

Cancer de la prostate métastatique

# La fin du nihilisme thérapeutique

Depuis quelques années, l'arsenal thérapeutique de l'oncologue dans le cancer de la prostate métastatique s'est considérablement élargi. Les hormonothérapies de nouvelle génération ont bousculé les habitudes vieilles de plusieurs décennies pour le traitement des CRPC. Depuis, de nombreux autres traitements sont en cours d'évaluation avec un panel de cibles. La problématique des séquences de traitement est donc complexe et soulève la nécessité d'identifier des facteurs prédictifs de réponse à ces nouveaux traitements.

+

In den letzten Jahren hat sich das therapeutische Armamentarium des Onkologen beim metastatischen Prostatakrebs erheblich verbreitert. Die Hormontherapien der neuen Generation haben die alten Gewohnheiten mehrerer Jahrzehnte zur Behandlung von CRPC ins Wanken gebracht. Derzeit sind viele andere Behandlungen, die auf verschiedene Ziele gerichtet sind, in Evaluation. Das Problem der Therapiesequenzen ist komplex und wirft die Notwendigkeit der Identifikation von Prädiktoren für das Ansprechen auf diese neuen Therapien auf.

Utilisées pour la première fois par Huggins et Hodges en 1941, les thérapies classiques du cancer avancé basées sur l'hormono-modulation n'avaient que très peu évolué au cours des dernières décennies. Depuis 2010, plusieurs nouveaux traitements ont été testés avec succès puis approuvés par les autorités compétentes. Ils offrent non seulement un gain de survie globale, mais également une amélioration de la qualité de vie. L'arsenal thérapeutique s'est ainsi considérablement élargi avec des agents de chimiothérapie conventionnelle (docetaxel et cabazitaxel), une immunothérapie (le sipuleucel-T), un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes et un inhibiteur du récepteur aux androgènes (acétate d'abiraterone et enzalutamide) et même des radio-isotopes alpha-émetteurs ciblant l'os (le radium-223) (1-7).

La rapidité de ces progrès est remarquable, mais l'utilisation de ces nouvelles stratégies est encore loin d'être optimale. Certaines combinaisons sont attractives, d'autres seront trop toxiques ou superflues. L'administration séquentielle de ces nouveaux traitements est une autre option, mais les règles actuelles reposent plus sur l'historique du développement que sur la connaissance de la tumeur et du patient. Cet article n'a pas la prétention de répondre à ces questions (qui vont nécessiter des années de recherche clinique), mais de poser les bases des défis actuels.

## Résistance à la castration

Après une période de durée variable de sensibilité à la déprivation androgénique, les cellules cancéreuses développent inexorablement

des mécanismes lui permettant de se diviser malgré des taux effondrés de testostérone. On parle donc de cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) lorsque les taux de testostérone sont inférieurs à 50 ng/dl (<1.7 nmol/l) avec une valeur de PSA en augmentation. Cette augmentation du PSA doit être confirmée (par une seconde valeur 3 ou 4 semaines plus tard) alors que le patient est sous déprivation androgénique. En pratique, il est essentiel de vérifier la qualité de la castration avant de considérer le patient résistant sur la seule base d'une augmentation du PSA. Si le taux de testostérone n'est pas supprimé de façon adéquate, le taux de luteinizing hormone (LH) peut être mesuré. Si le taux de LH reste élevé, il faut vérifier que l'administration des analogues GnRH soit correctement effectuée. Si le taux de testostérone reste élevé en présence d'une LH supprimée, plusieurs options sont possibles pour tenter d'améliorer la qualité de la castration, comme l'orchidectomie bilatérale, un changement pour un antagoniste GnRH ou l'adjonction d'un antagoniste des récepteurs aux androgènes (p. ex. bicalutamide).

## Choix et séquence des traitements: la période 2004-2012

Le docetaxel, qui a été comparé au traitement historique de mitoxantrone, a été la première option thérapeutique approuvée en 2004 pour le CRPC. La majorité des études ultérieures (grandes études de phase III randomisées) a donc logiquement testé les nouvelles molécules chez des patients après docetaxel, avec une amélioration significative de la survie obtenue avec le cabazitaxel,



**Dr Marie-Laure Amram**  
Genève



**Pr Pierre-Yves Dietrich**  
Genève

l'abiraterone ou encore l'enzalutamide (1, 3, 4). L'impact du Sipuleucel T est plus marginal, avec un éventuel bénéfice pour les patients avec une maladie indolente, mais le vaccin n'est pas disponible (2). Finalement, un bénéfice de survie a également été démontré avec le radium-223, un radio-isotope alpha-émetteur mimétique du calcium se fixant dans les zones à turnover osseux élevé (métastases ostéoblastiques) (5) chez des patients souffrant de CRPC symptomatiques après docetaxel, non éligibles à cette chimiothérapie ou l'ayant refusée.

