

## RETROSPECTIVES ET PERSPECTIVES EN ONCO UROLOGIE LA PROSTATE

06 décembre 2023

---

**Niort**

---

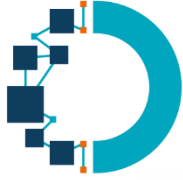
**Simon BERNARDEAU - CHU de Poitiers**

## RETROSPECTIVES ET PERSPECTIVES EN ONCO UROLOGIE



## Liens d'intérêts

- IPSEN
- JANSSEN
- BAYER
- INTUITIVE SURGICAL



# ETUDE PROTECT



The **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** of **MEDICINE**

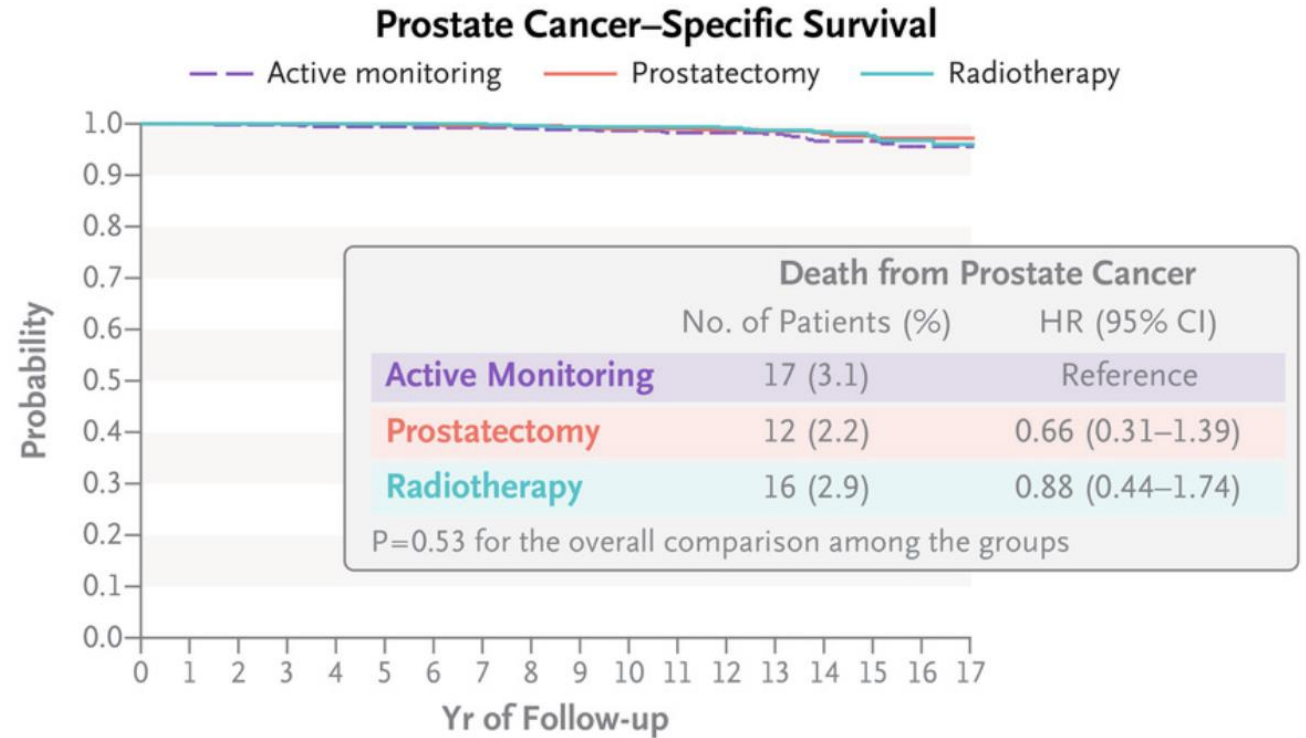
ESTABLISHED IN 1812      APRIL 27, 2023      VOL. 388 NO. 17

## Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer

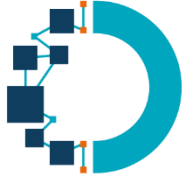
F.C. Hamdy, J.L. Donovan, J.A. Lane, C. Metcalfe, M. Davis, E.L. Turner, R.M. Martin, G.J. Young, E.I. Walsh, R.J. Bryant, P. Bollina, A. Doble, A. Doherty, D. Gillatt, V. Gnanapragasam, O. Hughes, R. Kockelbergh, H. Kynaston, A. Paul, E. Paez, P. Powell, D.J. Rosario, E. Rowe, M. Mason, J.W.F. Catto, T.J. Peters, J. Oxley, N.J. Williams, J. Staffurth, and D.E. Neal, for the ProtecT Study Group\*

## ProtecT

Radical treatment resulted in a lower risk of disease progression than active monitoring but did not lower prostate cancer mortality.



# DETECTION du CANCER



# ETUDE PERFECT

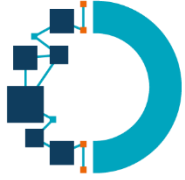
## RÉSULTATS DE L'ESSAI CCAFU-PR1

— PERFECT

### TRANS~~P~~ERINEAL FUSION OR TRANS~~R~~ECTAL MRI-TARGETED BIOPSY FOR PROSTATE CANCER DIAGNOSIS

25.11.23

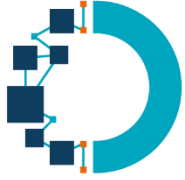
Guillaume Ploussard, Eric Barret, Gaëlle Fiard, Louis Lenfant, Bernard Malavaud, Gianluca Giannarini, Christophe Almeras, Richard Aziza, Raphaële Renard-Penna, Jean-Luc Descotes, François Rozet, Jean-Baptiste Beauval, Ambroise Salin, Morgan Rouprêt



# ETUDE PERFECT

## RATIONNEL

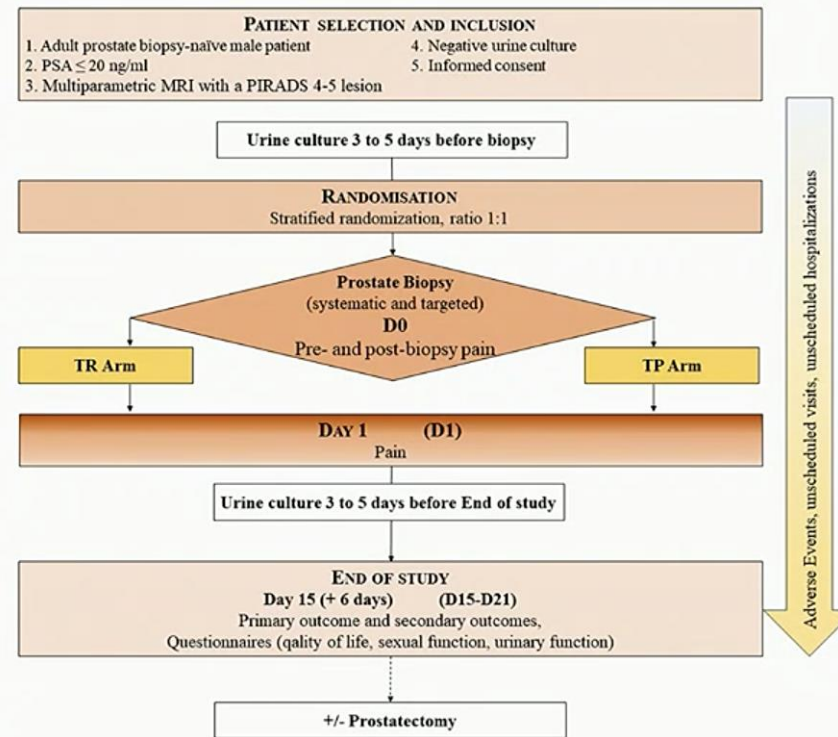
- Changement récent des recommandations → voie TP
  - Moins de risques d'infection urinaire sévère (mais plus de RAU)
  - Pas d'antibioprophylaxie systématique
  - Quinolones bannies par l'EMA
- Meilleure détection des lésions antérieures, voire apicales
  
- Aucune étude de phase III à l'ère des biopsies ciblées
- Etudes rétrospectives biaisées (re-biopsies, prévalence différente...)
- Résultats contradictoires

