



## Pr Olivier CUSSENOT

Clinical & Laboratory Senior Research Associate Prostate and Bladder Cancer  
Nuffield Department of Surgical Sciences University of Oxford  
John Radcliffe Hospital, level 6 Headley Way Headington, Oxford OX3 9DU  
olivier.cussenot@nds.ox.ac.uk

# CANCER DE LA PROSTATE

## ACTUALITÉS SUR LE CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE

### Introduction

Un peu plus de 8 000 patients décèdent par an, en France, du cancer de la prostate au stade métastatique. Environ 10 % des cancers de la prostate sont diagnostiqués chaque année avec des métastases (cancers métastatiques synchrones). De plus, 10 % cancers localisés traités récidiveront avec une progression métastatique (cancers métastatiques métachrones). Ainsi la prévalence française des cancers de la prostate métastatiques est proche 37 000 avec environ 16 500 cancers au stade de résistance à la castration. Si la mortalité par cancer de la prostate baisse régulièrement, l'incidence des cancers de la prostate métastatique augmente<sup>36</sup>. Cette augmentation touche les différentes tranches d'âge au diagnostic et est observée depuis 20 ans aux US et en Europe<sup>21, 12</sup>. Les raisons de cette augmentation ont été attribuées à l'absence de recommandation pour le dépistage du cancer de la prostate, tout en étant majoré par les progrès de l'imagerie qui détecte mieux les métastases et introduit un effet migration des stades avec son corolaire artificiel sur l'allongement de la survie. Ainsi a émergé la notion de cancer de la prostate métastatique de faible volume ou oligométastatique ( $\leq 3$  métastases non viscérales). Les patients métastatiques de haut volume ou polymétastatiques et naïfs de traitement au diagnostic (mHSPC : *Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*) ont encore aujourd'hui une survie globale médiane inférieure à 5 ans. Toutefois, ces dernières années de nouvelles stratégies et molécules thérapeutiques ont enrichi le traitement classique des cancers de la prostate métastatiques basé depuis plus de 60 ans sur la castration<sup>33</sup>. La castration est maintenant quasi exclusivement médicale (analogues de LHRH ou antagonistes de la LHRH). La résistance à la castration (mCRPC : *Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*) se définissant par la progression biologique (PSA) ou radio-clinique (PERSIST-1.0/RECIST-1.1)<sup>35</sup> de la maladie malgré un taux de testostérone inférieur à 0,5ng/ml. La classification TNM distingue les métastases ganglionnaires en dehors du pelvis (M1a), osseuses (M1b) et viscérales (M1c). Le pronostic des métastases viscérales (M1c) est le plus défavorable (survie  $\leq 1$  an) et survient habituellement au stade de résistance à la castration. Les sites les plus fréquents de localisation viscérales sont le foie (20 %) et le poumon (15 %). Une série d'autopsies sur des hommes décédés d'un cancer de la prostate a retrouvé une prévalence de métastases viscérales de 66 %<sup>31</sup>. Si les anomalies moléculaires les plus fréquentes dans le cancer de la prostate métastatique touchent le récepteur des androgènes (mutations, amplifications)<sup>9</sup>, certains profils moléculaires mutationnels sont plutôt associés à la dissémination viscérale

(TP53, FANC APC/CTNNB1 genes)<sup>10</sup>. Afin d'accentuer la déplétion en androgènes intra tissulaires, de nouvelles molécules ont été proposées pour remplacer les antiandrogènes non stéroïdiens (Bicalutamide). Ce sont d'une part les inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes (Acétate d'Abiratérone : inhibiteur du CYP17A1 ou très récemment ODM-208 : inhibiteur du CYP11A1) et d'autre part une famille de molécules (Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamide) capables d'inhiber le trafic intracellulaire du récepteur des androgènes (ARAT : *androgen receptor axis-targeted agents*). Suite à une série d'études comparant la privation androgénique (ADT), avec ou sans anti androgènes non stéroïdiens (Bicalutamide), au même traitement associé à la chimiothérapie à base de Docétacel (GETUG-15<sup>17</sup>; CHARTED<sup>23</sup>, STAMPEDE<sup>8</sup> bras A & C ou Acétate d'abiratérone (LATITUDE<sup>abiratérone14</sup>) ou Inhibiteurs du récepteur des androgènes (ARCHES<sup>enzalutamide</sup> [Armstrong AJ,] TITAN<sup>apalutamide 7</sup>; ENZAMET<sup>enzalutamide34</sup>, ces nouvelles molécules sont devenues des standards. Ainsi, les cancers métastatiques de haut volume ou au stade de résistance à la castration sont traités par une hormonothérapie de nouvelle génération et une chimiothérapie à base de taxanes (docétaxel ou cabazitaxel si le docétaxel est mal supporté).

