diagnostiquer le cancer de la prostate au stade localisé et d'ainsi pouvoir appliquer un traitement curatif, ce qui est possible avec le blocage androgénique combiné le plus souvent associé ou faisant suite à la chirurgie ou à la radiothérapie.

La *figure 8* illustre l'effet de la durée du blocage androgénique combiné sur le succès du traitement hormonal. Lorsque le traitement a été administré pendant seulement une année chez un groupe de 11 patients porteurs de cancer au stade B2, une augmentation de l'APS a été observée chez tous les patients moins d'une année après l'arrêt du traitement, ce qui signifie que le cancer était encore présent malgré un APS non détectable. En revanche, chez 20 patients porteurs de cancer de la prostate au même stade et traités pendant une durée moyenne de 6,5 années ou plus, l'APS est demeuré non détectable pendant au moins 5 ans chez 90 % d'entre eux qui avaient cessé le traitement hormonal, ce qui suggère fortement une guérison. Fait important à noter, l'APS est redevenu

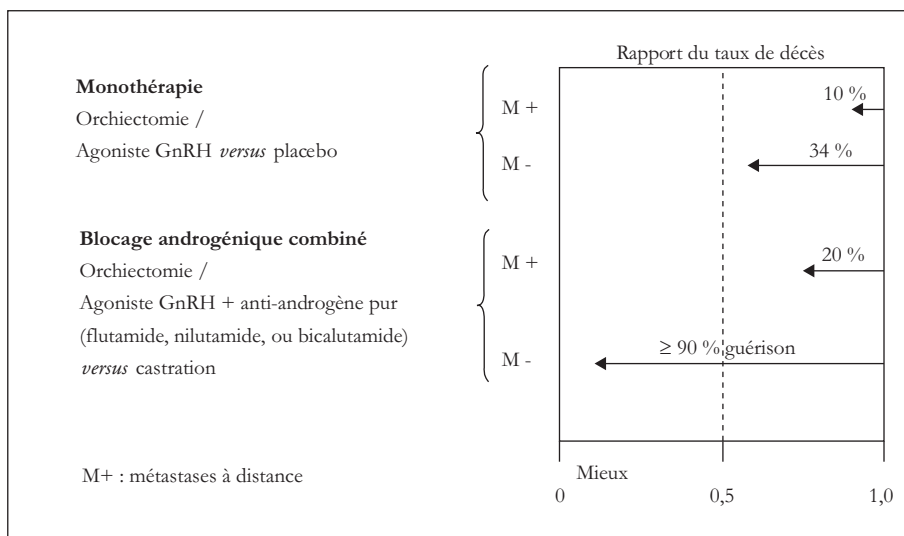


Figure 7. Mortalité due au cancer de la prostate. Comparaison de l'effet de la monothérapie (castration par GnRH ou chirurgie) et du blocage androgénique combiné (castration plus anti-androgène pur) sur le taux de décès dus au cancer de la prostate chez des patients traités au stade avancé métastatique (M+) ou localisé (M-).