En 2012, la séquence la plus courante était donc de débiter avec le docetaxel (pour les patients capables de tolérer ce traitement) et de proposer l'abiraterone, l'enzalutamide ou le cabazitaxel comme traitement de 2ème ligne. Le choix entre ces agents aux mécanismes d'action, aux modes d'administration (intraveineux versus per os) et aux profils de toxicité différents était et reste complexe en l'absence d'étude les comparant «head to head». De ce fait, le choix repose principalement sur des facteurs liés au patient telles que les co-médications (plusieurs interactions médicamenteuses ont été décrites tant avec l'abiraterone que l'enzalutamide), les comorbidités ou encore la préférence du patient. L'anticipation des effets secondaires joue également un rôle dans le choix, l'abiraterone pouvant induire une hypokaliémie, de la rétention hydrosodée, une altération de la fonction hépatique et des effets secondaires cardiaques, alors que les effets secondaires de l'enzalutamide sont principalement la fatigue/asthénie, le risque de crises d'épilepsie et la prolongation du QT.

Est-il possible de cumuler le bénéfice de ces traitements de 2ème ligne et y a-t-il une séquence optimale ? Les données actuelles sont clairement insuffisantes pour répondre à cette question. De petites études de cohorte rétrospectives suggèrent certes une activité limitée de l'enzalutamide après abiraterone (et inversement) (8–12), ou une moindre efficacité du docetaxel après abiraterone ou enzalutamide (13–15). Par contre, le cabazitaxel semble conserver la même efficacité en 3ème ligne qu'en 2ème ligne (16–18). Mais ces études sont rétrospectives, avec un petit nombre de patients aux caractéristiques hétérogènes. Cette question mérite donc d'être abordée à l'avenir dans des études avec une puissance suffisante, randomisées et prospectives.

### Choix et séquence des traitements: de 2013 à ?

La stratégie est encore plus complexe depuis 2013. En effet, au vu du bénéfice clinique et de la bonne tolérance de l'abiraterone et de l'enzalutamide après docetaxel, de la toxicité potentielle du docetaxel et de l'âge médian avancé de la population avec CRPC, il était logique de tester ces deux nouvelles molécules en 1ère ligne. Dans le cadre d'études de phase III contre placebo, un bénéfice de survie a été observé avec l'abiraterone (COU-302) et l'enzalutamide (PREVAIL) en pré-chimiothérapie (6,7). Mais il n'existe aucune étude prospective comparant ces traitements hormonaux entre eux ou contre le docetaxel. La tendance actuelle (ou le bon sens clinique ?) est donc de proposer le docetaxel principalement pour des patients souffrant d'un CRPC symptomatiques, surtout lorsqu'ils sont jeunes, en bon état général, avec une courte durée d'hormono-sensibilité (<12 mois). L'abiraterone ou l'enzalutamide seront plutôt conseillés en première ligne pour des patients paucisymptomatiques ou asymptomatiques, ce qui correspond aux critères d'inclusion dans les études ayant démontré leur index thérapeutique favorable. Il faut peut-être noter que, au contraire de l'étude PREVAIL, l'étude COU-302 a exclu les patients avec métastases viscérales (poumons et foie).

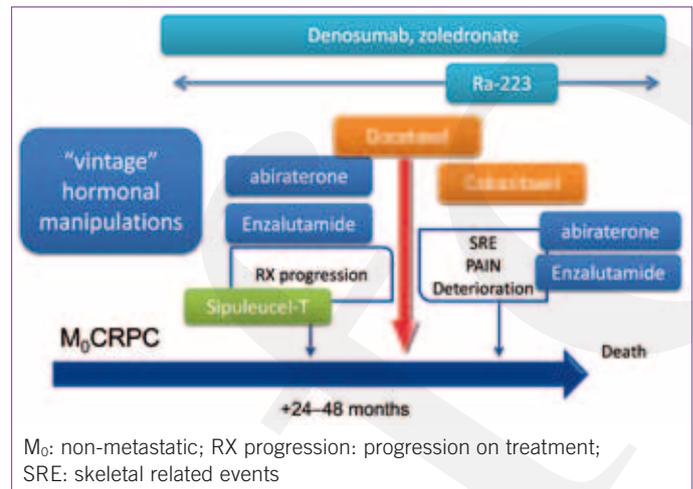


Fig. 1: L'arsenal thérapeutique en 2015 (d'après réf. 23)