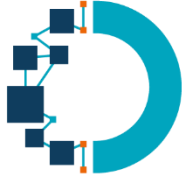


# ETUDE PERFECT

## ESSAI PERFECT

- Essai contrôlé  
Randomisant TP versus TR, 1:1
- 270 patients (avec taux de 10% prévu de perte de suivi)
- 5 centres français
- Logiciel de fusion image (89% système Koelis)
- 100% premières biopsies
- Financement Ramsay Santé





# ETUDE PERFECT

## CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL: ISUP>1 BIOPSIES CIBLÉES

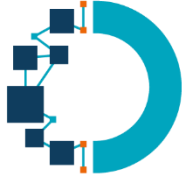
- Analyse Par Patient (n=250)

	TP	TR		
Patients with clinically significant ISUP ≥2 cancer in targeted biopsies - no. (%)				
Per Protocol	59 (48.4)	70 (54.7)	-6.30	0.5833
Anterior lesion	12/27 (44.4)	9/30 (30.0)	-	0.259
Posterior lesion	47/95 (49.5)	61/98 (62.2)	-	0.074

- Analyse Par Lésion (n=294)

	TP	TR		
Apex only	21/42 (50.0)	25/51 (49.0)	-	0.925
Anterior only	13/32 (40.6)	9/34 (26.5)	-	0.2228
Posterior only	39/88 (44.3)	59/100 (59.0)	-	0.0443
Anterior and posterior	11/14 (78.6)	8/12 (66.7)	-	0.6652

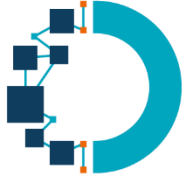




# ETUDE PERFECT

## CRITÈRES SECONDAIRES

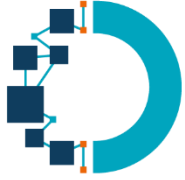
	TP	TR	
<b>Targeted Biopsies</b>			
Any grade (ISUP 1-5) Cancer	87/122 (71.3)	82/128 (64.1)	0.2209
ISUP $\geq 3$ cancer - no. (%)	32/122 (26.2)	30/128 (23.4)	0.6094
ISUP 1 cancer - no. (%)	28/122 (23.0)	12/128 (9.4)	0.0034
Percentage of maximum tumor invasion on targeted biopsies	35.4 $\pm$ 32.6	34.7 $\pm$ 39.8	0.5073
Mean percentage of tumor invasion on targeted biopsies	24.69 $\pm$ 26.49	23.21 $\pm$ 26.21	0.5511
Maximum cancer core length (cumulated) on targeted biopsies	8.0 $\pm$ 10.8	8.8 $\pm$ 12.0	0.8784
Percentage of positive core for cancer on targeted biopsies	50.30 $\pm$ 40.16	49.85 $\pm$ 44.10	0.9623



# ETUDE PERFECT

## TOLÉRANCE

- EVA équivalente
- Scores de QOL, IIEF, IPSS équivalents
  
- 99 patients avec grade 2-3 = **39%**
- **35.7%** bras TP versus **40.5%** bras TR (p=NS)
- Hématurie (14% TP, 19% TR) > Hémospémie (12% TP, 17% TR)
- Durée sang urines (6.2 jours) et selles (2.3 jours) identique TR/TP
- **Grade 3:**
  - Rétention urinaire: 4 TR, 2. TP
  - Sepsis avec fièvre: 1 TR
- 7 visites non prévues TR, 1 TP / 2 hospitalisations dans chaque bras

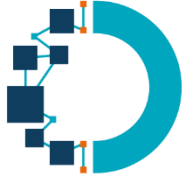


# ETUDE PERFECT

## CONCLUSION

- PERFECT ne permet pas de démontrer la non-infériorité de la voie TP pour la détection ISUP>1 par biopsies ciblées en fusion d'images (48% versus 54%)
- Taux de détection globale du cancer équivalent:
  - Sur biopsies ciblées (71% TP, 64% TR)
  - Sur biopsies systématisées (60% TP, 66% TR)
- Taux de détection ISUP 1 supérieure en TP
- Explications:
  - Ciblage moins précis et meilleur grading en TR ?
  - Rôle de l'anesthésie locale/générale ?
  - Plus de lésions secondaires et PIRADS 5 dans bras TR ?
  - Plan statistique trop ambitieux sur % détection attendu ?

# **CANCER LOCALISE à HAUT RISQUE**



# Le cancer de prostate localisé à haut risque

original reports

## Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial

Linda G. W. Kerkmeijer, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Veerle H. Groen, MD<sup>1</sup>; Floris J. Pos, MD, PhD<sup>2</sup>; Karin Haustermans, MD, PhD<sup>1</sup>; Evelyn M. Monnikhof, PhD<sup>3</sup>; Robert Jan Smeenk, MD, PhD<sup>2</sup>; Martina Kunze-Busch, PhD<sup>2</sup>; Johannes C. J. de Boer, PhD<sup>1</sup>; Jochem van der Voort van Ziji, MD, PhD<sup>2</sup>; Marco van Vulpen, MD, PhD<sup>2</sup>; Cédric Draulans, MD, PhD<sup>2</sup>; Laura van den Bergh, MD, PhD<sup>2</sup>; Sofie Isebaert, PhD<sup>2</sup>; and Uulke A. van der Heide, PhD<sup>1</sup>



N=571  
84% haut risque  
ADT: 92%  
**77 Gy versus 77 Gy + Boost IRM 95 Gy**

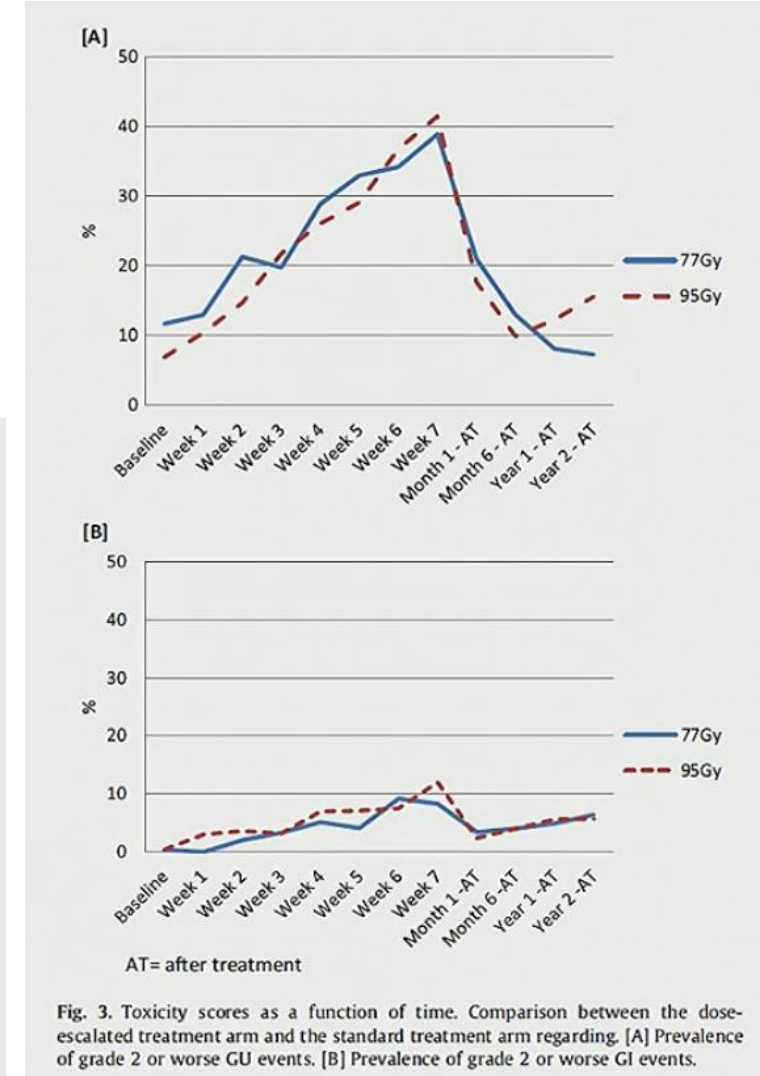
Kerkmeijer et al

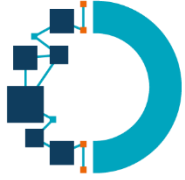
TABLE 3. Difference in Cumulative Incidence of Late<sup>a</sup> Grade  $\geq 2$  and Grade  $\geq 3$  GU and GI toxicity

	GU Toxicity				GI Toxicity			
	77 Gy	95 Gy	Difference in % (95% CI)	P	77 Gy	95 Gy	Difference in % (95% CI)	P
Grade $\geq 2$	23.0	27.8	4.8 (-2.3 to 12.0)	.19	12.2	12.7	0.5 (-5.0 to 5.9)	.86
Grade $\geq 3$	3.5	5.6	2.1 (-1.3 to 5.6)	.22	1.4	1.4	0 (-1.9 to 2.0)	.99

Abbreviation: GU, genitourinary.

