

Signatures génomiques dans les cancers de la prostate résistants à la castration : où en est-on ?

Nadine Houédé^{1,2} & Philippe Pourquier^{1*}

¹INSERM U1194, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier & Université de Montpellier, Montpellier, France

²Institut de Cancérologie du Gard - CHU Carémeau, Nîmes, France

*Correspondance : Dr Philippe Pourquier, E-mail : philippe.pourquier@inserm.fr;

Pr Nadine Houédé, E-mail : nadine.houede@chu-nimes.fr

Mots clés : Cancers de la prostate, Signatures génomiques, résistance à la castration

Le cancer de la prostate est une maladie dont l'évolution est étroitement liée au récepteur des androgènes (RA) et à son activité de transcription au sein des cellules tumorales. Sa prise en charge repose essentiellement sur une déprivation androgénique dont l'efficacité reste limitée dans le temps, la plupart des patients évoluant à terme vers des formes résistantes à la castration (CRPC). L'utilisation des chimiothérapies à base de taxanes (docétaxel et cabazitaxel) et l'arrivée des hormonothérapies de deuxième génération comme les antagonistes du récepteur (enzalutamide, apalutamide ou darolutamide) ou l'acétate d'abiratéron, un inhibiteur de l'enzyme CYP17A1 impliquée dans la synthèse des androgènes, ont permis une prolongation significative de la survie de ces patients [1]. Plus récemment, une radiothérapie interne vectorisée le lutetium 177 a permis d'obtenir une amélioration de la survie des patients atteints de métastases post docetaxel, traitement en cours d'enregistrement [2].

Ces avancées majeures n'ont malheureusement pas réglé le problème de l'apparition de la résistance à la castration, probablement du fait que ces formes sont particulièrement hétérogènes sur le plan génomique et transcriptomique. Grâce aux techniques de séquençage de nouvelle génération et des approches intégratives combinant des données génomiques, transcriptomiques et épigénétiques provenant d'un large panel de patients, plusieurs études ont mis en évidence la présence d'altérations récurrentes [3–8]. Il s'agit principalement de mutations et/ou d'épissages alternatifs du récepteur des androgènes, de fusions entre le gène TMPRSS2 et un des gènes de la famille des ETS, notamment ERG, ETV1 et ETV4, de pertes du gène suppresseur de tumeur PTEN, et de mutations de TP53 ou de SPOP, cette dernière étant mutuellement exclusive des autres altérations. Cette cartographie génomique a permis de proposer une classification moléculaire des cancers de la prostate, celle du *Cancer Genome Atlas* (TCGA) étant probablement la plus détaillée [5], avec l'idée de cibler spécifiquement ces altérations ou les voies dérégulées en lien avec ces altérations en vue d'un traitement personnalisé du patient. Malheureusement les essais reposant sur un séquençage de chaque tumeur avant inclusion n'ont permis de classer que 30% des patients dans ces différentes catégories [9]. De plus, si des altérations existent bien dans la majorité (90%) des tumeurs CRPC, la plupart correspondent à des cibles pour lesquelles il n'existe encore pas d'inhibiteurs spécifiques [3].

En tout état de cause, si l'on compare aux cancers du sein, l'utilisation de signatures génomiques pour orienter le choix du traitement des CRPC n'en est qu'à ses débuts. Il n'existe pas de signature transcriptomique des cancers de la prostate même si une approche calquée sur la signature PAM50 des cancers du sein a permis de classer les cancers de la prostate en deux sous-types : « basal » et « luminal » [10], le sous-type luminal répondant mieux au docétaxel mais moins bien aux sels de platine ou à l'étoposide que le sous-type basal.

