Le récepteur aux androgènes
Focus sur les cancers de la prostate et du sein

La famille des récepteurs aux stéroïdes comprend les récepteurs aux androgènes, les récepteurs aux œstrogènes, les récepteurs à la progestérone, les récepteurs aux minéralocorticoïdes et ceux aux glucocorticoïdes. Il s'agit de récepteurs cytoplasmiques permettant, en fixant les stéroïdes cytoplasmiques, de les faire migrer en intranucléaire pour induire une activation de gènes cibles.

Ces récepteurs comportent quatre parties :

- la zone d'activation de la transcription située à l'extrémité N-terminale,
- la zone de liaison à l'ADN dans sa partie centrale,
- la zone charnière permettant le transfert du complexe récepteur-hormone dans le noyau de la cellule,
- la zone de fixation du ligand à l'extrémité C-terminale.

Plusieurs traitements anticancéreux visent à bloquer l'action de ces récepteurs cytoplasmiques et nucléaires, qu'ils soient œstrogéniques, androgéniques ou fixant les progestatifs. Ces drogues visent à bloquer l'action de ces stéroïdes au niveau génétique pour inhiber la croissance tumorale. L'efficacité des anti-androgènes est connue de longue date dans le cadre des cancers de prostate localement évolués ou métastatiques. Mais cette action thérapeutique initiale est dans le temps mise en échec par l'apparition de phénomènes d'hormono-résistance, bien décrits dans le cancer de la prostate[1]. Aussi, pour pallier ces phénomènes de résistance acquise, de nouveaux traitements anti-androgéniques sont proposés en première ou seconde ligne de soins dans les cancers de la prostate. Cette inhibition des récepteurs androgéniques peut être également utilisée dans les cancers du sein, en particulier dans les cancers du sein triple négatif, offrant ainsi une nouvelle option thérapeutique efficace, peu toxique et économique.

Onko+ vous propose aujourd'hui une revue des possibilités de recours à ces anti-récepteurs aux androgènes, que ce soit en première ou en deuxième ligne thérapeutique dans les cancers de prostate, mais aussi dans des lignes ultérieures aux chimiothérapies classiques dans les cancers du sein triple négatif.

***Dr Thierry Bouillet** (rédacteur en chef)*

1. Beuzeboc P. Hormonothérapies des cancers de prostate. Quelles résistances ? Onko+ 2021 ; 109 : 292-8.

Sommaire

- **Récepteur aux androgènes et hormonothérapies de nouvelle génération** ..... **P. 193**
  Dans le traitement du cancer de prostate
  Dr Jonathan Thouvenin, Dr Denis Maillet (Lyon)
- **Ciblage du récepteur aux androgènes** ..... **P. 203**
  Dans les cancers du sein
  Dr Mony Ung (Toulouse)

Récepteur aux androgènes et hormonothérapies de nouvelle génération

DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE PROSTATE

Dr Jonathan Thouvenin, Dr Denis Maillet

Service d'oncologie médicale, Centre hospitalier Lyon Sud, Institut de cancérologie des Hospices civils de Lyon (IC-HCL), Pierre-Bénite

Résumé

Le cancer de prostate (CaP) est le second cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde, responsable d'environ 375 000 morts par an. Les androgènes jouent un rôle crucial dans le développement du CaP. Ils agissent sur les cellules cibles par l'intermédiaire du récepteur aux androgènes (AR), un récepteur activant ensuite de nombreux gènes impliqués dans la croissance cellulaire. L'hormonothérapie constitue la pierre angulaire du traitement du CaP. Les hormonothérapies de nouvelle génération (NHT) agissent en bloquant soit la biosynthèse des androgènes, soit directement le AR. Elles ont été développées dans les différents stades du CaP et de plus en plus précocement dans l'histoire de la maladie. L'objectif de cette revue est de synthétiser les résultats des différents essais de phase III randomisés impliquant des NHT à tous les stades de la maladie.

Mots-clés : Cancer de prostate, Récepteur aux androgènes, Hormonothérapie de nouvelle génération

Abstract

Androgen receptor and second generation hormonotherapy in the treatment of prostate cancer

Prostate cancer (PC) is the second most common cancer worldwide in men accounting for approximately 375 000 deaths each year. Androgens play an important role in the development of PC. They deal with target cells through androgen receptor (AR), therefore activating many genes related to cell growth. Hormonotherapy is the cornerstone of PC's treatment. Second generation hormonotherapy block either androgen biosynthesis or directly the AR. They have been developed in the different phases of PC and more and more precociously. The objective of this review is to synthesize the results of the phase 3 randomized controlled trials involving second generation hormonotherapy in the different phases of PC.

Keywords:
Prostate cancer, Androgen receptor, Second generation hormonotherapy

Introduction

Épidémiologie

Le cancer de la prostate (CaP) est un véritable problème de santé publique. En effet, c'est le plus fréquent des cancers chez l'homme en France avec 16 % des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28 % des cas chez l'homme. Le CaP se situe au cinquième rang des décès par cancer, tous sexes confondus.

Le diagnostic et les rechutes

Le CaP est le plus souvent diagnostiqué au stade localisé suite à un dépistage individualisé par le dosage du PSA. À ce stade, et en fonction du groupe pronostique, il est possible de proposer aux patients : une surveillance active, un traitement radical de la glande prostatique (prostatectomie totale ou radiothérapie), voire des traitements focaux. Cependant, certains patients vont présenter une rechute métastatique à distance de cette prise en charge initiale : on parle alors de **CaP métastatique métachrone**. D'autres patients vont à l'inverse

être diagnostiqués avec des métastases, cette situation correspondant à un **CaP métastatique *de novo*** (encore appelé CaP métastatique synchrone).

Place des androgènes

Initialement, le CaP est sous la dépendance des androgènes, et plus particulièrement de la testostéronémie, *via* leurs actions sur le récepteur aux androgènes (AR). C'est pour cette raison que l'on introduit, au stade de CaP hormonosensible métastatique (CPHSm) et pour certains CaP localisés nouvellement diagnostiqués (CaP intermédiaires ISUP3 et de haut risque selon d'Amico) en association avec la radiothérapie, un traitement de déprivation androgénique (ADT) par antagoniste de la GnRH ou agoniste de la LH-RH. Cependant, tous les patients métastatiques vont développer une résistance à cette castration, le plus souvent **par une réactivation de l'action de AR dans un milieu pauvre en androgènes**. Le ciblage de AR par des hormonothérapies de nouvelle génération (NHT) a donc constitué une avancée thérapeutique majeure initialement pour les patients avec un CaP résistant à la castration (CPRC) et plus récemment pour les patients avec un CPHSm.

L'objectif de cet article est de proposer une synthèse concernant l'action des androgènes sur AR, les mécanismes de résistances aux hormonothérapies et notamment aux NHT, les indications actuelles des NHT dans le CaP et d'essayer d'entrevoir les principales perspectives thérapeutiques.