<sup>a</sup>Late toxicity defined as toxicity from 3 months to 5 years after start of treatment.

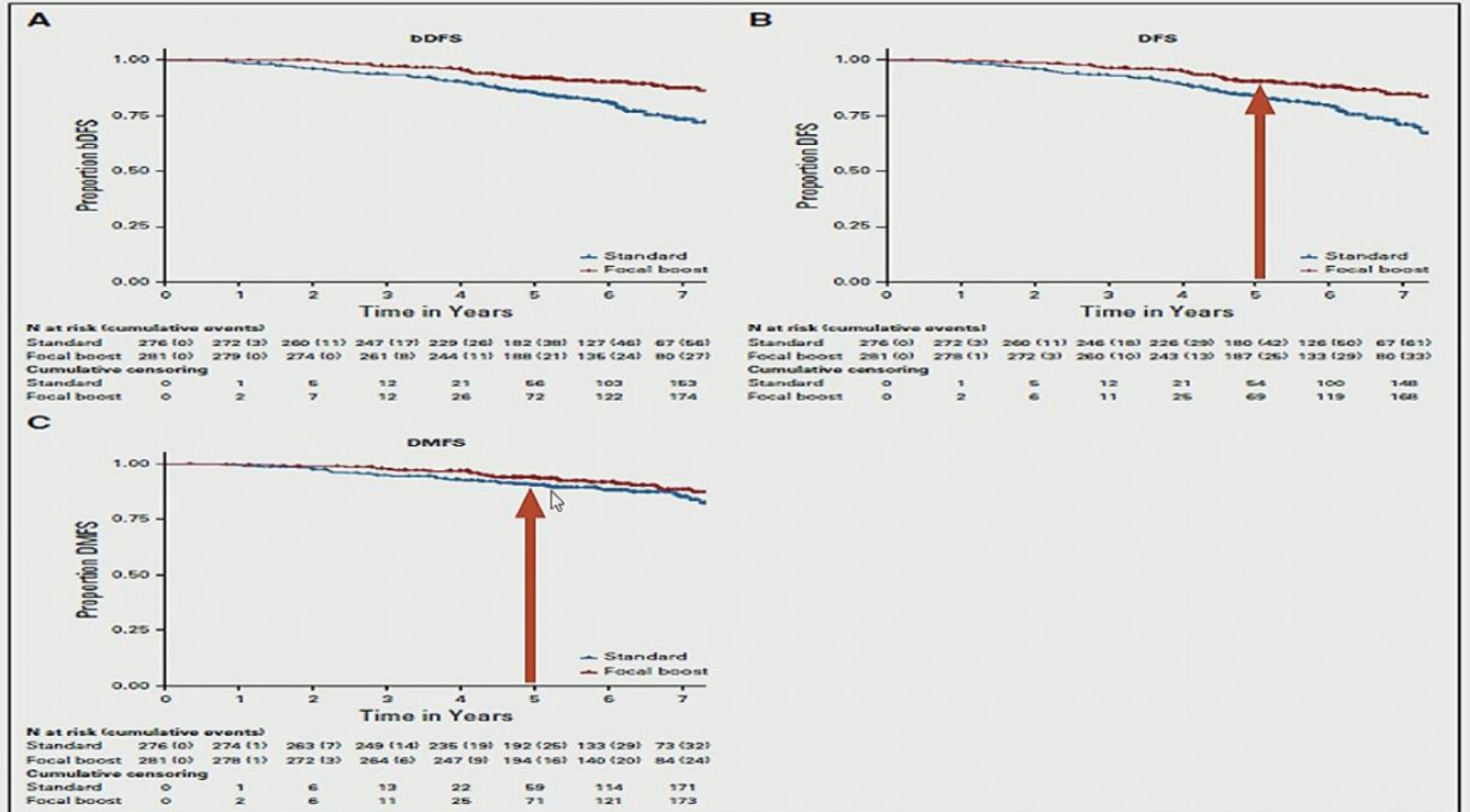




# Le cancer de prostate localisé à haut risque

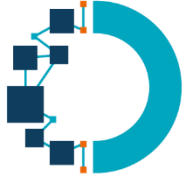
## Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial

Linda G. W. Kerkmeijer, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Veerle H. Groen, MD<sup>1</sup>; Floris J. Pos, MD, PhD<sup>1</sup>; Karin Haustemans, MD, PhD<sup>1</sup>; Evelyn M. Monnikhof, PhD<sup>3</sup>; Robert Jan Smeenk, MD, PhD<sup>2</sup>; Martina Kunze-Busch, PhD<sup>3</sup>; Johannes C. J. de Boer, PhD<sup>1</sup>; Jochem van der Voort van Zijp, MD, PhD<sup>1</sup>; Marco van Vulpen, MD, PhD<sup>4</sup>; Cédric Draulans, MD, PhD<sup>5</sup>; Laura van den Bergh, MD, PhD<sup>1</sup>; Sofie Isebaert, PhD<sup>6</sup>; and Uulke A. van der Heide, PhD<sup>7</sup>



**FIG 2.** Kaplan-Meier curves up to 7 years for (A) biochemical disease-free survival (bDFS) ( $P < .001$ ), (B) disease-free survival (DFS) ( $P < .001$ ), and (C) distant metastases-free survival (DMFS) ( $P = .26$ ) comparing the standard treatment of 77 Gy in 35 fractions to the whole prostate with an additional focal boost to the macroscopic visible tumor up to 95 Gy.





# Le cancer de prostate localisé à haut risque

Platinum Priority – Prostate Cancer  
 Editorial by XXX on pp. x–y of this issue

## Patterns of Failure Following External Beam Radiotherapy With or Without an Additional Focal Boost in the Randomized Controlled FLAME Trial for Localized Prostate Cancer

Veerle H. Groen<sup>a</sup>, Karin Haustermans<sup>b</sup>, Floris J. Pos<sup>c</sup>, Cédric Draulans<sup>b</sup>, Sofie Isebaert<sup>b</sup>, Evelyn M. Monnikhof<sup>c</sup>, Robert J. Smeenk<sup>d</sup>, Martina Kunze-Busch<sup>d</sup>, Johannes C.J. de Boer<sup>a</sup>, Jochem van der Voort van Zijp<sup>a</sup>, Linda G.W. Kerkmeijer<sup>a,d</sup>, Uulke A. van der Heide<sup>c,\*</sup>

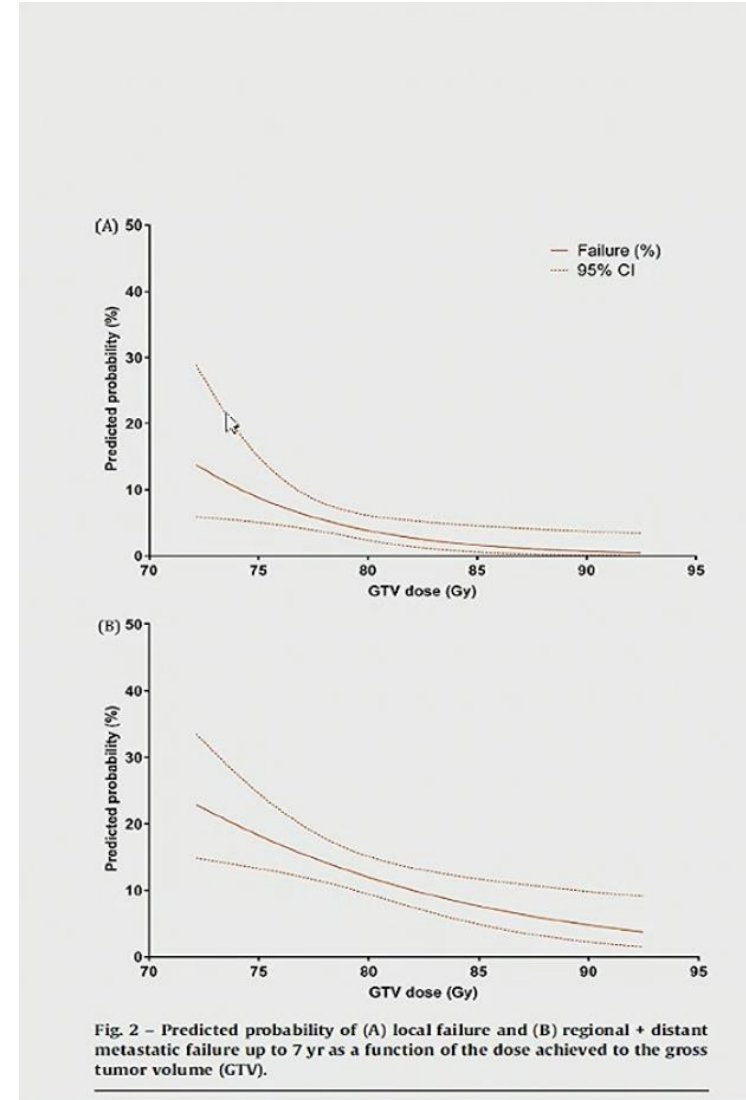
Table 2 – Cox per-protocol regression analysis for local failure and regional + distant metastatic failure