Une étape cruciale vient récemment d'être franchie avec les résultats de l'étude PROfound récemment évoquée dans le Bulletin [11]. Cette étude démontre clairement l'avantage qu'ont les patients dont la tumeur présente des altérations de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue, à répondre à l'olaparib (un inhibiteur de PARP ou poly-ADP-ribose polymérase), avec une amélioration significative de la réponse radiologique mais aussi de la survie globale par rapport aux hormonothérapies de deuxième génération [12]. Cette étude concernait essentiellement les mutations des gènes BRCA1, BRCA2 et ATM et a conduit à l'autorisation de l'utilisation de l'olaparib pour les patients mutés pour l'un de ces trois gènes. Il reste maintenant à obtenir son prix dans cette indication, prévu début 2022, afin que ce traitement devienne un standard de traitement pour cette population spécifique.

D'autres pistes sont toujours en cours d'investigation et doivent faire l'objet d'essais cliniques dédiés : Elles concernent des altérations d'autres gènes de la réparation de l'ADN comme les gènes du *Mismatch Repair* impliqués dans la réparation des mésappariements de bases. Les tumeurs porteuses de ces mutations répondent davantage aux thérapies ciblant l'axe androgénique ainsi qu'aux nouvelles immunothérapies, probablement du fait qu'elles présentent une formation accrue de néo-antigènes liée à leur instabilité génétique [13]. De manière similaire, une étude a mis en évidence que la perte du gène CDK12 (une kinase impliquée dans le cycle cellulaire) associée à une charge mutationnelle élevée était corrélée à une meilleure réponse des patients aux immunothérapies de nouvelle génération [14].

Il est connu depuis longtemps qu'une proportion importante des cancers de la prostate présente une perte du gène suppresseur de tumeur PTEN qui atteint près de 40% dans les tumeurs résistantes à la castration [15–17]. Cette perte de PTEN conduit à une activation de la voie PI3K-AKT-mTOR par suppression de l'effet inhibiteur de PTEN sur AKT [18]. Des stratégies associant un inhibiteur d'AKT avec une hormonothérapie de deuxième génération chez les patients avec une perte homozygote de PTEN prend donc tout son sens [19]. Un essai de phase III (IPATential 150) associant l'ipatasertib et l'abiratérone montre d'ailleurs des résultats encourageant en termes de survie sans progression [20].

Cibler les tumeurs avec des mutations de SPOP est une autre piste intéressante dans la mesure où ces mutations sont présentes dans 8% des formes CRPC [3,7,8] et répondent plus favorablement au ciblage du RA [21,22].

Il est également bien documenté que les formes résistantes à la castration expriment des formes tronquées du récepteur des androgènes provenant d'un processus d'épissage alternatif. Le plus étudié est le variant V7 dont on s'accorde à dire qu'il est responsable de cette résistance, étant donné qu'il ne possède pas de domaine de liaison au ligand. Paradoxalement, aucun séquençage du RA n'est effectué en routine que ce soit avant la mise en place d'un traitement hormonal ou une fois la résistance à la castration avérée. Néanmoins, de nombreuses équipes se sont consacrées à l'identification de molécules capables de cibler le domaine N-terminal du récepteur aux androgènes. Le premier inhibiteur de cette classe, l'EPI-506, a été testé en essai de phase 1, qui n'a pas permis d'obtenir la dose maximale tolérée pour des

problèmes liés à la faible biodisponibilité du traitement per os et un profil de toxicité défavorable [23]. D'autres dérivés sont actuellement à l'étude.

La course aux signatures génomiques pour déterminer avec plus de précisions les différents sous-types moléculaires des cancers de la prostate se poursuit donc, avec déjà des altérations identifiées permettant d'orienter le traitement et de proposer de nouvelles alternatives. L'amélioration de ces signatures devra non seulement intégrer de nouveaux marqueurs plus spécifiques de sous-types moléculaires particuliers, mais devra aussi prendre en compte un aspect plus « pratique » de l'accès au matériel permettant de déterminer cette signature en routine clinique et de manière non invasive. A ce titre, la recherche de marqueurs au niveau de l'ADN tumoral circulant est une option intéressante. L'essai de phase 3 ProBio (NCT03903835) intégrant un profilage génomique de 750 patients CRPC réalisé sur de l'ADN tumoral circulant pour sélectionner le traitement ayant le plus de chance de prolonger la survie en est un bon exemple. Un autre enjeu de taille est celui de l'identification de nouvelles molécules capables de cibler, de manière spécifique, des altérations récurrentes responsables de la prolifération des formes résistantes à la castration des cancers de la prostate.