### Traitement local de la prostate dans le cancer métastatique

Le traitement local par radiothérapie voire prostatectomie totale a été investigué en association au traitement systémique pour les cancers de faible volume métastatique. Pour la radiothérapie, l'essai randomisé STAMPEDE<sup>26</sup> est l'un des plus informatif. En effet, dans l'analyse des sous-groupes selon la charge métastatique, la survie globale a été améliorée chez les patients ayant une faible charge métastatique et ayant reçu une radiothérapie pendant 3 ans (81 % contre 73 %). Cependant, il n'y a pas eu d'amélioration de la survie chez les patients présentant une charge métastatique élevée. Si la chirurgie est réalisable dans le contexte des mHSPC, il n'existe pas encore de preuves de niveau 1<sup>20; 22</sup> de son bénéfice et un nombre significativement plus élevé d'effets indésirables limite cette indication.

### Nouvelles approches thérapeutiques

Si l'inhibition du récepteur des androgènes reste un traitement pivot du cancer de la prostate métastatique, plusieurs voies biologiques complémentaires ont été désignées comme cibles thérapeutiques. Il s'agit : (i) des inhibiteurs de PARP (PARPi)<sup>Olaparib, Talazoparib, Rucaparib, Niraparib</sup> pour les tumeurs présentant une altération de la voie de réparation homologue de l'ADN associée aux mutations



BRCA2/BRCA1 ; (ii) de la radiothérapie vectorisée l'expression tumorale du PSMA et (iii) de l'immunothérapie pour les tumeurs associées à un taux de mutation élevé (*Tumor mutation burden*) associé aux mutations CDK12 et MSI+ (*mismatch-repair deficiency*).

### Les inhibiteurs de PARP

Les patients porteurs de mutation délétères germinales du gène BRCA2 sont connus pour avoir un plus mauvais pronostic de leur cancer de la prostate. Indépendamment des mutations héréditaires (germinales) certains cancers de la prostate présentent des altérations acquises des gènes (BRCA2 ; BRCA1 ; ATM...) impliqués dans la recombinaison homologue de l'ADN. Les tumeurs présentant cette altération spécifique de cette voie de réparation de l'ADN sont sensibles aux inhibiteurs de PARP-1 comme cela a été montré dans différentes études<sup>30</sup>. Une des premières études a été l'essai PROFOUND qui rapportait<sup>11</sup> que la survie sans progression des cancers métastatiques résistant à la castration est augmentée respectivement (7 mois versus 3 mois) par l'Olaparib (en alternative à une hormonothérapie de nouvelle génération) pour les patients mutés BRCA2. Les études TOPARP-B (Olaparib)<sup>24</sup>, TRITON-2 (Rucaparib)<sup>1</sup> et GALAHAD (Niraparib)<sup>32</sup> montrent des réponses objectives (complètes ou partielles) respectivement de 52 %, 44 % et de 41 % pour les patients avec des mutations BRCA1/2. L'ajout de PARPi à l'Abiratérone ou aux ARAT dans le cadre du mCRPC de première intention, quelque soit le statut mutationnel BRCA, est associé à des bénéfices de la rPFS (*Radiographic progression-free survival*) dans tous les sous-groupes, avec la plus grande ampleur de bénéfice chez les patients porteur de mutations somatiques BRCA1/2. Dans l'étude PROpel<sup>28</sup> la combinaison Olaparib + Abiratérone a été associée à une réduction de 35 % de la progression radiologique (rPFS) dans l'ensemble de la cohorte (HR 0,65, IC à 95 % 0,56-0,76), et à une réduction atteignant 68 %, pour les patients porteurs de mutations BRCA. Dans l'étude TALAPRO-2 Talazoparib + Enzalutamide<sup>13</sup> la survie sans progression radiographique (critère principal), a montré un bénéfice (HR : 0,45 ; IC : 0,33 à 0,61). L'analyse groupée PROpel/TALAPRO-2<sup>25</sup> a démontré une amélioration de 16 % de la survie globale (OS) dans l'ensemble de la cohorte (HR 0,84, IC 95 0,72-0,98 ; P = 0,02). La survie (OS) pour le groupe BRCA1/2m (HR 0,53, IC à 95 % 0,18-1,56) a été plus améliorée par rapport à la cohorte globale. En ce qui concerne l'essai MAGNITUDE Niraparib + Abiratérone<sup>7</sup> dans le sous-groupe BRCA, le Niraparib a prolongé de manière significative la survie sans progression radiographique (rPFS médiane de 19,5 contre 10,9 mois ; HR = 0,55 ; IC : 0,39-0,78). Toutefois, il n'y a eu qu'une tendance à l'amélioration de la survie (OS) avec le Niraparib.