Un consensus d'experts pense néanmoins qu'il est approprié d'extrapoler les résultats de la COU-302 pour certains patients chimio-naïfs avec métastases viscérales (19), principalement sur la base du bénéfice observé avec l'abiraterone en post-chimiothérapie chez des patients avec métastases viscérales.

Le choix reste donc complexe et il sera très utile de disposer à l'avenir de facteurs prédictifs permettant d'optimiser la décision thérapeutique. Ce n'est malheureusement pas encore le cas actuellement et l'on se sert principalement de certains facteurs clinico-biologiques pour s'orienter vers une chimiothérapie première (plutôt que l'abiraterone ou l'enzalutamide), comme par exemple un score de Gleason élevé (> 8), une maladie étendue sur l'imagerie et/ou symptomatique, la présence de métastases viscérales, une courte durée de réponse à la déprivation androgénique primaire (<12 mois) et un faible taux de PSA avec une charge tumorale élevée (possible dédifférenciation tumorale). Ainsi, pour chaque cas de CRPC, la décision finale se base sur les caractéristiques du patient et de la tumeur, l'expérience du clinicien, la préférence du patient, ainsi que sur le coût et la disponibilité des médicaments. Cependant, des résultats récents suggèrent que l'expression de variants d'épissage du récepteur aux androgènes (AR V-7) confère une résistance à l'abiraterone et l'enzalutamide (20). Ces tests ne sont pas encore disponibles dans la pratique et vont nécessiter des travaux supplémentaires, mais il n'y a pas beaucoup de doutes qu'ils aideront la décision thérapeutique dans un avenir proche.

### Changement de paradigme

Mais un nouveau bouleversement est en cours, avec l'utilisation précoce du docetaxel chez des patients dits hormono-sensibles. En effet, deux études randomisées de grande ampleur (dont l'une d'elle a récemment été publiée) ont démontré que l'adjonction du docetaxel au traitement hormonal standard permet une augmentation impressionnante de la survie chez des hommes souffrant de cancer de la prostate avancé nouvellement diagnostiqué mais sans résistance à la castration (21). Le bénéfice est principalement (mais pas exclusivement) observé chez des patients avec forte charge tumorale. Il est important de rappeler qu'une autre étude, de plus petite taille, n'avait pas montré de bénéfice de survie pour des patients similaires, mais il semble raisonnable de penser que sa puissance statistique était insuffisante pour démontrer une différence de sur-

vie (22). De plus, la toxicité du docetaxel limite son utilisation pour de nombreux patients âgés et/ou fragiles. Cependant le bénéfice de survie obtenu dans les études récentes (dont l'une est publiée (21) et l'autre présentée au dernier congrès mondial d'oncologie, non encore publiée) est tel que le traitement combinant déprivation hormonale et docetaxel est en train de devenir un nouveau standard thérapeutique et qu'il doit être discuté avec chaque patient capable de tolérer un traitement cytotoxique et en particulier ceux présentant une charge tumorale élevée.

**Dr Marie-Laure Amram**

**Pr Pierre-Yves Dietrich**

Service d'oncologie

Hôpitaux Universitaires de Genève

Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1205 Genève

Pierre-Yves.Dietrich@hcuge.ch

**✚ Conflit d'intérêts:** M-L. A. a déclaré des participations à des expert meeting et ad-board pour Sanofi, Janssen, Pfizer et Bayer.