Le récepteur aux androgènes au centre du cancer de prostate

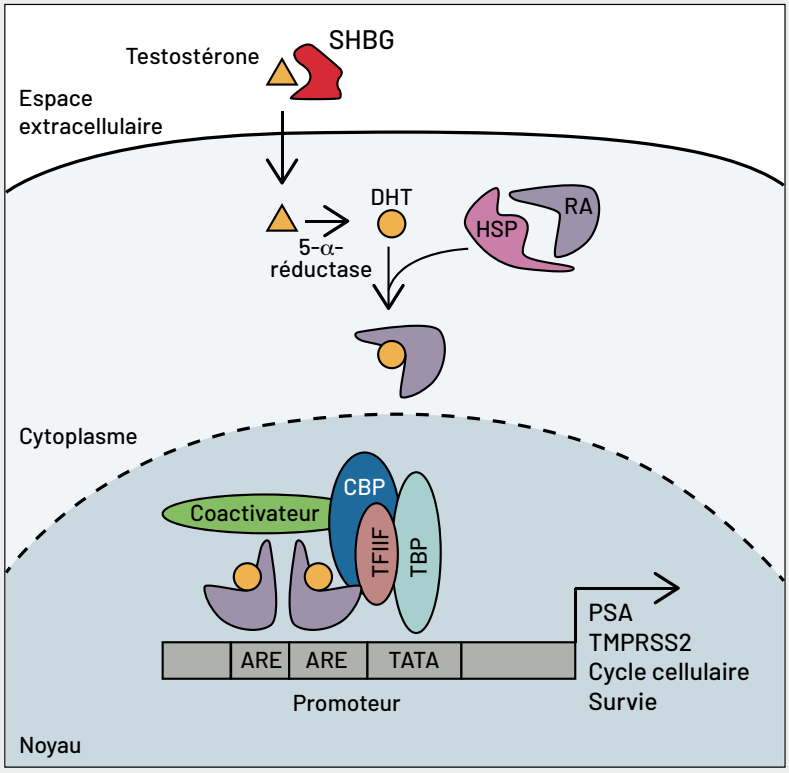

Figure 1

Mécanisme d'action génomique des androgènes. Après activation par son ligand, AR se dissocie des protéines chaperonnes et est transloqué dans le noyau. Il reconnaît alors les ARE situés dans les régions régulatrices de gènes cibles et recrute des co-régulateurs pour contrôler l'expression de ces gènes.

Les androgènes

> Rôles

Les androgènes appartiennent à la famille **des hormones stéroïdiennes** au même titre que les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, les progestatifs et les œstrogènes. La testostérone est l'androgène majeur qui exerce une action quasi ubiquitaire dans l'organisme de l'homme dans les fonctions reproductrices, l'homéostasie osseuse ainsi que pour le maintien d'un certain nombre de paramètres dépendant du genre comme la masse musculaire et la croissance des phanères.

> Synthèse

La synthèse des androgènes, dont le précurseur est le cholestérol, a lieu principalement **dans les cellules de Leydig du testicule** sous l'action de l'hormone lutéinisante (LH). Cependant, il existe également une synthèse minoritaire d'androgènes **au niveau surrénalien**, toujours à partir du cholestérol, mais sous l'action de l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH), cette synthèse aboutissant à des précurseurs surrénaliens comme la DHEA ou l'androstènedione. Enfin, il existe également une synthèse intracrine d'androgènes **au niveau des cellules cancéreuses prostatiques**

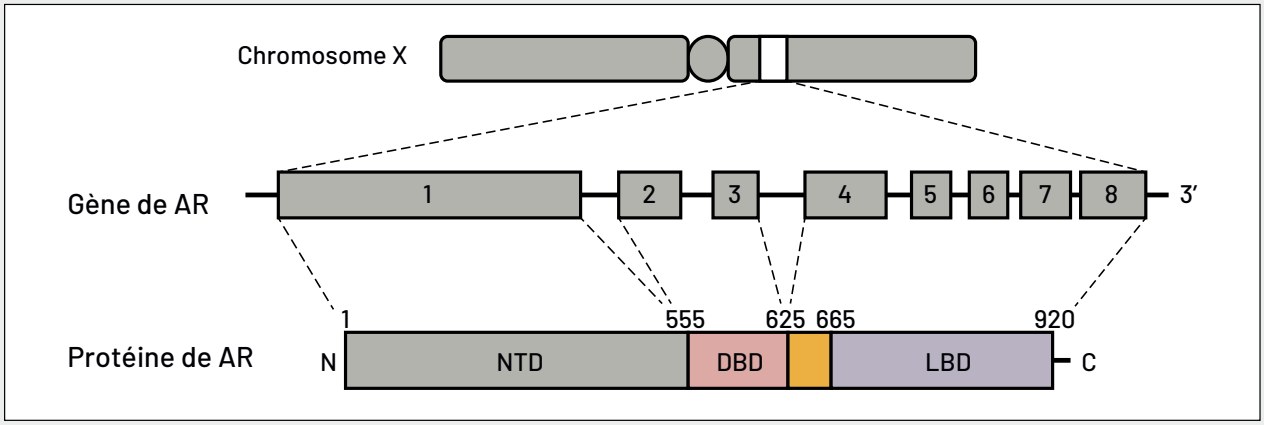

Figure 2

Structure du récepteur des androgènes. Le gène de AR est localisé sur le chromosome X. Il se compose de huit exons codant une protéine comprenant quatre grands domaines : N-terminal (NTD), de liaison à l'ADN (DBD), la région charnière et le domaine de liaison du ligand (LBD).

à partir du cholestérol ou des précurseurs surrénaliens. Cette synthèse *de novo* étant l'un des mécanismes majeurs de la résistance à la castration.

Mécanisme d'action des androgènes

Le mécanisme d'action génomique des androgènes, et notamment de la testostérone, *via* AR est décrit dans la *figure 1*. Suite à sa diffusion passive à travers la membrane cytoplasmique, la testostérone est métabolisée en dihydrotestostérone (DHT) par la 5-α-réductase. La DHT est un agoniste puissant de AR qui va le libérer des protéines chaperonnes qui le séquestrent dans le cytoplasme. S'ensuit une modification conformationnelle de AR qui va pouvoir dimériser puis migrer dans le cytoplasme et transloquer au niveau nucléaire pour finalement venir se fixer sur des éléments spécifiques du génome appelés ARE situés dans les régions promotrices et *enhancers* de gènes cibles, par exemple le gène *KLK3* qui code pour le PSA. Une fois fixé sur les ARE, AR va recruter des co-facteurs de type co-activateurs ou co-répresseurs permettant de réguler de manière positive ou négative l'expression de nombreux gènes cibles.

Structure du récepteur aux androgènes

Le gène codant pour AR est situé sur le chromosome X et comprend huit exons codant pour une protéine constituée de quatre grands domaines *(Fig. 2)* :

- **le domaine N terminal** (codé par l'exon 1) régule en grande partie l'activité transcriptionnelle induite par AR ;
- **le domaine de liaison à l'ADN** (codé par les exons 2 et 3) permet la fixation de AR sur les ARE ainsi que la dimérisation du récepteur ;
- **la région charnière** (codée par l'exon 4) contient le signal de localisation nucléaire de AR permettant sa translocation dans le noyau ;
- enfin, en C-terminal se situe **le domaine de liaison du ligand** (LBD) permettant la fixation de la testostérone et de la DHT.