	Adjusted HR (95% CI) <sup>a</sup>	p value
Local failure	0.33 (0.14–0.80)	0.01
Regional + distant metastatic failure	0.56 (0.34–0.91)	0.02

CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

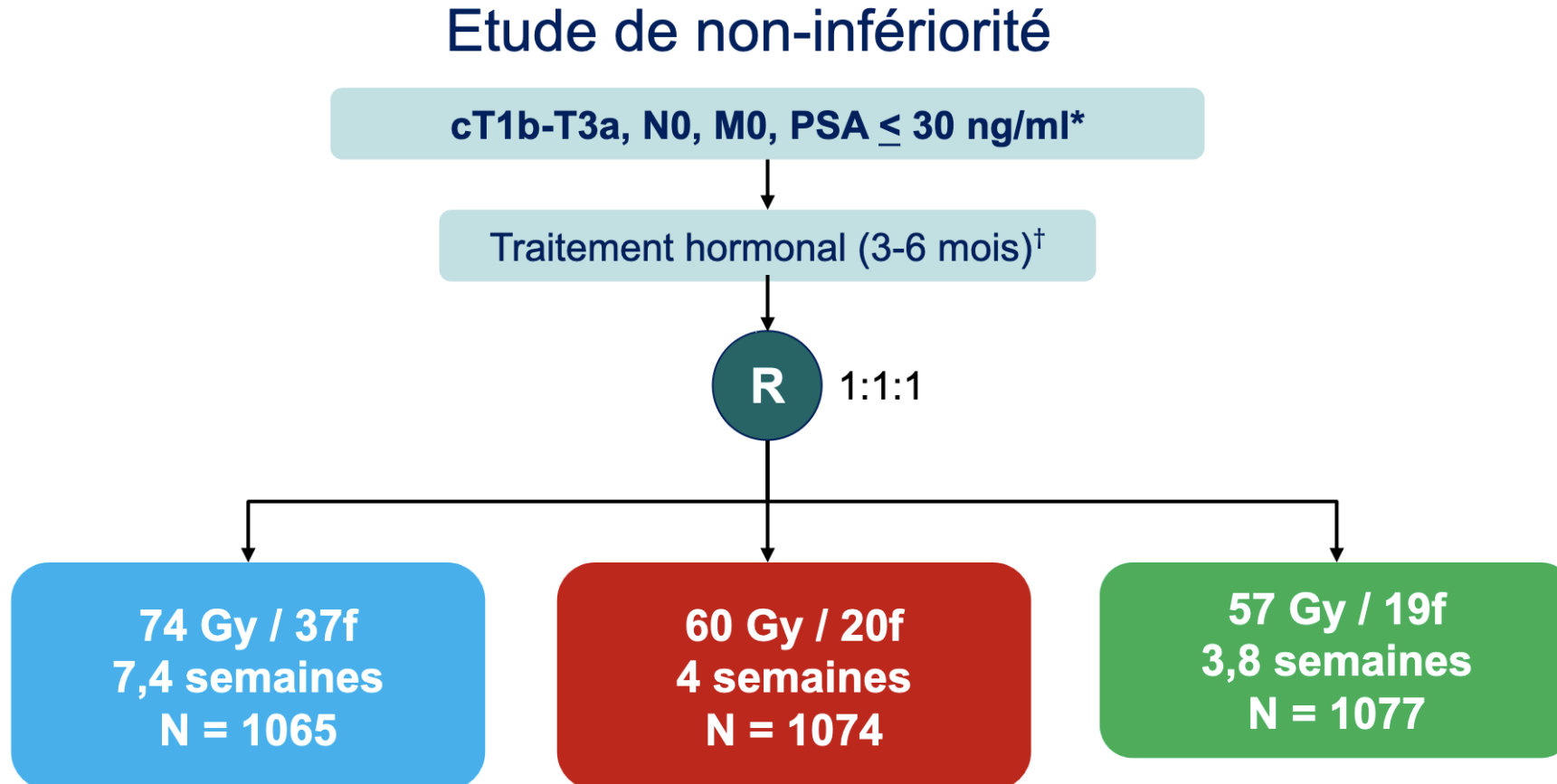
<sup>a</sup> Adjusted for center, age (in years), hormonal treatment duration (in months), timing of hormonal treatment (neoadjuvant vs adjuvant), T stage, initial prostate-specific antigen (in ng/ml), and Gleason score.

- Le Boost réduire de 77% le risque de LF
- Traduction en contrôle métastatique
- **Relation DOSE/CONTROLE**





# CHHiP: RT hypofractionnée: résultats à 10 ans



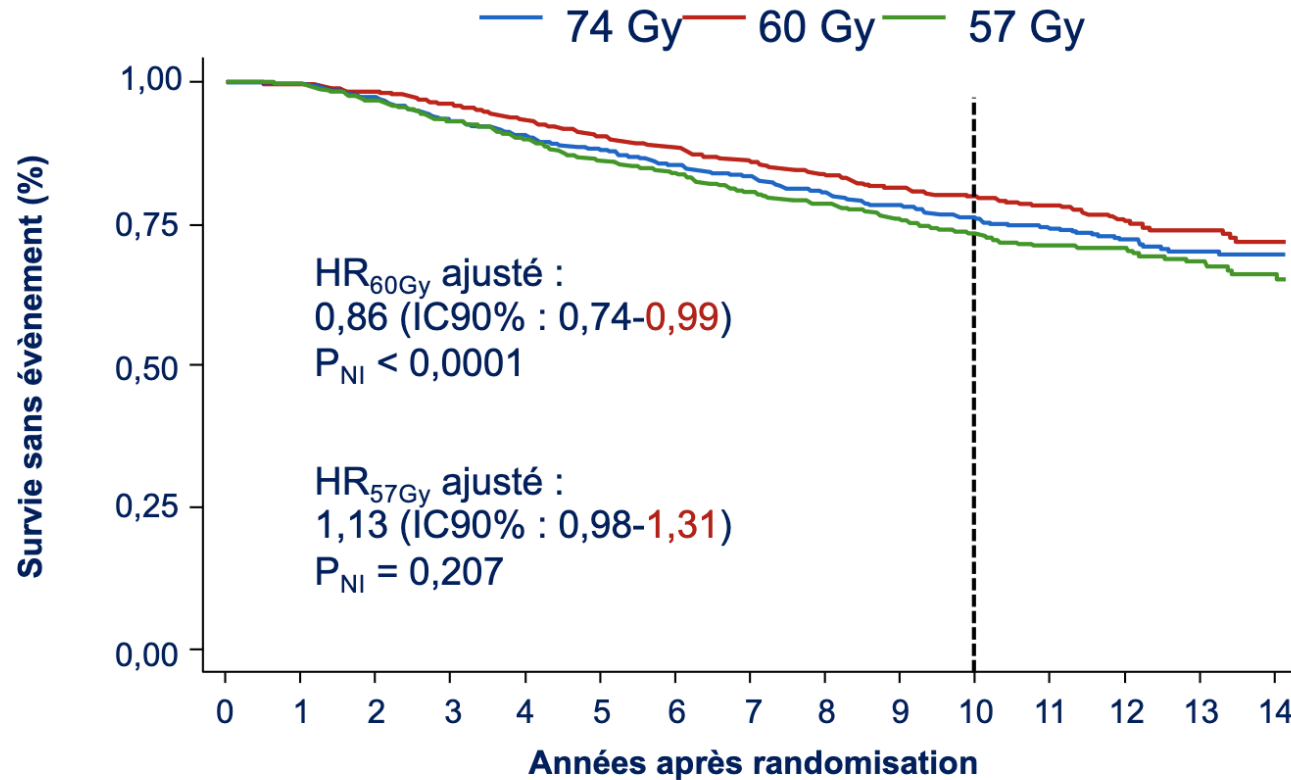
Etude de non infériorité avec un HR de 1,21 pour chaque modalité de RT hypofractionnée vs 74Gy/37f