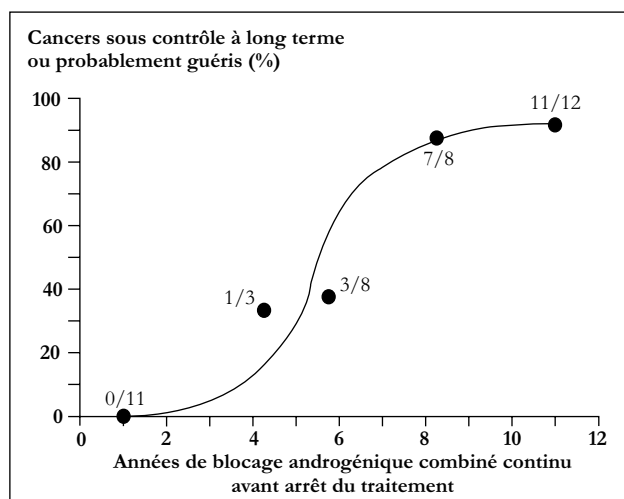


Figure 8. Effet de la durée du blocage androgénique combiné sur le contrôle à long terme ou la guérison probable du cancer localisé de la prostate. Une réponse est considérée comme positive (cancer sous contrôle ou guérison probable) lorsque l'antigène prostatique spécifique (APS) demeure non détectable pendant cinq années ou plus après arrêt du traitement. Ainsi, lorsque le traitement est administré pendant seulement une année, une augmentation de l'APS a été observée dans tous les cas, ce qui indique un succès nul chez les onze patients ainsi traités pendant cette période de temps (0/11). Par ailleurs, lorsque le traitement a duré plus de 6,5 années, 90 % des patients ont montré un cancer sous contrôle ou une guérison probable. Ainsi, 7 des 8 patients traités pendant 8 années ont montré une telle réponse alors que 11 sur 12 traités pendant 11 années ont montré la même réponse, soit une guérison probable. Par ailleurs, le traitement d'une durée intermédiaire, soit une durée de 4,5 années, a montré une réponse dans un cas sur trois alors qu'une durée de traitement d'un peu moins de 6 années a montré une réponse considérée comme positive dans seulement 3 cas sur 8. Ces données démontrent qu'un traitement continu et à long terme du cancer de la prostate localisé avec le blocage androgénique combiné offre un espoir de guérison probable dans 90 % des cas si le traitement est d'une durée de plus de 6,5 années [6]. Fait important, lorsque l'APS a augmenté suite à l'arrêt du traitement chez 10 % des patients, la reprise du blocage androgénique combiné a causé une seconde baisse de l'APS circulant à un niveau non détectable.

non détectable chez tous les patients après reprise du même traitement hormonal. Les effets secondaires du blocage androgénique combiné sont généralement bien tolérés. Ces effets secondaires incluent les bouffées de chaleur qui durent habituellement quelques mois au début du traitement, la perte d'appétit sexuel et l'impuissance sexuelle [16, 23].

La différence d'efficacité entre la monothérapie et le blocage androgénique combiné est bien illustrée sur la *figure 7* où l'on peut remarquer que le blocage combiné diminue de 20 % le taux de décès chez les patients souffrant d'un cancer au stade avancé alors que l'effet n'est que 10 % et non significatif avec la monothérapie appliquée à la même catégorie de patients (castration ou anti-androgène seul). Par ailleurs, le succès est de beaucoup plus grande amplitude dans le cancer localisé où la monothérapie diminue le taux de décès du tiers (*figures 4 et 7*) alors que le blocage combiné guérit plus de 90 % des cas (*figures 7 et 8*).

L'évolution du cancer de la prostate et la possibilité de guérison avant l'atteinte du stade métastatique sont illustrées sur la *figure 9*. Il est important de noter que la résistance au blocage androgénique combiné n'existe pas lorsque ce traitement est appliqué au cancer de la prostate au stade localisé. De fait, une conclusion importante doit être bien mise en évidence, celle qui est reliée à l'effet bénéfique seulement temporaire du traitement hormonal dans le cas du cancer avancé, spécialement le cancer avec métastases osseuses. La possibilité de guérison qui caractérise le cancer localisé est complètement perdue si l'on retarde le traitement et que le cancer a pu migrer à distance.

L'expérience nous indique que, si le traitement anti-androgénique combiné est appliqué au moment où le cancer est localisé au niveau de la prostate, le traitement hormonal ne montre pas de perte de réponse ou résistance. Par ailleurs, lorsque le début du traitement est retardé, la réponse au blocage androgénique n'est que temporaire et la résistance au traitement s'en suit de façon habituelle. Ces notions fondamentales sont de très grande importance, sinon essentielles, pour pouvoir contrôler avec succès et même guérir le cancer de la prostate en utilisant au bon moment les instru-