Inhibition de l'action du récepteur aux androgènes par les hormonothérapies de nouvelle génération

Ces molécules inhibent l'action de AR et constituent depuis plus de 10 ans l'avancée majeure dans la prise en charge du CaP métastatique. On distingue deux grandes classes d'hormonothérapies de nouvelle génération (NHT) :

- **les inhibiteurs enzymatiques**
- **et les anti-androgènes de seconde génération.**

L'acétate d'abiratérone, chef de file des inhibiteurs enzymatiques, bloque l'action du complexe CYP17 et inhibe ainsi le métabolisme des androgènes et plus particulièrement la synthèse l'androstènedione *(Fig. 3)*. Les anti-androgènes de seconde génération sont principalement constitués de l'enzalutamide, de l'apalutamide et du darolutamide. Ce sont des antagonistes puissants de AR qui vont empêcher la fixation du ligand sur le récepteur et qui vont également bloquer sa translocation nucléaire et sa fixation sur les ARE.

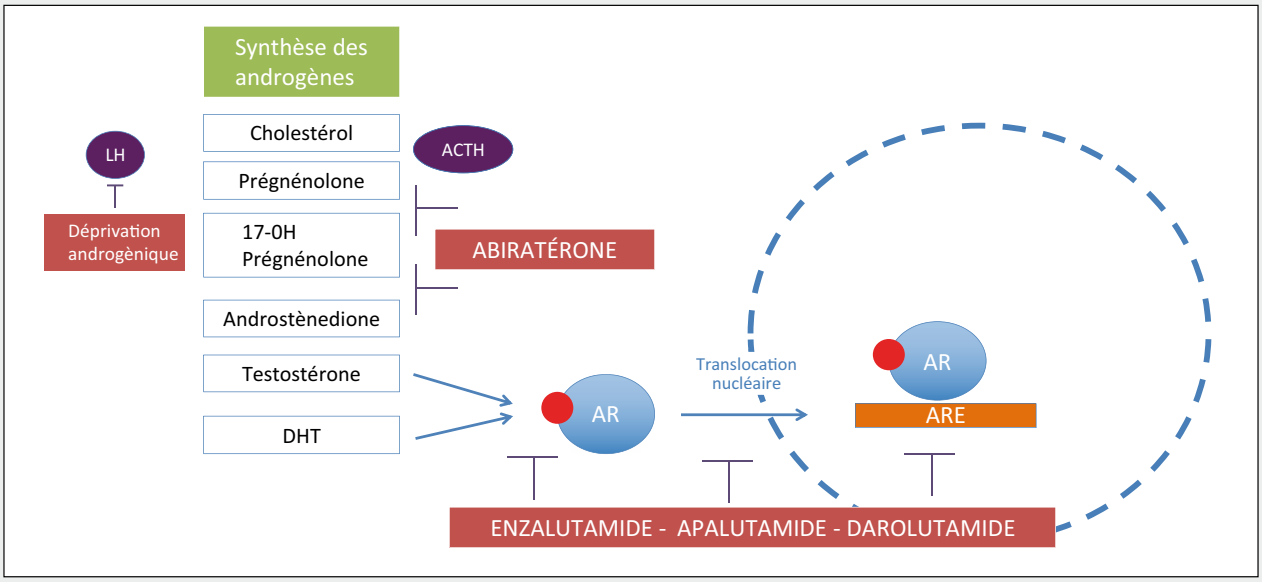

Figure 3

Mécanisme d'action des NHT. L'abiratérone inhibe le complexe CYP17 bloquant ainsi la synthèse de l'androstènedione et donc de la testostérone. Les anti-androgènes de seconde génération (enzalutamide, apalutamide et darolutamide) bloquent l'action des androgènes dans les cellules cancéreuses.

Les mécanismes de résistance aux hormonothérapies de nouvelle génération

Malheureusement, les cellules cancéreuses prostatiques développent systématiquement une résistance aux NHT passant le plus souvent **par une restauration de l'activité transcriptionnelle de AR**. Certains de ces mécanismes restent sous la dépendance du ligand comme l'amplification ou la surexpression de AR, la diminution de la dégradation du récepteur, la surexpression des co-activateurs de AR ou certaines mutations du domaine de liaison du ligand rendant sensible AR à d'autres ligands que les androgènes et notamment d'autres hormones stéroïdiennes (gluco- ou minéralocorticoïdes principalement). D'autres mécanismes de résistance aux NHT sont ligand-indépendants comme l'émergence de variants d'épissages tronqués constitutionnellement actifs de AR caractérisés par l'absence de domaine de liaison du ligand, le plus fréquent de ces variants étant AR-V7. Enfin, certains mécanismes de résistance sont indépendants de AR comme l'activation de voies de signalisations alternatives ou la dédifférenciation neuro-endocrine.

Indication des hormonothérapies de nouvelle génération dans le traitement du cancer de prostate métastatique

Stade résistant à la castration métastatique (CPRCm)

L'avènement des NHT a révolutionné la prise en charge des patients CPRCm. Dans un premier temps, ces molécules en association à l'ADT ont été évaluées en post-docétaxel.

• **L'acétate d'abiratérone** en association à la prednisone (AAP) dans l'étude COU-301 améliorait la survie globale (SG) *versus placebo* (HR = 0,74 ; IC 95 % = 0,64-0,86).

• De même, dans l'essai AFFIRM, **l'enzalutamide** (ENZA) améliorait également la SG dans cette situation (HR = 0,63 ; IC 95 % = 0,53-0,75).

Ces molécules ont ensuite été évaluées en première ligne, chez des patients naïfs de chimiothérapie.

• L'efficacité de l'AAP et de l'ENZA, en plus de l'ADT, a été démontrée dans les études PREVAIL et COU-AA-302. Dans ces études, l'AAP et l'ENZA ont montré *versus placebo* un bénéfice en SG (HR = 0,79 ; IC 95 % = 0,66-0,95 et HR = 0,71 ; IC 95 % = 0,60-0,84 respectivement).

Stade métastatique hormonosensible (CPHSm)

> Hormonothérapie de nouvelle génération + ADT

Après avoir démontré leur efficacité

Tableau 1 – Synthèse de études de phase III randomisées évaluant les hormonothérapies de nouvelle génération au stade CPHSm.

	LATITUDE (*Lancet*, 2019)	STAMPEDE (*IJC*, 2022)	ENZAMET (*NEJM*, 2019)	ARCHES (*JCO*, 2022)	TITAN (*JCO*, 2021)
Traitement	AAP + ADT	AAP + ADT	Enzalutamide + ADT	Enzalutamide + ADT	Apalutamide + ADT
Bras contrôle	*Placebo* + ADT	*Placebo* + ADT	*Placebo* + ADT	*Placebo* + ADT	*Placebo* + ADT
Population	*De novo* CPHSm de haut risque[2]	• CaP M0 • CPHSm synchrone ou métachrone	CPHSm synchrone ou métachrone	CPHSm synchrone ou métachrone	CPHSm synchrone ou métachrone
Nombre de patients	1 199	1 917	1 125	1 150	1 052
% haut volume[1]	100 % haut risque[2]	56 %	52,5 %	63,2 %	62 %
Suivi médian (mois)	51,8	73	34	44,6	44
Survie globale (IC 95 %)	53,3 (48,2-NA) *versus* 36,5 mois (33,5-40,0)	79 *versus* 46 mois	NA dans les 2 bras	NA dans les 2 bras	NA *versus* 52,2 mois
HR (IC 95 %)	0,66 (0,56-0,78 ; p < 0,0001)	0,60 (0,49-0,75 ; p < 0,001)	0,67 (0,52-0,86 ; p = 0,002)	0,66 (0,53-0,81 ; p < 0,0001)	0,65 (0,53-0,79 ; p < 0,0001)

AAP : acétate d'abiratérone + prednisone ; CaP : cancer de prostate ; CPHSm : cancer de prostate métastatique hormonosensible ; Mo : non métastatique ; HR : hazard ratio *; IC 95 % : intervalle de confiance 95 % ; NA : non atteint.*
[1]Haut volume : défini par la présence de métastases viscérales ou de ≥ quatre lésions osseuses, dont une ou plus extra-axiales (CHAARTED).
[2]Haut risque : au moins deux critères parmi Gleason ≥ 8, ≥ trois lésions osseuses, lésions viscérales mesurables.

au stade CPRCm, les NHT ont ensuite été développées au stade métastatique hormonosensible. Les résultats des principales études sont synthétisés dans le *tableau 1*.