ASCO GU 2023 - D'après O'Sullivan JM et al; abst 304





# CHHiP: RT hypofractionnée: résultats à 10 ans



74Gy	1065	1039	997	944	900	844	787	740	680	623	550	431	266	150	86
60Gy	1074	1047	1019	986	933	882	847	801	751	687	610	455	282	151	91
57Gy	1077	1051	1012	961	908	845	811	743	702	637	556	407	259	144	83

## Lancet Oncology 2016\*

- Suivi médian : 5,2 ans
- 417 evts

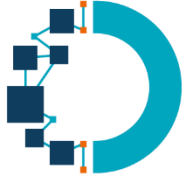
## Janvier 2023

- Suivi médian de 12,1 ans
- 772 evts

## Taux de survie sans évènement à 10 ans

- 74 Gy : 76,0% (IC95% : 73,1-78,6)
- 60 Gy : 79,8% (IC95% : 77,1-82,3)
- 57 Gy : 73,1% (IC95% : 70,2-75,9)

\* Dearnaley D, et al (2016). Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncology. 17(8):1047-60.



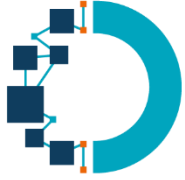
# CHHiP: RT hypofractionnée: résultats à 10 ans

## Interventions urinaires tardives (6-10 ans après RT)

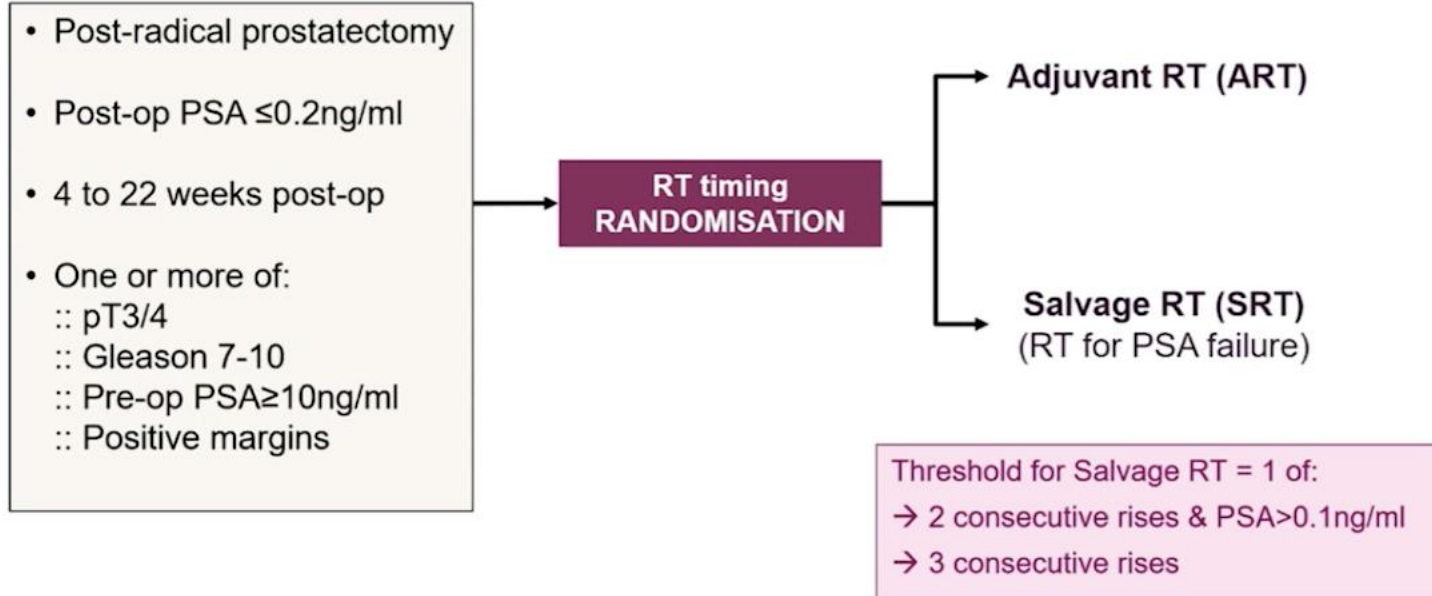
	RTUP n (%)	Urétro- tomie n (%)	Dilatation urétrale n (%)	Cathéter long terme (%)	Obstruction urétérale n (%)
<b>Oui – Récidive</b>	5 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)	5 (< 1)	36 (2)
<b>Oui – Toxicité</b>	15 (1)	8 (< 1)	27 (1)	24 (1)	
<b>Non</b>	2133 (99)	2140 (99)	2122 (99)	2125 (99)	2194 (98)

## Interventions digestives (6 à 10 ans après RT)

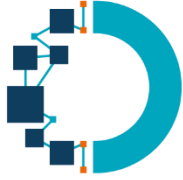
	N = 2090 n (%)
Recours à endoscopies colorectales	201 (10,6)
Sténoses intestinales	7 (< 1)
Recours à stéroïdes	3 (< 1)
Sucralfate	3 (< 1)
Formaline	0
Laser coagulation	2 (< 1)
Dérivation rectale	4 (< 1)
Fractures	56 (2)



