

**Académie de Chirurgie – 16 septembre 2020**

**Cancer de la prostate 1990-2020 : trente années de progrès diagnostique et thérapeutique**

Professeur Olivier CUSSENOT

Chef du service d'Urologie, Hôpital Tenon,

Hôpitaux Universitaires , APHP-Sorbonne Université

4 rue de la Chine 75970 Paris Cx 20.

Tel : +33 (0) 1 56 01 68 48

Fax :+33 (0) 1 56 01 73 06

[olivier.cussenot@sorbonne-universite.fr](mailto:olivier.cussenot@sorbonne-universite.fr)

### **Cancer de la prostate métastaté : les grands changements**

Un peu plus de 8200 patients décèdent par an du cancer de la prostate au stade de cancer de la prostate métastatique. La base du traitement hormonal du cancer de la prostate métastatique repose sur la castration, maintenant quasi exclusivement médicale (analogues de LHRH ou antagoniste de la LHRH) afin d'obtenir un taux de testostérone circulant en dessous de 0,5ng/ml. Ces patients ont encore aujourd'hui une survie globale médiane inférieure à 5 ans.

### **Le chassé-croisé entre traitements ciblés sur le récepteur des androgènes et la chimiothérapie**

La résistance à la castration se définit comme un cancer progressant clinique (imagerie) ou biologiquement (taux de PSA) alors que le taux de testostérone totale est <0,5ng/ml, il survient en moyenne 18 mois après l'instauration de la castration médicale associée ou non à un antiandrogènes non stéroïdiens. Classiquement, au stade de résistance à la castration, une chimiothérapie à base de taxanes (docétaxel ou cabazitaxel si le docétaxel est mal supporté). Depuis plus de 10 ans, il est reconnu que plus la privation androgénique est profond, meilleur est l'efficacité sur le cancer, ainsi un taux de testostérone totale < à 0,2ng/ml (ce qui correspond au taux obtenu après castration chirurgicale) est plus efficace que taux attendu par la castration médicale à 0,5ng/ml. En effet quand la testostérone chute de 90% dans le sang, le taux intra prostatique de DHT ne chute que de 60%.

Pour contrer ces taux résiduels de DHT dans la tumeur, depuis les années 80, des compétiteurs (antiandrogènes non stéroïdiens comme le bicalutamide) de la DHT pour le récepteur des androgènes étaient adjoints au traitement dans les formes graves. Afin d'accentuer la déplétion en androgènes intra tissulaires, des inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes ont été développés (Acetate d'Abiratérone : inhibiteur du CYP17A1) avec une AMM (Autorisation de mise sur le marché) initiale en 2012 pour le cancer de la prostate, résistant à la castration et à la chimiothérapie par docétaxel. Cette AMM est maintenant étendue aux cancers métastatiques hormono sensibles à haut risque (Plus de 3 métastases ou métastases viscérales). Parallèlement, une famille de molécules (Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamide) capables d'inhiber le trafic intracellulaire du récepteur des androgènes (translocation dans le noyau cellulaire) ont été introduits et ont obtenus leur AMM pour le cancer métastatique résistant à la castration puis à la suite des dernières études également hormono naïf à haut risque. La remontée des lignes de traitement, pour le cancer métastatique, de ces molécules vient progressivement remplacer l'Abiratérone et font redescendre la chimiothérapie dans les lignes de traitement du cancer résistant à la castration. Ces résultats sont synthétisés dans la Figure N°1. Très récemment les études ARAMIS<sup>ASCO 2020</sup> (1509 patients randomisés entre castration avec ou sans darolutamide),

PROSPER<sup>ASCO 2020</sup> (1401 patients randomisés entre castration avec ou sans enzalutamide) et SPARTAN<sup>ASCO 2020</sup> (1207 patients randomisés entre castration avec ou sans apalutamide) ont étudié la survie sans apparition de métastases chez les patients en progression biologique rapide (temps doublement du PSA  $\leq 10$  mois) sous castration et ont montré une augmentation de la survie sans progression et sans altération de la qualité de vie.