Acétate d'abiratérone

• L'étude de phase III LATITUDE randomisait 1 199 patients présentant un CPHSm *de novo* entre ADT + AAP *versus* ADT + *placebo*. Tous les patients présentaient un CPHSm de haut risque défini par la présence d'au moins deux critères parmi les trois suivants : ≥ trois lésions osseuses, Gleason ≥ 8 et/ou lésions métastatiques viscérales. Après un suivi médian de 51,3 mois, **la SG était significativement améliorée dans le bras AAP** (HR = 0,66 ; IC 95 % = 0,56-0,78 ; p < 0,0001).

L'acétate d'abiratérone en association à la prednisone est donc recommandé et a son AMM dans cette situation *(Tab. 2)*.

• L'essai STAMPEDE a également montré un bénéfice de l'AAP, cette étude multibras incluait des patients présentant un Cap hormonosensible métastatique ou localisé de haut risque. Les patients étaient randomisés entre ADT et ADT + AAP. La radiothérapie de prostate était obligatoire pour les patients non métastatiques sans envahissement ganglionnaire et proposée pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire loco-régional. Il a été retrouvé **un bénéfice en SG en faveur de la combinaison** (HR = 0,63 ; IC 95 % = 0,52-0,76 ; p < 0,001) et ce, quel que soit le sous-groupe analysé (métastatique *versus* non métastatique). Une analyse *ad hoc* de cette étude a également montré un bénéfice de l'AAP, quel que soit le volume ou le risque tumoral.

Enzalutamide

L'enzalutamide a été évalué dans cette situation au sein de deux grands essais de phase III : ENZAMET et ARCHES.

• L'étude ENZAMET a randomisé

Tableau 2 - Synthèse des recommandations de l'Association française d'urologie (AFU), CPHSm.

M1 synchrone	**Haut volume/haut risque**	ADT + AAP ou enzalutamide ou apalutamide	Amélioration SG	Fort
	Bas volume/bas risque	ADT + AAP ou enzalutamide ou apalutamide	Amélioration SG	Fort
		RT prostatique	Amélioration SG	Fort
M1 métachrone		ADT + enzalutamide ou apalutamide	Amélioration SSPr	Fort

ADT : déprivation androgénique ; AAP : acétate d'abiratérone + prednisone ; RT : radiothérapie ; SG : survie globale ; SSPr : survie sans progression radiologique.

1 125 patients présentant un CPHSm synchrone ou métachrone entre ADT + ENZA *versus* ADT + *placebo*. La moitié des patients inclus (52 %) présentaient un haut volume tumoral (défini par la présence de métastase viscérale ou d'au moins quatre lésions osseuses, dont au moins une touchant le squelette extra-axial). À noter que 45 % des patients ont également reçu une chimiothérapie par docétaxel de manière concomitante. Après un suivi médian de 34 mois, **un bénéfice en SG était retrouvé dans le bras ENZA** (HR = 0,67 ; IC 95 % = 0,52-0,86 ; p = 0,002). Ce bénéfice n'étant pas retrouvé dans le sous-groupe des patients également traités par docétaxel.

• L'essai ARCHES a randomisé 1 150 patients présentant un CPHSm synchrone ou métachrone entre ADT + ENZA et ADT + *placebo*. Au total, 63 % des patients présentaient une maladie de haut volume et 18 % avaient préalablement reçu du docétaxel avant la randomisation. L'objectif principal était la survie sans progression radiologique (SSPr). La combinaison ADT + ENZA a démontré **un bénéfice à la fois en SSPr** (HR = 0,53 ; 0,52-0,76 ; p < 0,0001) et en SG (HR = 0,66 ; 0,53-0,81) ; p < 0,0001), confirmant ainsi les résultats de l'étude ENZAMET. Contrairement à l'étude LATITUDE, qui n'avait inclus que des patients CPHSm *de novo* de haut risque, ces deux études ont montré un bénéfice de l'ENZA dans tous les sous-groupes, quels que soient le volume tumoral ainsi que le caractère ou non métachrone du CPHSm.

L'enzalutamide est donc recommandé en plus de l'ADT chez tous les patients CPHSm, quel que soit le volume tumoral, en état de recevoir une telle association *(Tab. 2)*.

Apalutamide

• L'étude TITAN, un essai de phase III randomisé, a évalué l'efficacité de la combinaison ADT + apalutamide *versus* ADT + *placebo* chez des patients présentant un CPHSm synchrone ou métachrone. Au total, 1 052 patients ont été inclus, 81 % présentaient une maladie d'emblée métastatique et 62,7 % un haut volume tumoral. Avec un suivi médian de 44 mois, on retrouve **un bénéfice net en SG en faveur de l'association ADT + apalutamide** par rapport à l'ADT + *placebo* (HR = 0,65 ; IC 95 % = 0,53-0,79 ; p < 0,0001). À noter que ce bénéfice en SG est retrouvé bien que 40 % des patients sous *placebo* aient bénéficié d'un *cross-over*. De nouveau, le bénéfice en SG est retrouvé indépendamment du volume tumoral ou du groupe de risque. Seuls les 10 % de patients précédemment traités par docétaxel au stade CPHSm ne bénéficiaient pas de l'apalutamide (HR = 1,12).

Tout comme l'enzalutamide, l'apalutamide est indiqué chez tous les patients CPHSm, quels que soient le volume tumoral ainsi que le caractère ou non *de novo* du CPHSm *(Tab. 2)*.

> Place aux triplets : combinaisons NHT, docétaxel et ADT

Pour tenter d'améliorer encore la survie des patients présentant un CPHSm de nouvelles stratégies d'associations ont été développées et notamment les triplets ADT + docétaxel + NHT *(Tab. 3)*.

Combinaison acétate d'abiratérone, docétaxel et ADT

• L'essai européen de phase III PEACE-1 (1) a randomisé entre 2013 et 2018 un total de 1 173 patients présentant un CaP d'emblée métastatique entre quatre bras de traitement :

- SOC (*standard of care*) seul ;
- SOC + AAP ;
- SOC + radiothérapie prostatique ;
- SOC + AAP + radiothérapie prostatique.

Le SOC a évolué progressivement dans le temps : initialement ADT seul (2013-2015) puis ADT + docétaxel à la discrétion de l'investigateur

(2015-2017) et enfin ADT + docétaxel pour tous les patients.