### La radiothérapie interne vectorisée sur le PSMA

Les thérapies vectorisées (RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée) sur le PSMA (antigène prostatique membranaire spécifique) sont également en plein essor. Le PSMA est un récepteur à la surface des cellules prostatique particulièrement exprimé par les tumeurs de haut grade. La vectorisation avec des ligands du PSMA (comme le PSMA-617 ou le MIP-1095) sur les métastases du cancer de la prostate, de radioisotopes thérapeutiques (émetteurs bêta : Lutetium177 ou alpha : Actium225) a ainsi été proposé. Les principales études ont porté sur le mCRPC avec le [177Lu-PSMA-617]. À la suite des résultats de l'étude Therap<sup>19</sup> qui a montré un bénéfice de 23 % sur la progression biologique par rapport au cabazitaxel et une

réduction des effets de 40 % à 8 % sur les neutropénies de grade 3 ou 4 ; l'étude de phase 3 VISION<sup>29</sup> a montré que la RIV 177Lu-PSMA-617 a prolongée la survie sans progression radiologique (rfs médiane 8,7 contre 3,4 mois ; HR, 0.40 ; IC : 0.29 to 0.57) et la survie globale (OS médiane 15,3 vs 11,3 mois ; HR, 0,62 ; IC : 0,52 à 0,74).

### L'immunothérapie

L'immunothérapie reste aujourd'hui marginale dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique. Les immunothérapies approuvées pour le cancer de la prostate par FDA (*Food Drug Administration US*) sont le Sipuleucel-T et le Pembrolizumab pour les tumeurs sélectionnées MSI+. En effet les inhibiteurs de point de contrôle (CTLA-4 et PD-1/PD-L1) ont montré des taux réponses faibles sur la population générale de cancers de la prostate métastatiques traités par castration associé ou non aux ARAT (< 5%)<sup>15,16,18</sup>. Ce taux de réponse correspond globalement à la prévalence des cancers de la prostate avec des taux de mutations élevés comme les cancers MSI+ qui sont retrouvés dans environ 3 % des cancers de la prostate avancés<sup>5</sup>. Les réponses objectives observées (baisse de 50 % du PSA, réduction objective en imagerie des métastases) sont entre 40 et 50 % pour les cancers sélectionnés MSI+ avec des traitements anti-PD-1/PD-L1. Les tumeurs avec des mutations CDK12 auraient les mêmes taux de réponse avec les anti-PD-1. Récemment, l'immunothérapie a été explorée en association à d'autres axes thérapeutiques comme les iPARP<sup>37</sup> ou l'inhibiteur de tyrosine kinase Cabozantinib<sup>3</sup> ou la RIV 177Lu-PSMA-617<sup>4</sup>. Les progrès récents dans le domaine de l'immunothérapie incluent aussi la thérapie cellulaire adoptive par cellules « CAR-T » (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy*)<sup>38</sup>. Dans cette approche diverses études cliniques de phase 1 ciblant des antigènes tumoraux (*prostate-specific antigen* PSMA, *prostate stem cell antigen* (PSCA) ou EpCAM) ont montré des résultats encourageants, en particulier avec le PSMA, suggérant la poursuite des essais pour le traitement des cancers de prostate métastatiques.

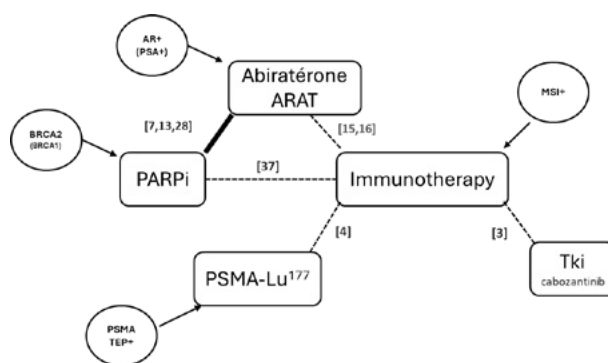


Figure N°1 : Associations de thérapies ciblées. Cibles thérapeutiques : voie des androgènes AR+, déficit de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue : BRCA2/1 ; déficit de la réparation de l'ADN par mésappariement MSI+ ; Fixation des ligands du PSMA en imagerie PSMA+. [Références bibliographiques]

### Conclusion

Ces dernières années ont été marquées par l'introduction de nouvelles molécules dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer de la prostate métastatique (PARPi, RIV, Immunothérapie) et par de nouvelles stratégies basées sur des traitements multimodaux : traitement local associé au traitement systémique pour les cancers mHSPC de faible volume métastatique ; combinaisons de iPARP et Anti-androgènes de nouvelle génération ou de la RIV et de l'immunothérapie pour les mCRPC.