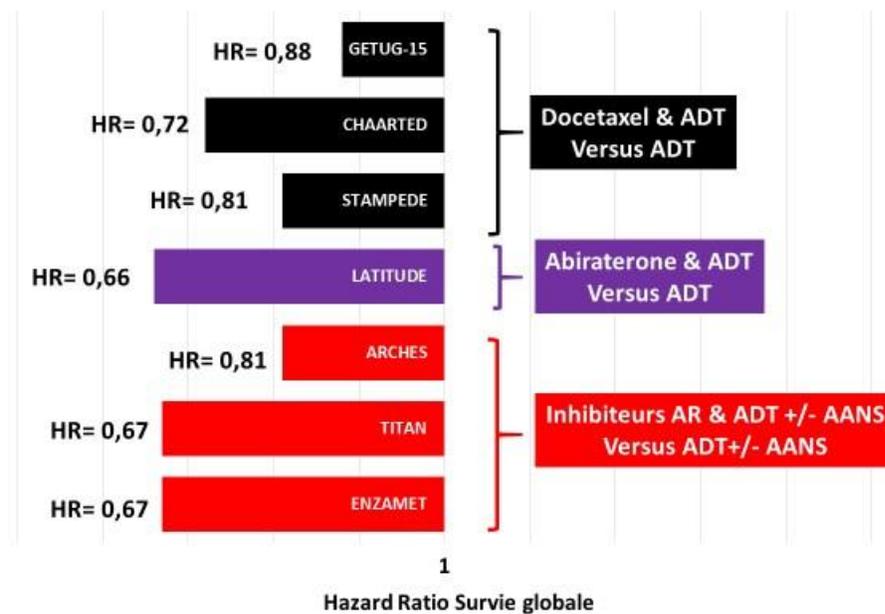


Figure N°1 : Etudes comparant la privation androgénique (ADT) avec ou sans anti androgènes non stéroïdiens (AANS) au même traitement associé à la chimiothérapie à base de Docétacel (GETUG-15 [11]; CHAARTED [14], STAMPEDE [5] bras A & C ou Acétate d'abiratéronne (LATITUDE<sup>abiratéronne</sup> [8]) ou Inhibiteurs du récepteur des androgènes (ARCHES<sup>enzalutamide</sup> [3] TITAN<sup>apalutamide</sup> [4]; ENZAMET<sup>enzalutamide</sup> [6])

### Autres traitements ciblés pour le cancer de la prostate

Si l'inhibition du récepteur des androgènes reste un traitement pivot du cancer de la prostate métastatique, plusieurs voies biologiques complémentaires ont fait l'objet de cible thérapeutiques. Il s'agit : (i) des inhibiteurs de PARP pour les tumeurs avec une altération de la voie de réparation homologue de l'ADN associée aux mutations BRCA2. (ii) de la radiothérapie vectorisée l'expression tumorale du PSMA et (iii) de l'immunothérapie pour les tumeurs associée à un taux de mutation élevé (Tumor *mutation* burden) associé aux mutations CDK12 et MSI+ (mismatch-repair deficiency).

### Les inhibiteurs de PARP-1

Les patients porteurs de mutation délétères germinales du gène BRCA2 sont connues 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 l'altération spécifique de cette voie de réparation de l'ADN sont sensibles aux inhibiteurs de PARP-1 comme cela a été montré en particulier pour les cancers de l'ovaire. Pour le cancer de la prostate dans l'étude PROFOUND [7] montrent respectivement que la survie sans progression des cancers métastatiques résistant à la castration est augmentée (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) [15], TRITON-2 (Rucaparib) [1] et GALAHAD (Niraparib) [16] montrent des réponses objectives (complètes ou partielles) respectivement de 52%, 44% et de 41% pour les patients avec des mutations BRCA1/2.