Si l'on s'intéresse uniquement au sous-groupe de patients ayant reçu, comme SOC, l'association ADT + docétaxel (n = 710), l'étude PEACE-1 a montré **un bénéfice absolu en SSPr** de 2,5 ans en faveur de l'association ADT + docétaxel + AAP par rapport à l'association ADT + docétaxel (SSPr médiane = 4,5 *versus* 2,5 ans ; HR= 0,5 ; IC 95 % = 0,40-0,63 ; p < 0,0001). Il existait également **un bénéfice en SG en faveur du triplet** (HR = 0,75 ; IC 95 % = 0,59-0,95 ; p = 0,017). Ce bénéfice en SG était retrouvé pour le moment uniquement chez les patients de haut volume tumoral, les résultats chez les patients de bas volume étant pour le moment non matures. De même, les résultats concernant l'effet de la radiothérapie prostatique dans l'étude PEACE-1 n'ont pour l'instant pas été présentés.

Tableau 3 - Synthèse des études de phase III évaluant un triplet associant une NHT et du docétaxel en plus de l'ADT au stade CPHSm.

	PEACE-1 (1) (*Lancet*, 2022)	ARASENS (2) (*NEJM*, 2022)
Traitement	ADT + docétaxel + AAP	ADT + docétaxel + darolutamide
Bras contrôle	ADT + docétaxel + *placebo*	ADT + docétaxel + *placebo*
Population	CPHSm *de novo*	CPHSm synchrone ou métachrone
Nombre de patients	710	1 306
% haut volume	63 %	-
% CPHSm *de novo*	100 %	86,1 %
Suivi médian	45,6 mois	43,7 mois
Survie globale	NA *versus* 52,8 mois HR = 0,75 (0,59-0,95) p = 0,010	NA *versus* 48,9 mois HR = 0,68 (0,57-0,80) p < 0,001

AAP : acétate d'abiratérone + prednisone ; CPHSm : cancer de prostate métastatique hormonosensible ; HR : hazard ratio *; IC 95 % : intervalle de confiance 95 % ; NA : non atteint.*

Combinaison darolutamide, docétaxel et ADT

• L'étude ARASENS (2) est une large étude de phase III ayant randomisé 1 305 patients présentant un CPHSm entre deux bras de traitement :

- ADT + docétaxel + darolutamide ;
- ADT + docétaxel + *placebo*.

Contrairement à l'étude PEACE-1, les patients avec un CPHSm métachrone pouvaient être inclus dans l'étude ARASENS, cependant cette sous-population ne représente que 13,9 % des patients de l'étude contre 86,1 % pour les patients d'emblée métastatiques. Cette étude a montré **une amélioration de la SG en faveur du triplet** de traitement avec une réduction du risque de décès de 32 % (HR = 0,68 ; IC 95 % = 0,57-0,80 ; p < 0,001). En analyse de sous-groupe, les résultats en SG sont consistants dans la population métastatique *de novo* (HR = 0,71 ; IC 95 % = 0,59-0,85) et dans la population sous-représentée en récidive métastatique (HR = 0,61 ; IC 95 % = 0,35-1,05). Cependant, les résultats dans ce dernier sous-groupe sont à pondérer sur le fait que le docétaxel n'a jamais montré de bénéfice chez les patients CPHSm en récidive métastatique.

Au total, les triplets ADT + NHT + docétaxel sont une nouvelle option thérapeutique au stade CPHSm chez les patients métastatiques *de novo* de haut volume tumoral qui doit être discutée avec les patients et proposée si leur état général le permet. Les résultats d'ARASENS et de PEACE-1 justifiant le fait que si l'on propose du docétaxel à un patient CPHSm, il faut systématiquement y associer une NHT (AAP ou darolutamide).

Place des hormonothérapies de nouvelle génération au stade localisé

Stade de résistance à la castration non métastatique (CPRCnm)

Le CPRCnm est défini par une progression du taux de PSA malgré une castration efficace et par l'absence de métastase sur les examens d'imagerie classique (scintigraphie osseuse et scanner TAP). Différentes études ont montré que le risque d'apparition de métastase augmente de manière exponentielle chez ces patients en présence d'un temps de doublement du PSA ≤ 10 mois.

Trois études de phase III (SPARTAN, ARAMIS et PROSPER) ont montré **un bénéfice des NHT** (apalutamide, darolutamide et enzalutamide

Tableau 4 – Synthèse des études de phase III randomisées évaluant les hormonothérapies de nouvelle génération au stade non métastatique résistant à la castration.

	SPARTAN (*Eur Urol*, 2021)	ARAMIS (*NEJM*, 2020)	PROSPER (*NEJM*, 2020)
Traitement	Apalutamide + ADT	Darolutamide + ADT	Enzalutamide + ADT
Bras contrôle	*Placebo* + ADT	*Placebo* + ADT	*Placebo* + ADT
Nombre de patients	1 207	1 509	1 401
Suivi médian (mois)	52	29	48
Survie jusqu'à chimiothérapie	HR = 0,63 (IC 95 % = 0,49-0,81) en faveur apalutamide	HR = 0,58 (IC 95 % = 0,44-0,76) en faveur darolutamide	HR = 0,54 (IC 95 % = 0,44-0,67) en faveur enzalutamide
Survie globale (mois)	73,9 *versus* 59,9 mois HR = 0,78 (IC 95 % = 0,64-0,96) p = 0,016	40,4 *versus* 18,4 mois HR = 0,69 (IC 95 % = 0,53-0,88) p = 0,003	67 *versus* 56,3 mois HR = 0,73 (IC 95 % = 0,61-0,89) p = 0,001

ADT : déprivation androgénique ; CPRCnm : cancer de prostate résistant à la castration non métastatique.

respectivement) en survie sans métastase et en SG dans le CPRCnm avec un temps de doublement du PSA ≤ 10 mois. Les principaux résultats de ces différentes études sont résumés dans le *tableau 4*.

Cancer de prostate localisé nouvellement diagnostiqué

• L'étude multibras STAMPEDE a évalué la place de l'association ADT + abiratérone +/- enzalutamide *versus* ADT + *placebo* pour un total de 2 ans en plus de la radiothérapie de prostate pour des cancers de prostate nouvellement diagnostiqués de (très) haut risque. En effet, les patients devaient présenter un envahissement ganglionnaire pelvien ou deux facteurs parmi les trois suivants : stade T3/T4, PSA ≥ 40 ug/l et/ou Gleason ≥ 8.
Cette large étude (n = 1 974) a montré **un bénéfice à la fois en survie sans métastase** (HR = 0,53 ; IC 95 % = 0,44-0,54 ; p < 0,001) **et en SG** (HR = 0,60 ; IC 95 % = 0,48-0,73 ; p < 0,001) en faveur du bras ADT + AAP. Cependant, la combinaison ADT + AAP + ENZA n'a pas montré de bénéfice par rapport à la combinaison ADT + AAP.

L'association AAP + ADT devient actuellement une option chez les patients avec un CaP localisé de (très) haut risque (envahissement ganglionnaire pelvien ou deux facteurs parmi les trois suivants : stade T3/T4, PSA ≥ 40 ug/l et/ou Gleason ≥ 8) et doit être discutée au cas par cas en RCP.

Perspectives thérapeutiques *(Tab. 5)*

De nouvelles combinaisons de traitements en association aux NHT ont récemment montré des résultats très intéressants dans le CPRCm. De même, les hormonothérapies de troisième génération arrivent en force dans le CPRCm et plus particulièrement chez les patients résistants aux NHT, offrant ainsi un possible espoir pour ces patients au pronostic défavorable.