#### Références:

- de Bono JS et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54
- Kantoff PW et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363: 411-22
- de Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005
- Scher HI et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97
- Parker C et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369: 213-23
- Ryan CJ et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48
- Beer TM et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33
- Brasso K et al. Enzalutamide antitumour activity against metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel and abiraterone: a multi-centre analysis. *Eur Urol* 2015;68(2):317-24
- Petrelli F et al. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone acetate treatment in prostate cancer: a pooled analysis of 10 case series. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:193-8
- Cheng HH et al. Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:122-7
- Noonan KL et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013;24:1802-7
- Loriot Y et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013;24:1807-12
- Mezynski J et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for crossresistance? *Ann Oncol* 2012; 23:2943-7
- Suzman DL et al. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate* 2014;74:1278-85
- Aggarwal R et al. The effect of prior androgen synthesis inhibition on outcomes of subsequent therapy with docetaxel in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer: results from a retrospective analysis of a randomized phase 3 clinical trial (CALGB 90401) (Alliance). *Cancer* 2013;119: 3636-43
- Al Nakouzi N et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur Urol* 2015;68:228-35
- Pezaro CJ et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol* 2014;66:459-65
- Sella A et al. Activity of cabazitaxel after docetaxel and abiraterone acetate therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:428-32
- Gillessen S et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1589-1604
- Antonarakis ES et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028-38
- Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46
- Fizazi K et al. Should docetaxel be standard of care for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer? Pro and contra. *Ann Oncol* 2015;26:1660-7
- Ferlay J et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81

#### Messages à retenir

- ◆ Les hormonothérapies de nouvelle génération comme l'acétate d'abiraterone ou l'enzalutamide ont été les premières molécules à bousculer les habitudes vieilles de plusieurs décennies pour le traitement des CRPC
- ◆ De nombreux autres traitements sont en cours d'évaluation avec un panel de cibles : la voie des androgènes avec l'apparition de nouvelles hormonothérapies (TAK-007, ARN-509, ODM-201, TOK-001), le système immunitaire (sipuleucel, ipilimumab, PROSTVAC-V/F, tasquinimod) ou encore la cellule tumorale (inhibiteurs de PARP, cabozantinib)
- ◆ La problématique des séquences de traitement est complexe et soulève la nécessité d'identifier des facteurs prédictifs de réponse à ces nouveaux traitements
- ◆ En l'absence d'évidence, le choix de traitement spécifique ou la séquence de traitement optimal est laissé au libre choix du clinicien, en se basant sur le jugement clinique qui inclut l'expérience du médecin avec les agents disponibles, l'importance de la maladie avec le nombre et l'importance des sites métastatiques ainsi que les éventuelles comorbidités du patient pouvant avoir un impact sur la tolérance au traitement
- ◆ En phase métastatique sensible à la castration, une nouvelle stratégie de traitement doit se discuter avec le patient, selon son âge et son état général, avec l'administration précoce d'une chimiothérapie par docetaxel en plus de la déprivation androgénique primaire.
- ◆ La collaboration étroite entre l'urologue traitant et l'oncologue doit être encore plus précoce dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique

#### Take-Home Message

- ◆ Die Hormontherapien der neuen Generation wie Abirateron-Azetat oder Enzalutamid waren die ersten Moleküle, die die Jahrzehnte alten Gewohnheiten der Behandlung von CRPC ins Wanken brachten
- ◆ In Evaluation befinden sich viele weitere Behandlungen mit verschiedenen Therapiezielen, so beispielsweise den Androgenen mit dem Erscheinen neuer Hormontherapien (TAK-007 ARN-509, ODM-201 TOK-001), dem Immunsystem (Sipuleucel, Ipilimumab, PROSTVAC-V/F, Tasquinimod) oder der Tumorzelle (PARP-Inhibitoren, Cabozantinib)
- ◆ Die Frage der Behandlungssequenzen ist komplex und wirft die Notwendigkeit der Identifikation von Prädiktoren für das Ansprechen auf diese neuen Behandlungen auf
- ◆ In Ermangelung von Evidenz ist die Wahl der spezifischen Behandlung oder des optimalen Behandlungsablaufs der freien Wahl des Arztes überlassen. Diese basiert auf der klinischen Beurteilung, die die Erfahrung des Arztes mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten einschliesst, dem Schweregrad der Erkrankung einschliesslich der Anzahl und der Lokalisation der Metastasen sowie den Komorbiditäten des Patienten, die sich auf die Verträglichkeit auswirken können
- ◆ In der metastatischen Phase, die auf die Kastration anspricht, sollte entsprechend dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten eine neue Behandlungsstrategie mit einer frühzeitigen Anwendung einer Docetaxel-Chemotherapie zusätzlich zur primären Androgen-Deprivation mit dem Patienten diskutiert werden
- ◆ Die enge Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Urologen und dem Onkologen sollte bei Patienten mit metastasierendem Prostatakrebs noch früher beginnen