## Références

1. Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study. *Clin Cancer Res*. 2020;26(11):2487-2496.
2. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jul 22;402(10398):291-303.
3. Agarwal N, McGregor B, Maughan BL, et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial (COSMIC-021). *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):899-909.
4. Aggarwal R, Starzinski S, de Kouchkovsky I, et al. Single-dose 177Lu-PSMA-617 followed by maintenance pembrolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label, dose-expansion, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Nov;24(11):1266-1276.
5. Antonarakis ES, Shaikat F, Isaacsson Velho P, et al. Clinical Features and Therapeutic Outcomes in Men with Advanced Prostate Cancer and DNA Mismatch Repair Gene Mutations. *Eur Urol*. 2019;75(3):378-382.
6. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-2986.
7. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol*. 2023 Sep;34(9):772-782.
8. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial [published correction appears in *Ann Oncol*. 2020 Mar;31(3):442]. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1992-2003.
9. Cussenot O, Cancel-Tassin G, Rao SR, et al. Aligning germline and somatic mutations in prostate cancer. Are genetics changing practice? *BJU Int*. 2023 Nov;132(5):472-484.
10. Cussenot O, Timms KM, Perrot E, et al. Tumour-based Mutational Profiles Predict Visceral Metastasis Outcome and Early Death in Prostate Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*. 2024 Jan 4;S2588-9311(23)00291-2.
11. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-2102.
12. de Velasco Oria de Rueda G, Plata Bello AC, Landeira M, et al. Incidence, prevalence, and treatment patterns in metastatic hormone-sensitive prostate cancer in Spain: ECHOS study. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2022 Nov;46(9):557-564. English, Spanish.
13. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med*. 2023 Dec 4.
14. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):686-700.
15. Graff JN, Liang LW, Kim J, et al. KEYNOTE-641: a Phase III study of pembrolizumab plus enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2021 Aug;17(23):3017-3026.
16. Gratzke C, Kwiatkowski M, De Giorgi U, et al. KEYNOTE-991: pembrolizumab plus enzalutamide and androgen deprivation for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Future Oncol*. 2023 Jan 27.
17. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256-262.
18. Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1807-1813.
19. Hofman MS, Emmett L, Violet J, et al. TheraP: a randomized phase 2 trial of 177 Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int*. 2019;124 Suppl 1:5-13.
20. Jenjitrant P, Touijer KA. Role of surgery in oligometastatic prostate cancer. *Prostate Int*. 2019 Dec;7(4):125-130.
21. Kadeerhan G, Xue B, Wu XL, et al. Incidence trends and survival of metastatic prostate cancer with bone and visceral involvement: 2010-2019 surveillance, epidemiology, and end results. *Front Oncol*. 2023 Aug 3;13:1201753.
22. Khan S, Chang SH, Wang M, et al. Local Treatment and Treatment-Related Adverse Effects Among Patients With Advanced Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2023 Dec 1;6(12):e2348057.
23. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080-1087.
24. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):162-174.
25. Messina C, Giunta EF, Signori A, et al. Combining PARP Inhibitors and Androgen Receptor Signalling Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer: A Quantitative Synthesis and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2023 Aug 11;S2588-9311(23)00155-4.
26. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al; Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.
27. Perera MPJ, Thomas PB, Risbridger GP, et al Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 20;14(3):503.
28. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Oct;24(10):1094-1108.
29. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103.
30. Sayyid RK, Klaassen Z, Berlin A, et al. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor combinations in first-line metastatic castrate-resistant prostate cancer setting: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2023 Dec;132(6):619-630.
31. Shah RB, Mehra R, Chinnaiyan AM, et al. Androgen-independent prostate cancer is a heterogeneous group of diseases: lessons from a rapid autopsy program. *Cancer Res*. 2004 Dec 15;64(24):9209-16.
32. Smith MR, Scher HI, Sandhu S, et al; GALAHAD investigators. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Mar;23(3):362-373.
33. Storås AH, Fosså SD, Ursin G, et al. Survival trends for patients with primary metastatic prostate cancer before and after the introduction of new antitumor drugs. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2023 Mar;26(1):53-58.
34. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al ENZAMET trial investigators and Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Apr;24(4):323-334.
35. Velez EM, Desai B, Ji L, Quinn DI, et al. Comparative prognostic implication of treatment response assessments in mCRPC: PERCIST 1.0, RECIST 1.1, and PSA response criteria. *Theranostics*. 2020 Feb 10;10(7):3254-3262.
36. Weiner AB, Matulewicz RS, Eggner SE, et al. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Dec;19(4):395-397.
37. Yu EY, Piulats JM, Gravis G, et al Pembrolizumab plus Olaparib in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Long-term Results from the Phase 1b/2 KEYNOTE-365 Cohort A Study. *Eur Urol*. 2023 Jan;83(1):15-26.
38. Yu YD, Kim TJ. Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Therapy for the Management of Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 11;22(2):640.