Combinaison d'inhibiteurs de PARP et d'acétate d'abiratérone

Plusieurs études précliniques avaient montré un effet synergique entre les NHT et les inhibiteurs de PARP puisque les NHT seraient capables d'induire un phénotype BRCAness et que les inhibiteurs de PARP induiraient une augmentation de la transactivation de AR.
• Les résultats de l'étude phase III PROpel ont montré, dans une population de 796 patients CPRCm naïfs de NHT non sélectionnés sur une altération HRR (anomalies/mutations de gènes impliqués dans la réparation par recombinaison homologue), **un bénéfice absolu en SSP radiologique** de 8,2 mois en faveur de l'association AAP plus olaparib par rapport au bras contrôle AAP plus *placebo* (24,8 *versus* 16,6 mois ; HR = 0,66 ; IC 95 % = 0,54-0,81 ; p = 0,034). Ce bénéfice était observé dans les différents sous-groupes incluant les patients présentant (HR = 0,54 ; IC 95 % = 0,36-0,79) ou non (HR = 0,76 ; IC 95 % = 0,59-0,97) des anomalies HRR somatiques. Les résultats de SG étaient immatures, néanmoins, une tendance en faveur de la combinaison (HR = 0,86 ; IC 95 % = 0,66-1,12) était observée.

Tableau 5 – Synthèse des études de phase III randomisées évaluant les hormonothérapies de nouvelle génération en association aux inhibiteurs de PARP ou des inhibiteurs d'AKT au stade métastatique résistant à la castration.

	PROpel (3) (*ASCO-GU*, 2022)	MAGNITUDE (4) (*ASCO-GU*, 2022)	IPATential150 (5) (*Lancet*, 2021)
Traitement	Olaparib + AAP	Niraparib + AAP	Ipatasertib + AAP
Bras contrôle	AAP + *placebo*	AAP + *placebo*	AAP + *placebo*
Population	1L CPRCm	1L CPRCm	1L CPRCm
Nombre de patients	796	656 (HRR+ : 423)	1 101
Suivi médian (mois)	NA	18,4	19
SSPr (mois)	24,8 *versus* 16,9	• HRR+ : 16,5 *versus* 13,7 • Mutation *BRCA1/2* : 16,6 *versus* 10,9	• ITT : 19,2 *versus* 16,6 • Perte *PTEN* : 18,5 *versus* 16,5
***Hazard ratio* (IC 95 %)**	0,66 (0,54-0,81) p < 0,0001	• HRR+ : 0,73 (0,56-0,96) p = 0,0217 • Mutation *BRCA1/2* : 0,53 (0,36-0,79) p = 0,0014	• ITT : 0,84 (0,71-0,99) p = 0,043 • Perte *PTEN* : 0,77 (0,61-0,98) p = 0,034

AAP : acétate d'abiratérone + prednisolone ; SSPr : survie sans progression radiologique ; HR : hazard ratio *; IC 95 % : intervalle de confiance 95 % ; CPRCm : cancer de prostate métastatique résistant à la castration ; HRR+ : mutations/anomalies de gènes de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue ; ITT : intention de traiter ; PTEN :* Phosphatase and tensin homolog.

• Cependant, les résultats de l'étude de phase III MAGNITUDE sont contradictoires puisque l'association AAP plus niraparib **n'a pas montré de bénéfice en SSP radiologique** par rapport à l'association AAP plus *placebo* dans la population sans anomalie HRR, les inclusions ayant été interrompues dans cette cohorte pour futilité. À l'inverse, dans la population avec altération HRR (n = 423), l'association AAP plus niraparib montre un bénéfice en SSPr (16,5 *versus* 13,7 mois ; HR = 0,73 ; IC 95 % = 0,56-0,96 ; p = 0,022). Comme attendu, ce bénéfice en SSPr était plus marqué chez les patients *BRCA1/2* mutés (HR = 0,53). Les données de SG n'étaient pas matures.

Combinaison d'inhibiteur d'AKT et d'acétate d'abiratérone

Environ 40 % des mCRPC présentent une perte de l'expression de *PTEN* (*Phosphatase and tensin homologue*), un gène suppresseur de tumeurs qui bloque la voie de signalisation phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K). En inhibant la phosphorylation de AKT (*Protein Kinase B*), *PTEN* stimule la phosphorylation de AR et son activité dans le CaP.

• Les résultats de l'étude de phase III IPATential150 sont **prometteurs** puisque l'association AAP + ipatasertib a montré des résultats dans une population mCRPC naïve de NHT (n = 1 101), dans la population en ITT et dans la population avec perte de *PTEN* en immunohistochimie (IHC). Après un suivi médian de 19 mois, parmi les 521 patients (47 %) présentant une perte d'expression de *PTEN*, la médiane de SSPr était de 18,5 mois (IC 95 % = 16,3-22,1) contre 16,5 mois (IC 95 % = 13,9-17) dans le groupe combinaison *versus* standard respectivement (HR = 0,77 ; IC 95 % = 0,61-0,98 ; p = 0,034). Dans la population en ITT, celle-ci était de 19,2 mois (IC 95 % = 16,5-22,3) *versus* 16,6 mois (IC 95 % = 15,6-19,1) respectivement (HR = 0,84 ; IC 95 % = 0,71-0,99 ; p = 0,043, non significatif). Cette étude ne retrouvait cependant pas de bénéfice en SG pour l'association que ce soit en ITT ou chez les patients avec une perte de *PTEN*.

Les hormonothérapies de troisième génération et les PROTACs

Un des mécanismes de résistance aux NHT fréquemment retrouvés dans le CPRCm passe par l'émergence de certaines mutations ponctuelles du domaine de liaison du ligand (LBD) de AR qui modifient l'affinité du récepteur en le rendant sensible à d'autres ligands et notamment à d'autres hormones stéroïdiennes comme les minéralo- ou les glucocorticoïdes.

L'ODM-208

• L'ODM-208, un inhibiteur enzymatique bloquant à la fois la synthèse des androgènes mais également celle des autres hormones stéroïdiennes, a montré récemment des résultats intéressants dans une étude de phase I-II ayant inclus 44 patients CPRCm résistants aux NHT et aux taxanes. En effet, l'ODM-208 permet d'obtenir, dans cette situation, **une diminution de plus de 50 % du taux de PSA** chez 68 % des patients qui présentent une ou plusieurs mutations du LBD.

• Une étude de phase III avec l'ODM-208 va prochainement inclure des patients CPRCm avec mutations du LBD préalablement traités par NHT et docétaxel.

Les PROTACs

Dans le même sens, les PROTACs sont des molécules intéressantes puisqu'elles permettent la dégradation de AR, inhibant ainsi son action notamment après résistance aux NHT.

• Les résultats récents d'une étude de phase I-II avec le PROTAC ARV-110 sont prometteurs puisque cette molécule permet d'obtenir **un taux de réponse PSA > 50 %** chez 46 % des patients inclus qui avaient tous progressé sous NHT. Le taux de réponse PSA atteignant même 75 % chez les patients présentant certaines mutations du LBD (*T878X* et *H875Y*).