Références

1. Rozet, F.; Hennequin, C.; Beuzeboc, P.; Mathieu, R.; Mongiat-Artus, P.; Beauval, J.-B.; Cormier, L.; Fromont-Hankard, G.; Ploussard, G.; Renard-Penna, R.; et al. [French CCAFU guidelines on prostate cancer: hormone-sensitive metastatic prostate cancer-update 2020]. *Prog Urol* **2020**, *30*, 430–438
2. Sartor, O.; de Bono, J.; Chi, K.N.; Fizazi, K.; Herrmann, K.; Rahbar, K.; Tagawa, S.T.; Nordquist, L.T.; Vaishampayan, N.; El-Haddad, G.; et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* **2021**, *385*, 1091–1103
3. Robinson, D.; Van Allen, E.M.; Wu, Y.-M.; Schultz, N.; Lonigro, R.J.; Mosquera, J.-M.; Montgomery, B.; Taplin, M.-E.; Pritchard, C.C.; Attard, G.; et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell* **2015**, *161*, 1215–1228
4. Abida, W.; Cyrta, J.; Heller, G.; Prandi, D.; Armenia, J.; Coleman, I.; Cieslik, M.; Benelli, M.; Robinson, D.; Van Allen, E.M.; et al. Genomic Correlates of Clinical Outcome in Advanced Prostate Cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2019**, *116*, 11428–11436
5. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes. *Nature* **2020**, *578*, 82–93
6. Grasso, C.S.; Wu, Y.-M.; Robinson, D.R.; Cao, X.; Dhanasekaran, S.M.; Khan, A.P.; Quist, M.J.; Jing, X.; Lonigro, R.J.; Brenner, J.C.; et al. The Mutational Landscape of Lethal Castration-Resistant Prostate Cancer. *Nature* **2012**, *487*, 239–243
7. Spans, L.; Clinckemalie, L.; Helsen, C.; Vanderschueren, D.; Boonen, S.; Lerut, E.; Joniau, S.; Claessens, F. The Genomic Landscape of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* **2013**, *14*, 10822–10851
8. Barbieri, C.E.; Baca, S.C.; Lawrence, M.S.; Demichelis, F.; Blattner, M.; Theurillat, J.-P.; White, T.A.; Stojanov, P.; Van Allen, E.; Stransky, N.; et al. Exome Sequencing Identifies Recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 Mutations in Prostate Cancer. *Nat Genet* **2012**, *44*, 685–689
9. Carm, K.T.; Hoff, A.M.; Bakken, A.C.; Axcrone, U.; Axcrone, K.; Lothe, R.A.; Skotheim, R.I.; Løvf, M. Interfocal Heterogeneity Challenges the Clinical Usefulness of Molecular Classification of Primary Prostate Cancer. *Sci Rep* **2019**, *9*, 13579
10. Mian, O.Y.; Tendulkar, R.D.; Abazeed, M.E. The Evolving Role of Molecular Profiling in Prostate Cancer: Basal and Luminal Subtyping Transcends Tissue of Origin. *Transl Cancer Res* **2017**, *6*, S1441–S1445
11. Houédé, N. [The PROfound study or the arrival of personalised medicine in the treatment of prostate cancer]. *Bull Cancer* **2021**, *108*, 448