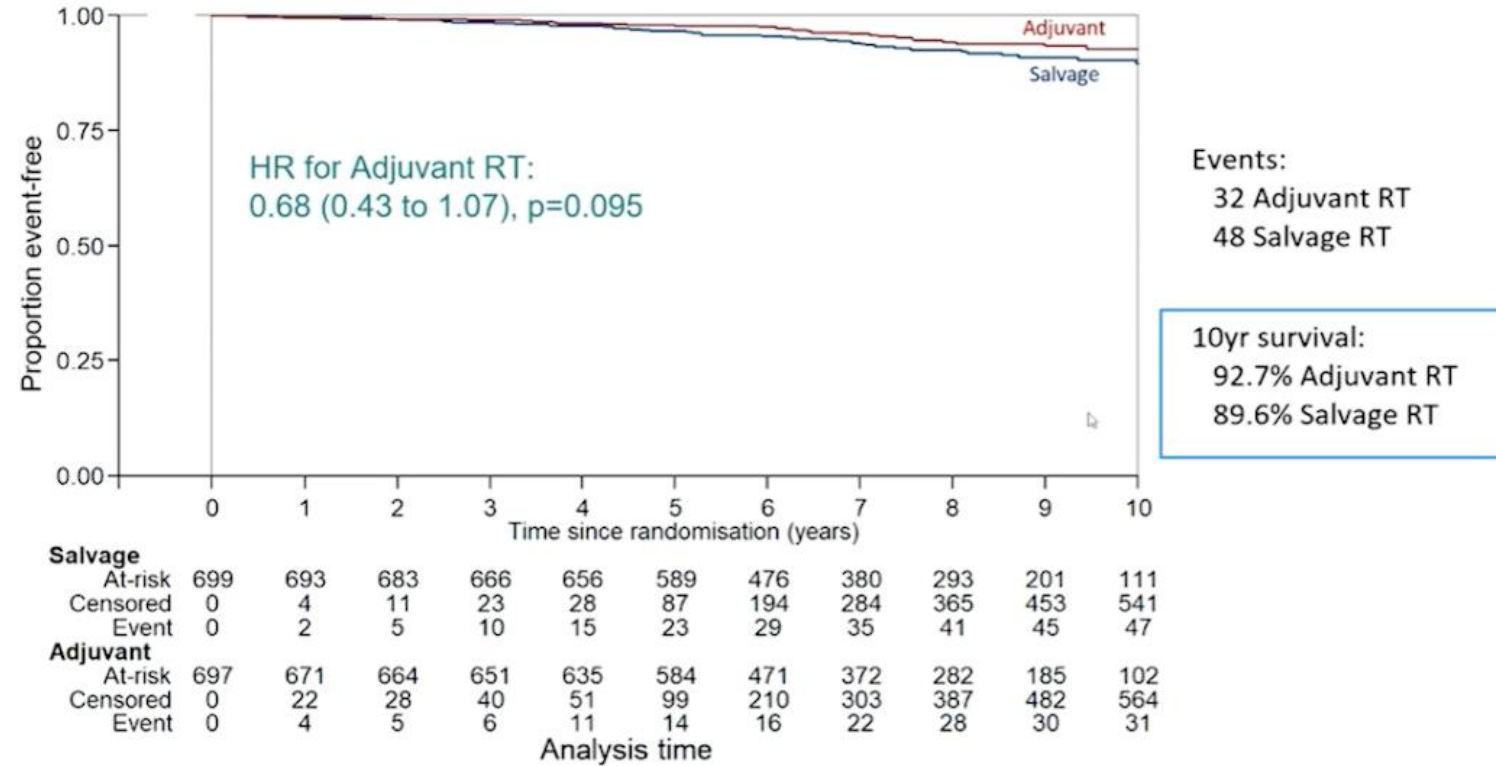
## RADICALS RT : Design de l'étude



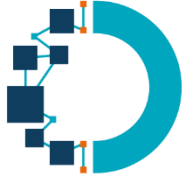
Noel Clarke, Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): Final results of RADICALS RT randomised controlled trial. #17640



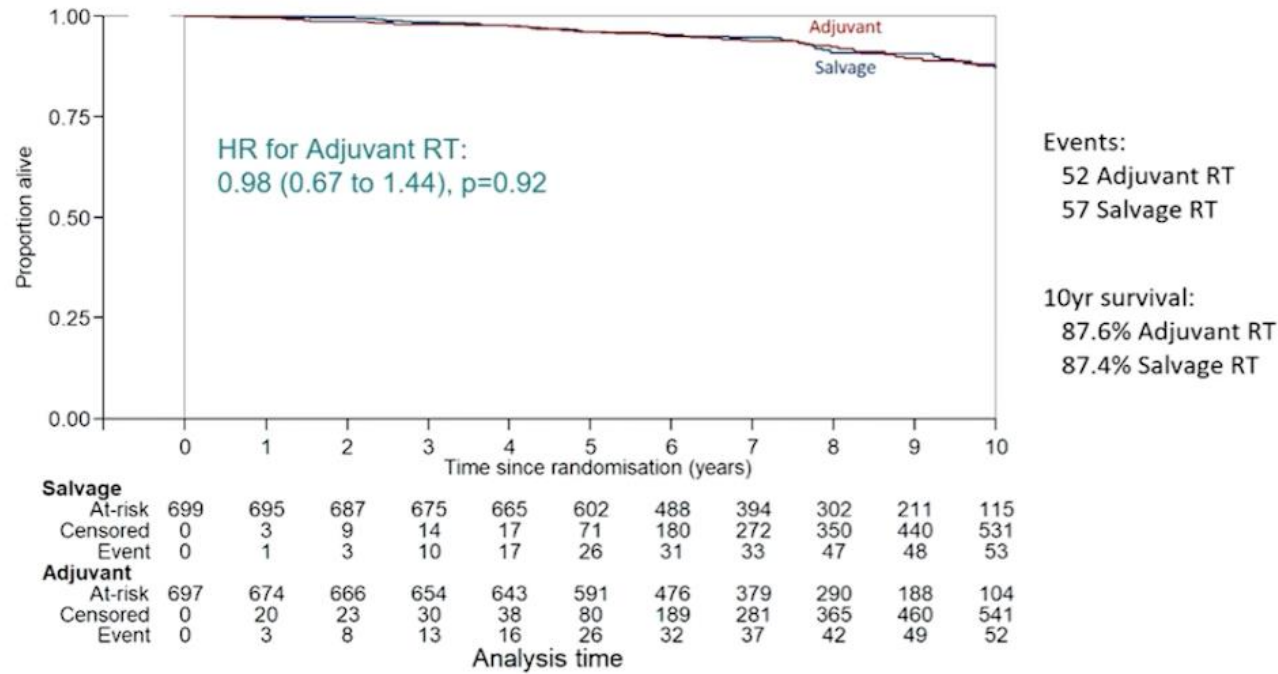
## RADICALS RT : Survie sans métastases à distance



Noel Clarke, Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): Final results of RADICALS RT randomised controlled trial. #17640



## RADICALS RT : Survie globale



Noel Clarke, Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): Final results of RADICALS RT randomised controlled trial. #17640



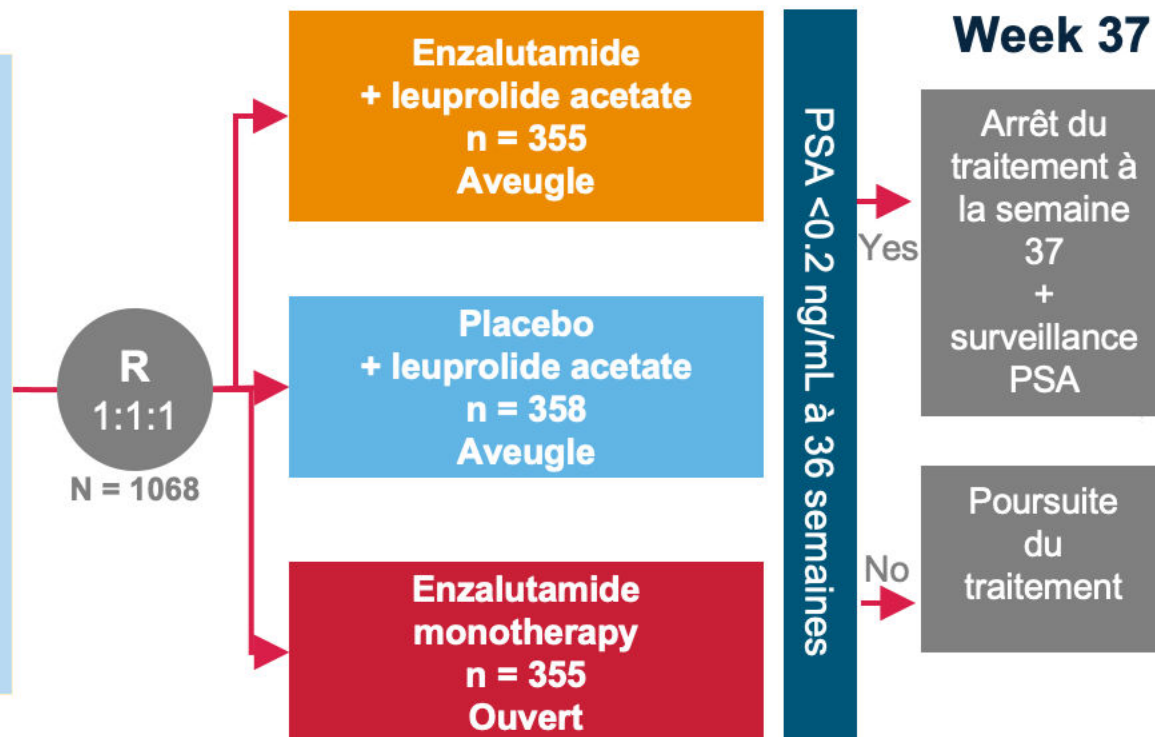
# EMBARC : Qualité de vie des patients avec un cancer de la prostate non métastatique en récurrence biologique à haut risque sous ADT vs ADT + ENZA vs ENZA

## Critères d'inclusion :

- PSA  $\geq 1$  ng/mL après PR et au moins à  $\geq 2$  ng/mL au dessus du nadir si RT
- Temps doublement PSA  $\leq 9$  mois
- M0 (scanner + scinti os)
- Testostérone  $\geq 150$  ng/dL
- Hormonothérapie  $\geq 9$  mois avant randomisation

## Facteurs de stratification:

- Taux de PSA ( $\leq 10$  ng/mL vs.  $> 10$  ng/mL)
- Temps doublement PSA ( $\leq 3$  vs  $> 3$  mois)
- ADT préalable (oui vs non)



**Critère jugement principal:**  
MFS (enza + ADT vs ADT)

## Critères de jugement secondaires:

- MFS (enza vs ADT)
- Délai jusqu'à progression PSA
- Délai jusqu'au changement traitement