Conclusion

Les NHT ont profondément modifié la prise en charge des patients avec un CaP, elles sont actuellement un standard dans le CaP hormonosensible métastatique. Même si certaines associations avec des inhibiteurs de PARP ou d'AKT sont prometteuses dans le CaP métastatique résistant à la castration, la grande majorité des patients va progresser et nécessite donc de nouvelles options thérapeutiques. La compréhension des mécanismes de résistance aux NHT a permis le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques comme les hormonothérapies dites de troisième génération, dont les études de phase III débutent actuellement avec l'espérance d'élargir encore un peu plus notre arsenal thérapeutique. ■

✖ *Jonathan Thouvenin déclare ne pas avoir de liens d'intérêt. Denis Maillet déclare avoir des liens d'intérêt avec Astellas, Janssen, Ipsen, Bayer.*

Bibliographie

1. Fizazi K, Foulon S, Carles J et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2×2 factorial design. Lancet 2022 ; 399 : 1695-707.
2. Smith MR, Hussain M, Saad F et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2022 ; 386 : 1132-42.
3. Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A et al. PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2022 ; 40 : 11.
4. Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. J Clin Oncol 2022 ; 40 : 12.
5. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2021 ; 398 : 131-42.

Téléchargement du livre blanc sur www.sfetd-douleur.org ou en scannant directement ce QRcode.

De la douleur aiguë à la douleur chronique postopératoire, tous concernés

Le livre blanc, fruit de la collaboration d'un collège multidisciplinaire de 27 experts (médecins, chirurgiens, chercheurs, psychologues), fait la synthèse des recommandations de bonne pratique sur la douleur postopératoire et la chronicisation douloureuse. Il propose notamment :

• 25 fiches cognitives, simples avec des QR codes pour une utilisation quotidienne à toutes les étapes du parcours patient (en pré, per et postopératoire) ;

• une boîte à outils avec les questionnaires validés en français pour le dépistage des facteurs de risque, l'évaluation de la douleur et de son retentissement ;

• des exemples d'ordonnance et de lettre d'adressage pour faciliter le travail au quotidien ;

• une iconographie riche pour mieux visualiser les messages clés ;

• une information au patient claire et synthétique afin de le rendre acteur de la démarche.

Cet ouvrage est le fruit d'une collaboration entre la SFETD et la SFAR avec la participation de la SOFCOT1 et la SFCCVT2.

Livre blanc de la douleur. La douleur postopératoire et sa chronicisation. SFAR et SFETD, 216 pages.

Ciblage du récepteur aux androgènes

DANS LES CANCERS DU SEIN

Dr Mony Ung | Institut Claudius Regaud, Institut universitaire du cancer, Oncopole, Toulouse

Environ 70 à 85 % des cancers du sein surexpriment le récepteur aux androgènes (RA) (1), avec 55 % des cancers RE+. Plus spécifiquement dans les cancers triple négatifs, le sous-type moléculaire "*luminal androgen receptor*" (LAR), qui représente 20-40 % de ce groupe, est largement dépendant de l'activation de la voie de signalisation du RA, ce qui fait une cible thérapeutique potentielle (2). Nous aborderons dans cette synthèse les résultats principaux des essais menés avec des agents antiandrogéniques dans les cancers du sein RA+.

Introduction

Le rôle du RA dans l'oncogenèse est encore en cours d'exploration, ce rôle pouvant varier grandement selon le sous-type de cancer du sein, en partie en raison d'une variabilité dans ses dialogues avec les autres voies de signalisation oncogéniques (voies PI3K Akt mTOR, MAPkinases, Wnt-bêta caténine).

En termes pronostiques, l'expression du RA semble globalement être associée à un meilleur pronostic dans les cancers RE+ (3), alors que cet effet pronostique n'est pas clair ou controversé dans les cancers du sein triple négatifs ou HER2+.

Concernant la valeur prédictive du statut RA, plusieurs études montrent que l'expression du RA affecte négativement le taux de réponse à chimiothérapie, notamment en situation néoadjuvante, dans les cancers triple négatifs (4). Quelques études suggèrent également que l'expression du RA favoriserait l'hormonorésistance dans les cancers RE+ (5).

Ces éléments font du RA une cible de choix thérapeutique intéressante, et les résultats majeurs obtenus par les agents antiandrogéniques dans les cancers de prostate suscitent des espoirs dans les cancers du sein, et tout particulièrement dans les cancers triple négatifs.

Le récepteur aux androgènes est une cible de choix thérapeutique intéressante, et les résultats majeurs, obtenus par les agents antiandrogéniques dans les cancers de prostate, suscitent des espoirs dans les cancers du sein, et tout particulièrement dans les cancers triple négatifs.

Les antagonistes du récepteur aux androgènes

Ils bloquent la poche de fixation du ligand sur le RA, agissant comme un inhibiteur compétitif de la voie d'activation d'aval.

Le bicalutamide

• Un essai de phase II testant le bicalutamide dans un sous-groupe de patients triple négatifs RA+ multitraités retrouvait un taux de bénéfice clinique à 6 mois de 19 % (6). Un essai de phase III de confirmation est en cours (NCT03055312).

• Dans une population de patients avec cancers du sein RE+ et RA+, un essai de phase II a testé une combinaison bicalutamide et inhibiteur de l'aromatase, mais avec un bénéfice clinique à 6 mois de 16 %, n'atteignant pas la barrière statistique de pertinence clinique établie dans cette étude (7).

L'enzalutamide

• Un essai de phase II testant l'enzalutamide chez des patients triple négatifs métastatiques RA+

retrouvait un bénéfice clinique à 4 mois intéressant de 25 % (8).

• Dans un essai de phase II comparatif chez des patientes avec cancers RE+, HER2-, RA+, l'enzalutamide ajouté à l'exémestane n'apportait pas de bénéfice significatif par rapport à l'exémestane seul dans la population globale. Cependant, un sous-groupe de patients naïfs en termes d'hormonothérapie et identifié par une signature génomique "RA" favorable semblait clairement bénéficier de l'association exémestane-enzalutamide (9). Ce biomarqueur prédictif potentiel est en cours de validation.

Le darolutamide

• Le darolutamide utilisé dans les cancers de prostate est en cours de développement dans l'essai français de phase II START *versus* capécitabine dans des cancers du sein métastatiques triple négatifs RA+ (NCT03383679).

Les inhibiteurs de cytochromes P450 17A1 (CYP17A1)

CYP17A1 est un enzyme intervenant dans la transformation de précurseurs progestéroniques en androgènes.

L'acétate d'abiratérone

L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur puissant du CYP17A1.

• Chez des patients présentant un cancer du sein avancé triple négatif RA+, un essai de phase II français a posé la question du bénéfice d'une association acétate d'abiratérone + prednisolone. Sur 30 patients évaluables, le taux de réponse était de 6,7 % et le taux de bénéfice clinique à 6 mois était de 20 % (10).

• Dans un essai randomisé regroupant 297 patients présentant un cancer du sein avancé RE+, HER2-, RA+, en progression après un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, une association acétate d'abiratérone + prednisolone et exémestane n'a pas montré de bénéfice comparé à exémestane seul (11).

Au-delà de la monothérapie, il existe un rationnel biologique fort en faveur d'associations thérapeutiques, de par le dialogue entre différentes voies de signalisation oncogéniques.