### **Les thérapies vectorisées sur le PSMA**

Le PSMA (antigène prostatique membranaire spécifique) est un récepteur à la surface des cellules prostatique particulièrement exprimé par les tumeurs de haut grade. Le développement de l'imagerie TEP avec les ligands du PSMA a montré son intérêt pour la détection des récurrences du cancer de la prostate [9]. La vectorisation, sur les métastases du cancer de la prostate, de radioisotopes thérapeutiques (émetteurs bêta Lutetium177 ou alpha Actinium225) a ainsi été proposée. A la suite des premiers résultats montrant une réponse objective sur des métastases ganglionnaires ou viscérales pour 82% de patients (14) traités par [ <sup>177</sup>Lu]-PSMA-61. L'étude Therap [13] randomisée, pour des cancers résistant à la castration en 2<sup>e</sup> ligne de traitement, 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 or 4**. **Les traitements utilisant le PSMA comme sont aussi exploré en phase I** pour la production de cellules CAR-T avec l'infusion continue d'IL-2.

### **L'immunothérapie**

Les modalités d'immunothérapie 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 métastatique (<5%) [10 ; 12]. 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 [2]. 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. Une deuxième indication de l'immunothérapie explorée est l'association de différentes immunothérapies (inhibiteurs PD-1 et anti-CTLA4) ou des associations aux inhibiteurs du récepteur des androgènes.

### **Conclusion :**

Si les inhibiteurs du récepteur des androgènes restent au centre du traitement du cancer métastatique ou à haut risque de métastases, de nouvelles alternatives ciblées sur des caractéristiques moléculaires viennent compléter l'arsenal thérapeutique des patients résistants à la castration.

## REFERENCES

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. 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.
3. 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.
4. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
5. 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.
6. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-131.
7. 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. doi:10.1056/NEJMoa1911440
8. 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.
9. Gauthé M, Zarca K, Aveline C, et al. Comparison of <sup>18</sup>F-sodium fluoride PET/CT, <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT and diffusion-weighted MRI for the detection of bone metastases in recurrent prostate cancer: a cost-effectiveness analysis in France. *BMC Med Imaging.* 2020;20(1):25.
10. Graff JN, Beer TM, Alumkal JJ, et al. A phase II single-arm study of pembrolizumab with enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing on enzalutamide alone. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e000642.
11. 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.
12. 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.
13. Hofman MS, Emmett L, Violet J, et al. TheraP: a randomized phase 2 trial of <sup>177</sup>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.

14. 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.
15. 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(1):162-174.
16. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(9):882-892.

### **Télémédecine et cancer de la prostate. Olivier Cussenot**

Les patients « connectés » sont prêts aujourd'hui à accepter des technologies numériques qui convergent sur leur ordinateur ou leur smart-phone. Ils peuvent aussi décider de partager de l'information et être aussi donneur de données. Ils souhaitent aussi être plus informé et devenir acteur de leur propre parcours de soin, ainsi, ils comparent les médecins, les hôpitaux, et partagent des outils d'aide à la décision.

#### **Téléconsultations en cancérologie prostatique :**

Le plan Santé 2022 dans une longue liste de mesures inclut l'amélioration de la fluidité du parcours de soins et la mise en place de la télémédecine. Selon le code de santé publique (art. L.6316-1), la télémédecine est une forme de pratique médicale à distance [1] utilisant les technologies de l'information et de la communication. C'est un levier fondamental des nouvelles organisations susceptibles de relever les défis actuels du système de santé. Actuellement, 5 actes de télémédecine sont définis par décret : Téléassistance, Télésurveillance, Téléexpertise, Réponse médicale et Téléconsultation. Depuis le 15 septembre 2018, les patients peuvent recourir à la téléconsultation, avec une prise en charge par l'assurance maladie en respectant certaines obligations [5]. Si en mars 2019, environ 12.000 téléconsultations avaient été recensées en France, soit seulement 2.5% de l'objectif du plan Santé, la crise COVID-19 a métamorphosé ces débuts modestes avec plus de 4,5 millions de téléconsultations réalisées en avril 2020 dont 2,5 millions rien que pour l'entreprise Doctolib™. La téléconsultation est un outil bien accepté en cancérologie urologique, et ce sans limite d'âge. [4,5,6].