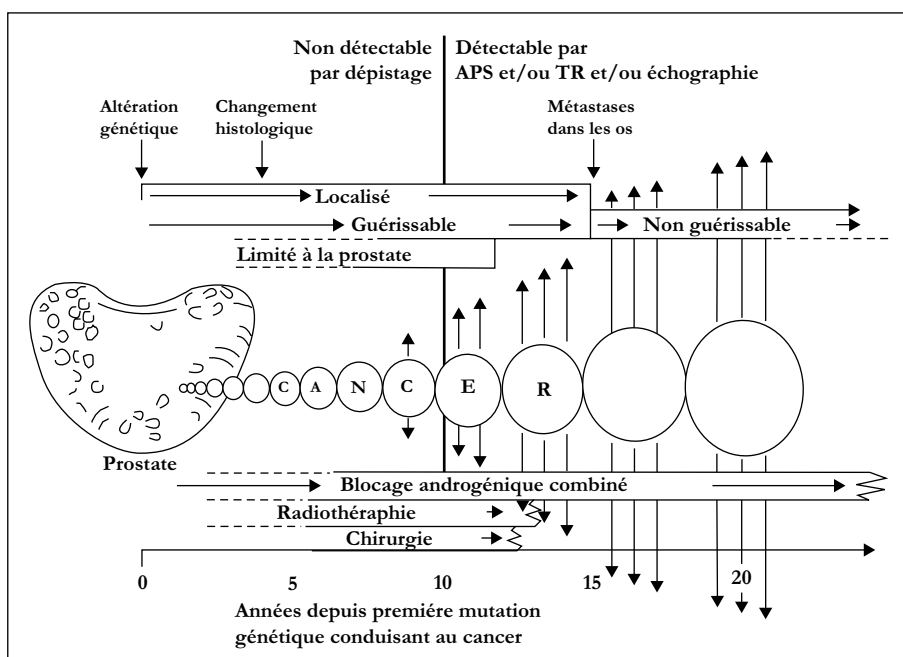


Figure 9. Représentation schématique de l'évolution du cancer de la prostate à partir de la première mutation génétique suivie d'autres mutations de gènes qui conduisent à la présence d'une cellule cancéreuse. Par la suite, après quelques années, les cellules cancéreuses pourront être identifiées au microscope directement ou grâce à des marqueurs génétiques. Ce graphique permet également de séparer les stades de la maladie qui sont détectables par dépistage par APS, par toucher rectal ou par échographie transrectale. De même, on peut voir que le traitement du cancer localisé à la prostate peut permettre la guérison grâce à l'utilisation de la chirurgie, radiothérapie et/ou blocage androgénique combiné. Toutefois, lorsque le cancer a migré dans les os, seulement le blocage androgénique combiné peut être utilisé avec un certain succès mais l'espérance de guérison n'existe plus.

ments diagnostiques et thérapeutiques que la recherche en grande partie effectuée à l'Université Laval met maintenant à la disposition de toute la population en signant la victoire contre ce cancer si redouté. ▼

Remerciements. L'auteur désire exprimer un grand merci à la compétence, au travail rigoureux, à la fidélité et à l'enthousiasme pour l'avancement de la médecine manifestés par les très nombreux collaborateurs qui ont permis de pouvoir dire aujourd'hui : « Il n'y a plus de raison que l'homme continue à mourir du cancer de la prostate ». J. Asselin, C. Auclair, M. Beaulieu, D. Bégin, A. Bélanger, N. Bergeron, P. Borgeat, J.-P. Borsanyi, C. Bossé, M. Brochu, D. Brun, R. Carmichael, S. Caron, B. Candas, C. Chen, J. Cliche, J. Côté, J. Couet, M. Couture, D. Coy, E. J. Coy, D. Crawford, L. Cusan, R. Delisle, L. Desy, P. Diamond, J. Drouin, D. Dubé, A. Dupont, J. Emond, N. Faure, A.T.A. Fazekas, L. Ferland, A. Fournier, Y. Fradet, G. Frenette, C. Gagné, J. Gagnon, J. Gareau, M. Giasson, M. Giguère, J.-G. Girard, M. Godbout, J. Gomez, Y. Gourdeau, J. Guay, C. Harnois, J.-G. Houle, J.-M. Husson, P. A. Kelly, G. S. Kledzik, M. Koutsilieris, J.-G. Laberge, C. Labrie, F. Labrie, R. Lachance, D. Lacoste, Y. Lacoursière, L. Lagacé, S. Lapointe, B. Laroche, J. Laverdière, G. Leblanc, F.-A. Lefebvre, A. Lemay, M. Lemay, S. Li, P. J. Lupien, S. Luo, I. Luthy, V. Luu-The, M. Malenfant, G. Manhes, B. Marchetti, C. Martel, J. Massicotte, G. Monfette, S. Moorjani, J.-P. Paquet, G. Pelletier, S. Pinault, M. Plante, R. Poulin, P. Poyet, L. Proulx, J.-P. Raynaud, J. J. Reeves, J. Resko, G. Robert, L. Rousseau, F. Ruel, Y. Samson, J. Sandow, M. Savary, A. V. Schally, C. Séguin, J. Simard, M. Singh, A. Sourla, R. Saint-Arnaud, R. Suburu, B. Têtu, M.-M. Thibault, G. Tolis, C. Trudel, E. Turina, M. Tremblay, R. Tremblay, Y. Tremblay, C. Trudel, L. Vaillancourt, A. Vallières, T. van der Kwast, M. van der Ohe, H. F. Zhao.

RÉFÉRENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, *et al.* Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006 ; 56 : 106-30.
2. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Simard J, Luu-The V, Labrie C, *et al.* History of LHRH agonists and combination therapy in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 1996 ; 3 : 243-78.
3. Labrie F. Endocrine-sensitive cancers of the prostate and breast. In : Baxter J, Melmed S, New MI, eds. *Genetics in endocrinology*. Philadelphia : Lippincott-William and Wilkins, 2002 : 607-61.
4. Labrie F, Bélanger A, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Labrie C, *et al.* GnRH agonists in the treatment of prostate cancer. *Endocr Rev* 2005 ; 26 : 361-79.
5. Labrie F, Candas B, Gomez JL, Cusan L. Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? *Urology* 2002 ; 60 : 115-9.
6. Peto R, Dalesio O. Breast and prostate cancer : 10-year survival gains in the hormonal adjuvant treatment trials. *ECCO 12*. Copenhagen. *Eur J Cancer* 2003(spec.) : S101.
7. Arnst C. Why did prostate cancer death rates fall? *Bus Week* 2003 : 92.
8. Stat. Stat bite : Trends in cancer mortality by primary cancer site, 1992-2001. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 987.
9. Mehring J. Do drugs make a dent? *Bus Week* 2004 : 32.
10. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Séguin C, Pelletier G, Kelly PA, *et al.* Antifertility effects of LHRH agonists in the male. *J Androl* 1980 ; 1 : 209-28.

11. Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971 ; 43 : 1334-9.
12. Burgus R, Butcher M, Ling N, Monahan M, Rivier J, Fellows R, *et al.* Molecular structure of the hypothalamic factor (LRF) of ovine origin monitoring the secretion of pituitary gonadotropic hormone of luteinization (LH). *CR Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1971 ; 273 : 1611-3.
13. Coy DH, Labrie F, Savary M, Coy EJ, Schally AV. LH-releasing activity of potent LHRH analogs in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1975 ; 67 : 576-82.
14. Auclair C, Kelly PA, Labrie F, Coy DH, Schally AV. Inhibition of testicular luteinizing receptor level by treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist of human chorionic gonadotropin. *Biochem Biophys Res Commun* 1977 ; 76 : 855-62.
15. 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.
16. Labrie F, Dupont A, Bélanger A. Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In : de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important advances in oncology*. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1985 : 193-217.
17. Labrie F, Dupont A, Bélanger A, Cusan L, Lacourcière Y, Monfette G, *et al.* New hormonal therapy in prostatic carcinoma : combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982 ; 5 : 267-75.
18. Labrie F. Mechanism of action and pure antiandrogenic properties of flutamide. *Cancer* 1993 ; 72 : 3816-27.
19. Labrie C, Bélanger A, Labrie F. Androgenic activity of dehydroepiandrosterone and androstenedione in the rat ventral prostate. *Endocrinology* 1988 ; 123 : 1412-7.
20. Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol* 1991 ; 78 : C113-C118.
21. Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C. Role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid formation in peripheral intracrine tissues. *Trends Endocrinol Metab* 2000 ; 11 : 421-7.
22. Stewart PM, Sheppard MC. Novel aspects of hormone action : intracellular ligand supply and its control by a series of tissue-specific enzymes. *Mol Cell Endocrinol* 1992 ; 83 : C13-C18.
23. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, *et al.* A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 419-24.
24. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, *et al.* Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 295-300.
25. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, *et al.* Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy : report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1013-21.
26. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, *et al.* Screening decreases prostate cancer death : first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999 ; 38 : 83-91.
27. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1781-8.
28. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement : a prospective randomized study. *J Urol* 1998 ; 159 : 2030-4.
29. Hanks GE, Lu J, Machtay M, Venkatesan V, Pinover W, Byhardt R, *et al.* RTOG Protocol 92-02 : a phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. In : Alexandria VTS, ed. *36th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*. New Orleans, LA, USA, 2000 ; 1284.
30. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 821-7.