Autres inhibiteurs CYP17A1

• **Le sévitéronel** est un inhibiteur de l'axe du RA pharmacologiquement plus puissant que l'acétate d'abiratérone. Dans un essai de phase I-II, il a montré un taux de bénéfice clinique de 33 % à 16 semaines chez des patients avec cancers du sein triple négatifs RA+ (12). Un autre essai de phase II chez des patients présentant un cancer de prostate résistant à la castration ou un cancer du sein triple négatif RA+ ou des hommes avec cancer du sein RE+ est en cours, et dans l'attente de résultats (NCT02130700).

• **L'ortéronel** est un autre inhibiteur CYP17A1 : après des résultats préliminaires intéressants, un essai de phase II testant l'ortéronel chez des patientes présentant un cancer du sein RA+ métastatique ne montre pas de bénéfice pertinent cliniquement (13).

Les *Selective Androgen Receptor Modulator* (SARM)

Ces molécules agissent à titre de facteur régulateur de transcription après fixation sur le RA et translocation nucléaire.

• Un essai de phase II testant l'énobosarm chez des patients présentant un cancer du sein RE+, RA+, métastatique retrouvait un bénéfice clinique de 19 % à 6 mois (14).

• D'autres essais sont en cours avec ce composé dans différents sous-types de cancers du sein.

Perspectives

Les applications thérapeutiques des thérapies ciblant le RA restent aujourd'hui dans le cadre de programme de recherche clinique, et une des barrières principales reste l'identification d'une population cible. Les modalités d'évaluation du RA sont variables et un seuil pertinent pour une application clinique reste à définir.

Au-delà de la monothérapie, il existe un rationnel biologique fort en faveur d'associations thérapeutiques, de par le dialogue entre différentes voies de signalisation oncogéniques.

Les cancers du sein triple négatifs RA+ sont pour 40 % porteurs de mutations dans la voie PI3K, constituant un rationnel fort en faveur d'associations d'agents antiandrogèniques et d'inhibiteurs PI3K (avec alpélisib associé à enzalutamide - NCT03207529, ou tasélisib associé à bicalutamide - NCT02457910).

Certains cancers RA+ pourraient également bénéficier d'une association antiandrogènes avec inhibiteurs CDK4/6 (palbociclib (NCT02605486) ou ribociclib (NCT03090165) ou inhibiteurs de

checkpoints immunitaires (pembrolizumab)) (15).

Enfin, le taux de réponse histologique après chimiothérapie étant plus faible dans les cancers RA+, le ciblage du RA revêt un intérêt potentiel en néoadjuvant en association à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie (NCT02689427, NCT02676986) ■

Conclusion

Le récepteur aux androgènes représente une cible thérapeutique d'intérêt potentiel dans les cancers du sein RA+, avec des résultats encore mitigés. L'identification d'une population plus précise qui pourrait en bénéficier et la réflexion de combinaisons thérapeutiques sont des axes majeurs à explorer.

✖ *L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt avec Pfizer, Novartis, Lilly, Pierre Fabre, Roche, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Seagen.*

Mots-clés :
Récepteur aux androgènes, Cancer du sein, Cancer triple négatif, Cancer RE+

Bibliographie

1. Bronte G, Bravaccini S, Ravaioli S et al. Androgen receptor expression in breast cancer: what differences between primary tumor and metastases? Transl Oncol 2018 ; 11 : 950-6.
2. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest 2011 ; 121 : 2750-67.
3. Elebro K, Borgquist S, Simonsson M et al. Combined androgen and estrogen receptor status in breast cancer: treatment prediction and prognosis in a population-based prospective cohort. Clin Canc Res 2015 ; 21 : 3640-50.
4. Loibl S, Müller BM, von Minckwitz G et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Breast Canc Res Treat 2011 ; 130 : 477-87.
5. Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. Breast Cancer Res 2014 ; 16 : R7-7.
6. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. Clin Canc Res 2013 ; 19 : 5505-12.
7. Lu Q, Xia W, Lee K et al. Bicalutamide plus aromatase inhibitor in patients with estrogen receptor-positive/androgen receptor-positive advanced breast cancer. Oncol 2020 ; 25 : 21-e15.
8. Traina TA, Miller K, Yardley DA et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2018 ; 36 : 884-90.
9. Krop I, Abramson V, Colleoni M et al. A randomized placebo controlled phase II trial evaluating exemestane with or without enzalutamide in patients with hormone receptor-positive breast cancer. Clin Canc Res 2020 ; 26 : 6149.
10. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). Ann Oncol 2016 ; 27 : 812-8.
11. O'Shaughnessy J, Campone M, Brain E et al. Abiraterone acetate, exemestane or the combination in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol 2016 ; 27 : 106-13.
12. Gucalp A, Danso MA, Elias AD et al. Phase (Ph) 2 stage 1 clinical activity of seviteronel, a selective CYP17-lyase and androgen receptor (AR) inhibitor, in women with advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC) or estrogen receptor (ER)+ BC: CLARITY-01. J Clin Oncol 2017 ; 35 : 1102.
13. Yardley DA, Young RR, Adelson KB et al. A phase II study evaluating orteronel, an inhibitor of androgen biosynthesis, in patients with androgen receptor (AR)-expressing metastatic breast cancer (MBC). Clin Breast Cancer 2022 ; 22 : 269-78.
14. Overmoyer B, Sanz-Altimira P, Partridge AH et al. Abstract P1-13-04: enobosarm for the treatment of metastatic, estrogen and androgen receptor positive, breast cancer. Final results of the primary endpoint and current progression free survival. Canc Res 2015 ; 75 : P1-13-04.
15. Yuan Y, Lee JS, Yost SE et al. A phase II clinical trial of pembrolizumab and enobosarm in patients with androgen receptor-positive metastatic triple-negative breast cancer. Oncologist 2021 ; 26 : 99-e217.

Bulletin d'abonnement

10 numéros — **Version Internet** (plus de 11 ans d'archives) — Application pour **tablettes** iPad & Android

- **Déductible de vos frais professionnels dans son intégralité**
- **Pris en charge par le budget formation continue des salariés**

À nous retourner accompagné de votre règlement à : Expressions Santé
2, rue de la Roquette - Passage du Cheval Blanc, Cour de Mai - 75011 Paris
Tél. : 01 49 29 29 29 - E-mail : onkoplus@expressiongroupe.fr

✔ **Je m'abonne**
+ Version papier *(10 numéros)*
+ Accès gratuit au site *(11 ans d'archives)*
+ Version tablette
❑ **Abonnement 179 € TTC** (au lieu de ~~250~~ € prix au numéro)
❑ **Institutions 280 € TTC**
❑ **Étudiants 120 € TTC** (joindre photocopie de la carte d'étudiant)

Frais de port (étranger et DOM-TOM)
❑ + 13 € par avion pour les DOM-TOM et l'UE ❑ + 23 € par avion pour l'étranger autre que l'UE

❑ Pr ❑ Dr ❑ M. ❑ Mme
Nom : .....
Prénom : .....
Adresse d'expédition : .....
.....
.....
Code postal : |_|_|_|_|_| Ville : .....
Tél. : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Mail : .....

Règlement :
❑ Chèque à l'ordre d'Expressions Santé
❑ Carte bancaire N° : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Expire le : |_|_| |_|_| Cryptogramme : |_|_|_|
(bloc de 3 chiffres au dos de votre carte)

Signature obligatoire ▼

ONKO 117