#### **Aide à l'information en cancérologie prostatique :**

Si les outils d'intelligence artificielle s'intègrent, pour les professionnels, dans leurs pratiques diagnostiques (exemple : en anatomo-pathologique [7] et en imagerie [8]) ; des outils d'aide à l'information permettent au patient de mieux comprendre la décision médicale. Par exemple, en Angleterre, l'outil « Predict Prostate » [9] est recommandé (approuvé par le NICE : National Institute for Health and Care Excellence) aux patients en consultation avec leur médecin pour modéliser leur prise en charge du cancer de la prostate localisé. Des outils proches dans leur conception, ont été développés avec des associations de patients en France (ANAMACaP, Centre d'Intelligence artificielle Sorbonne Université) pour la formation des patients experts (pour le

diagnostic précoce, le traitement au stade localisé ou le traitement hormonal du cancer de la prostate.

### **Conclusion :**

La télémédecine et les outils des technologies de l'information et de la communication sont en plein essor. Leurs objectifs sont (i) de simplifier la prise en charge et le suivi des patients, notamment ceux atteints de pathologies chroniques (12 millions de patients en ALD en 2016). (ii) améliorer la qualité de vie des patients, en facilitant leur maintien dans leur lieu de vie et l'autonomie des personnes âgées ou atteintes de maladies chroniques. (iii) faciliter l'accès de tous à des soins de qualité sur l'ensemble du territoire et mieux articuler les prises en charge individuelles ou pluridisciplinaires. C'est aussi un enjeu économique. Le partage des données et leur modélisation grâce à l'intelligence artificielle, apportent une expertise « machine » aux pratiques et aide les professionnels dans leur décision médicale. Au lieu de déshumaniser les pratiques, ils rapprochent les médecins des patients en rendant plus explicite le parcours de soins et les objectifs des traitements.

1. Cinqualbre J., Télémédecine, La vraie médecine de proximité. *Editions du Signe* (5 juin 2017)
2. <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Dossier%20presse%20Telemedecine%20%28VF%29.pdf>
3. Allepo K.t et al, Téléconsultation en urologie : évaluation de la satisfaction des patients. *Progrès en Urologie*, Volume 27, Issue 13, November 2017, Pages 777-778
4. Viers BR, et al. Efficiency, satisfaction, and costs for remote video visits following radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Eur Urol*. 2015 Oct;68(4):729-35.
5. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2971632/fr/teleconsultation-et-teleexpertise-guide-de-bonnes-pratiques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2971632/fr/teleconsultation-et-teleexpertise-guide-de-bonnes-pratiques). Téléconsultation et téléexpertise : guide de bonnes pratiques. OUTIL D'AMÉLIORATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES - 20 juin 2019
6. Cussenot O. Mise en place d'un suivi par Téléconsultation en cancérologie urologique. Ecole de Management des Médecins des Hôpitaux (APHP-Mines ParisTech) 2019.
7. Ström P, Kartasalo K, Olsson H, et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study *Lancet Oncol*. 2020;21(2):222-232.
8. Ellmann S, Schlicht M, Dietzel M, et al. Computer-Aided Diagnosis in Multiparametric MRI of the Prostate: An Open-Access Online Tool for Lesion Classification with High Accuracy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9): E2366.
9. Thurtle D, Bratt O, Stattin P, Pharoah P, Gnanapragasam V. Comparative performance and external validation of the multivariable PREDICT Prostate tool for non-metastatic prostate cancer: a study in 69,206 men from Prostate Cancer data Base Sweden (PCBaSe). *BMC Med*. 2020;18(1):139.
10. Cussenot-O; Gazut S. <https://curamus-cancer.fr/conference-virtuelle-introduction-a-lia-pour-loncologie-predictive-et-la-recherche-clinique/>