12. de Bono, J.; Mateo, J.; Fizazi, K.; Saad, F.; Shore, N.; Sandhu, S.; Chi, K.N.; Sartor, O.; Agarwal, N.; Olmos, D.; et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* **2020**, *382*, 2091–2102
13. Le, D.T.; Uram, J.N.; Wang, H.; Bartlett, B.R.; Kemberling, H.; Eyring, A.D.; Skora, A.D.; Luber, B.S.; Azad, N.S.; Laheru, D.; et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* **2015**, *372*, 2509–2520
14. Antonarakis, E.S.; Isaacsson Velho, P.; Fu, W.; Wang, H.; Agarwal, N.; Sacristan Santos, V.; Maughan, B.L.; Pili, R.; Adra, N.; Sternberg, C.N.; et al. CDK12-Altered Prostate Cancer: Clinical Features and Therapeutic Outcomes to Standard Systemic Therapies, Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors, and PD-1 Inhibitors. *JCO Precis Oncol* **2020**, *4*, 370–381
15. Yoshimoto, M.; Cunha, I.W.; Coudry, R.A.; Fonseca, F.P.; Torres, C.H.; Soares, F.A.; Squire, J.A. FISH Analysis of 107 Prostate Cancers Shows That PTEN Genomic Deletion Is Associated with Poor Clinical Outcome. *Br J Cancer* **2007**, *97*, 678–685
16. Lotan, T.L.; Gurel, B.; Sutcliffe, S.; Esopi, D.; Liu, W.; Xu, J.; Hicks, J.L.; Park, B.H.; Humphreys, E.; Partin, A.W.; et al. PTEN Protein Loss by Immunostaining: Analytic Validation and Prognostic Indicator for a High Risk Surgical Cohort of Prostate Cancer Patients. *Clin Cancer Res* **2011**, *17*, 6563–6573
17. Chaux, A.; Peskoe, S.B.; Gonzalez-Roibon, N.; Schultz, L.; Albadine, R.; Hicks, J.; De Marzo, A.M.; Platz, E.A.; Netto, G.J. Loss of PTEN Expression Is Associated with Increased Risk of Recurrence after Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer. *Mod Pathol* **2012**, *25*, 1543–1549
18. Lin, J.; Sampath, D.; Nannini, M.A.; Lee, B.B.; Degtyarev, M.; Oeh, J.; Savage, H.; Guan, Z.; Hong, R.; Kassees, R.; et al. Targeting Activated Akt with GDC-0068, a Novel Selective Akt Inhibitor That Is Efficacious in Multiple Tumor Models. *Clin Cancer Res* **2013**, *19*, 1760–1772
19. Carver, B.S.; Chapinski, C.; Wongvipat, J.; Hieronymus, H.; Chen, Y.; Chandralapaty, S.; Arora, V.K.; Le, C.; Koutcher, J.; Scher, H.; et al. Reciprocal Feedback Regulation of PI3K and Androgen Receptor Signaling in PTEN-Deficient Prostate Cancer. *Cancer Cell* **2011**, *19*, 575–586
20. Sweeney, C.; Bracarda, S.; Sternberg, C.N.; Chi, K.N.; Olmos, D.; Sandhu, S.; Massard, C.; Matsubara, N.; Alekseev, B.; Parnis, F.; 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*, 131–142
21. Shi, Q.; Zhu, Y.; Ma, J.; Chang, K.; Ding, D.; Bai, Y.; Gao, K.; Zhang, P.; Mo, R.; Feng, K.; et al. Prostate Cancer-Associated SPOP Mutations Enhance Cancer Cell Survival and Docetaxel Resistance by Upregulating Caprin1-Dependent Stress Granule Assembly. *Mol Cancer* **2019**, *18*, 170
22. Boysen, G.; Rodrigues, D.N.; Rescigno, P.; Seed, G.; Dolling, D.; Riisnaes, R.; Crespo, M.; Zafeiriou, Z.; Sumanasuriya, S.; Bianchini, D.; et al. SPOP-Mutated/CHD1-Deleted Lethal Prostate Cancer and Abiraterone Sensitivity. *Clin Cancer Res* **2018**, *24*, 5585–5593
23. Maurice-Dror, C.; Le Moigne, R.; Vaishampayan, U.; Montgomery, R.B.; Gordon, M.S.; Hong, N.H.; DiMascio, L.; Perabo, F.; Chi, K.N. A Phase 1 Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of the Androgen Receptor n-Terminal Domain Inhibitor Epi-506 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Invest New Drugs* **2021**, doi:10.1007/s10637-021-01202-6.