## Autres critères de jugement:

- OS
- Tolérance





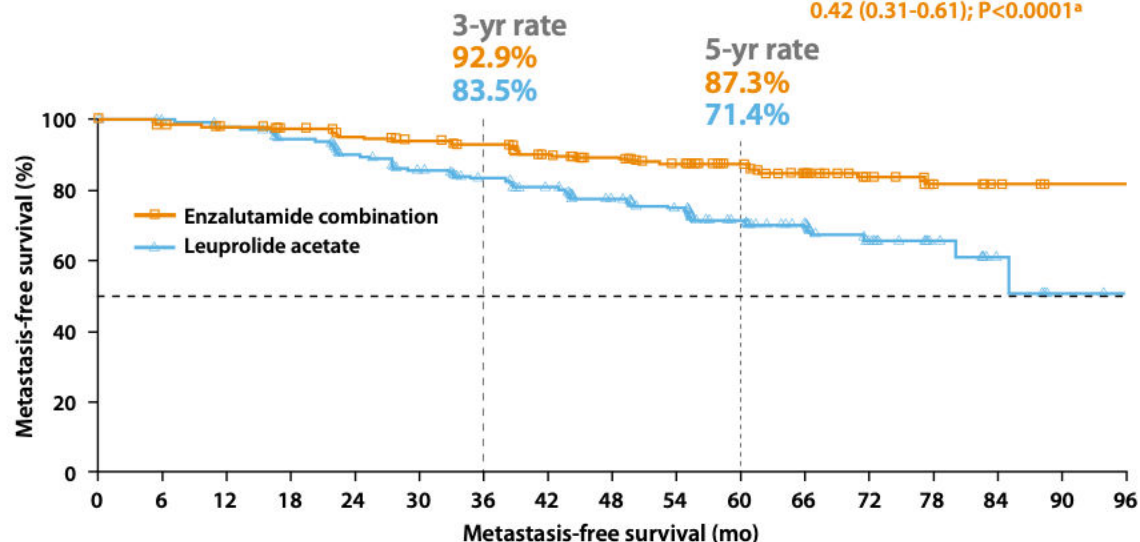
# EMBARC : Qualité de vie des patients avec un cancer de la prostate non métastatique en récurrence biologique à haut risque sous ADT vs ADT + ENZA vs ENZA

## MFS (Enza + ADT vs ADT)

Critère jugement principal

	Enzalutamide combination (n = 355)	Leuprolide acetate (n = 358)
Median follow-up, mo	60.7	60.6
Events, n (%)	45 (13)	92 (26)
Per BICR, median MFS (95% CI), mo	NR (NR)	NR (85.1-NR)

HR (95% CI):  
**0.42 (0.31-0.61); P<0.0001<sup>a</sup>**



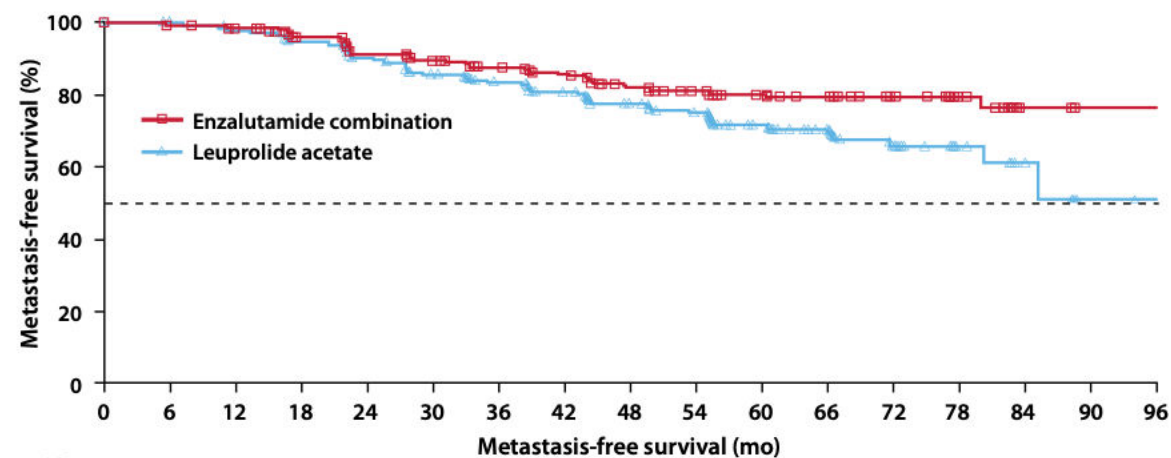
Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Enzalutamide combination	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Leuprolide acetate	358	335	321	303	280	359	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

## MFS (Enza vs ADT)

Critère jugement secondaire

	Enzalutamide monotherapy (n = 355)	Leuprolide acetate (n = 358)
Median follow-up, mo	60.7	60.6
Events, n (%)	63 (18)	92 (26)
Per BICR, median MFS (95% CI), mo	NR (NR)	NR (85.1-NR)

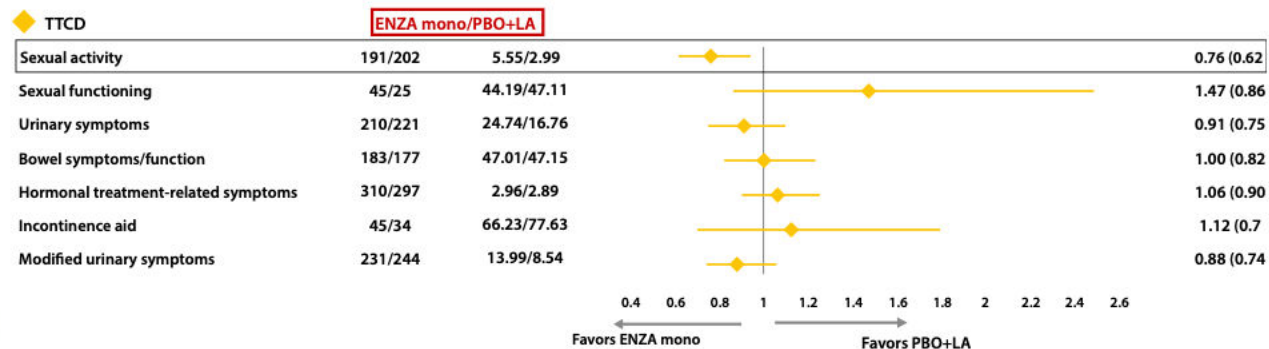
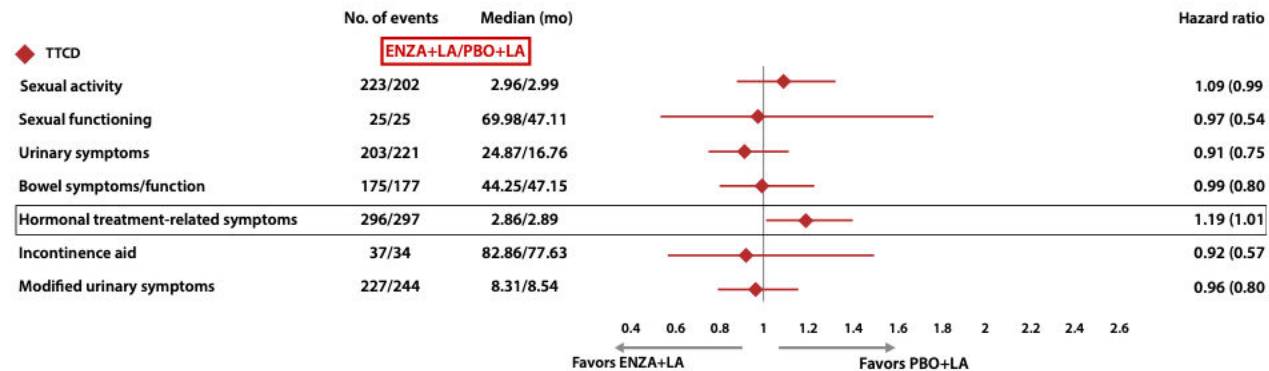
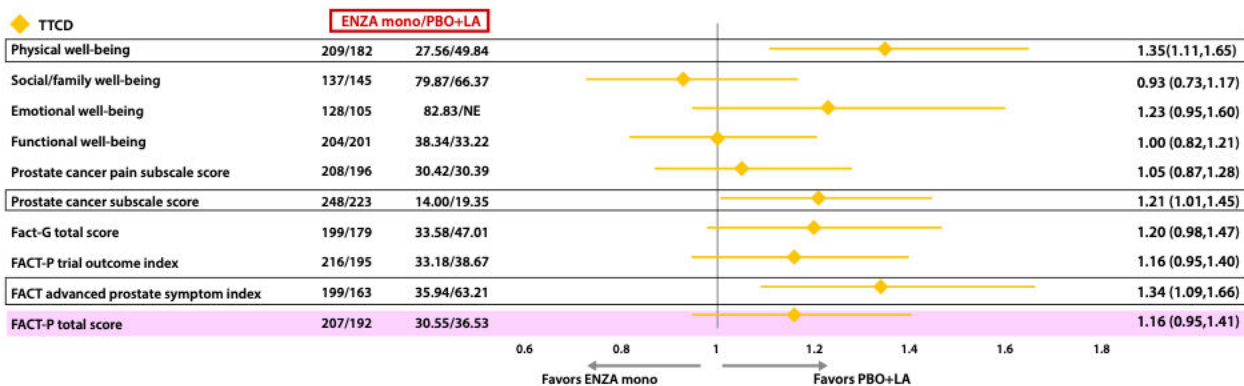
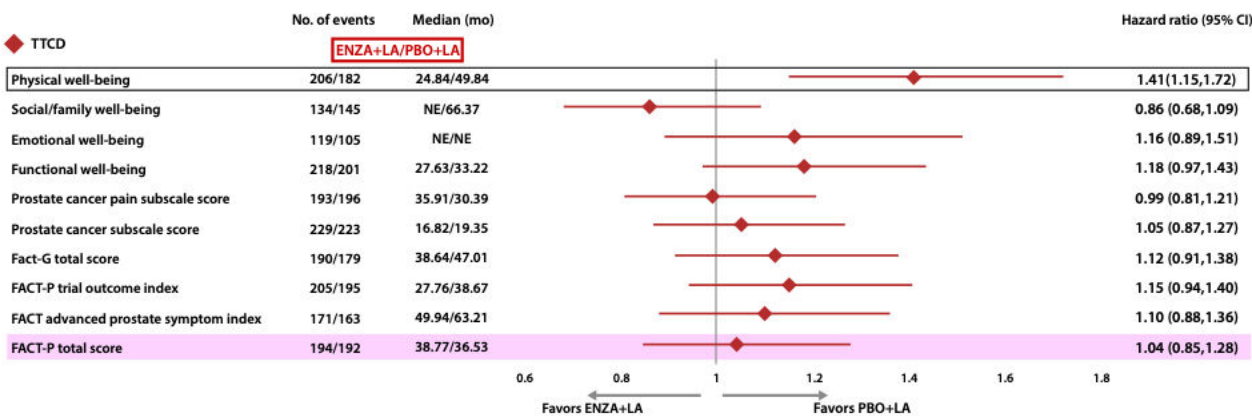
HR (95% CI):  
**0.63 (0.46-0.87); P=0.0049<sup>a</sup>**



Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Enzalutamide Monotherapy	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0
Leuprolide acetate	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

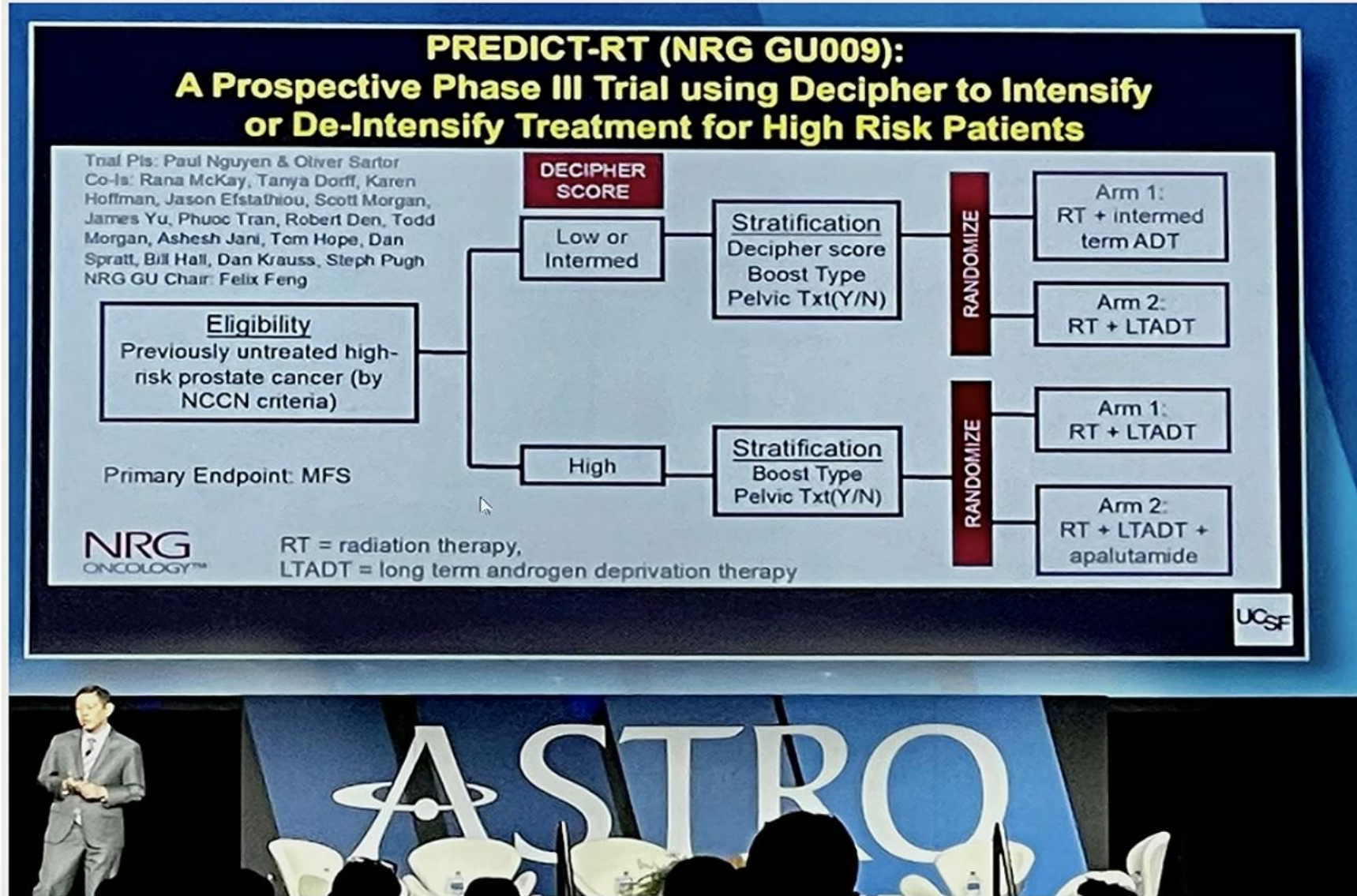
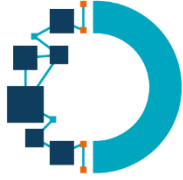


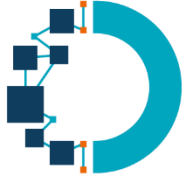
# EMBARC : Qualité de vie des patients avec un cancer de la prostate non métastatique en récurrence biologique à haut risque sous ADT vs ADT + ENZA vs ENZA





# Médecine personnalisée





# Le cancer de prostate localisé à haut risque: apport de l'IA

## Nombreux choix de traitements

- Boost curiethérapie
- Boost EBRT Focal/micro
- RT pelvienne/ganglionnaire
- Durée de l'HT
- Ajout d'abiratéronne

## Résultats hétérogènes

### SPCG-4

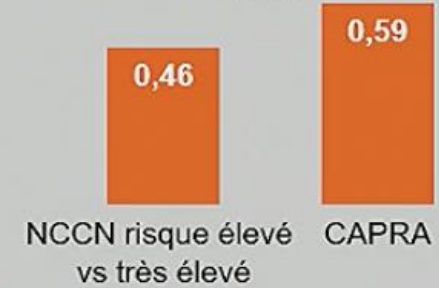
Patients à haut risque randomisés dans le bras sans traitement



Bill-Axelsson et al. NEJM 2014

## Stratification du risque selon le NCCN

AUC



Tosoian et al. PCAN 2020

Données cliniques



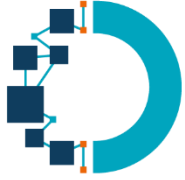
Données de pathomique



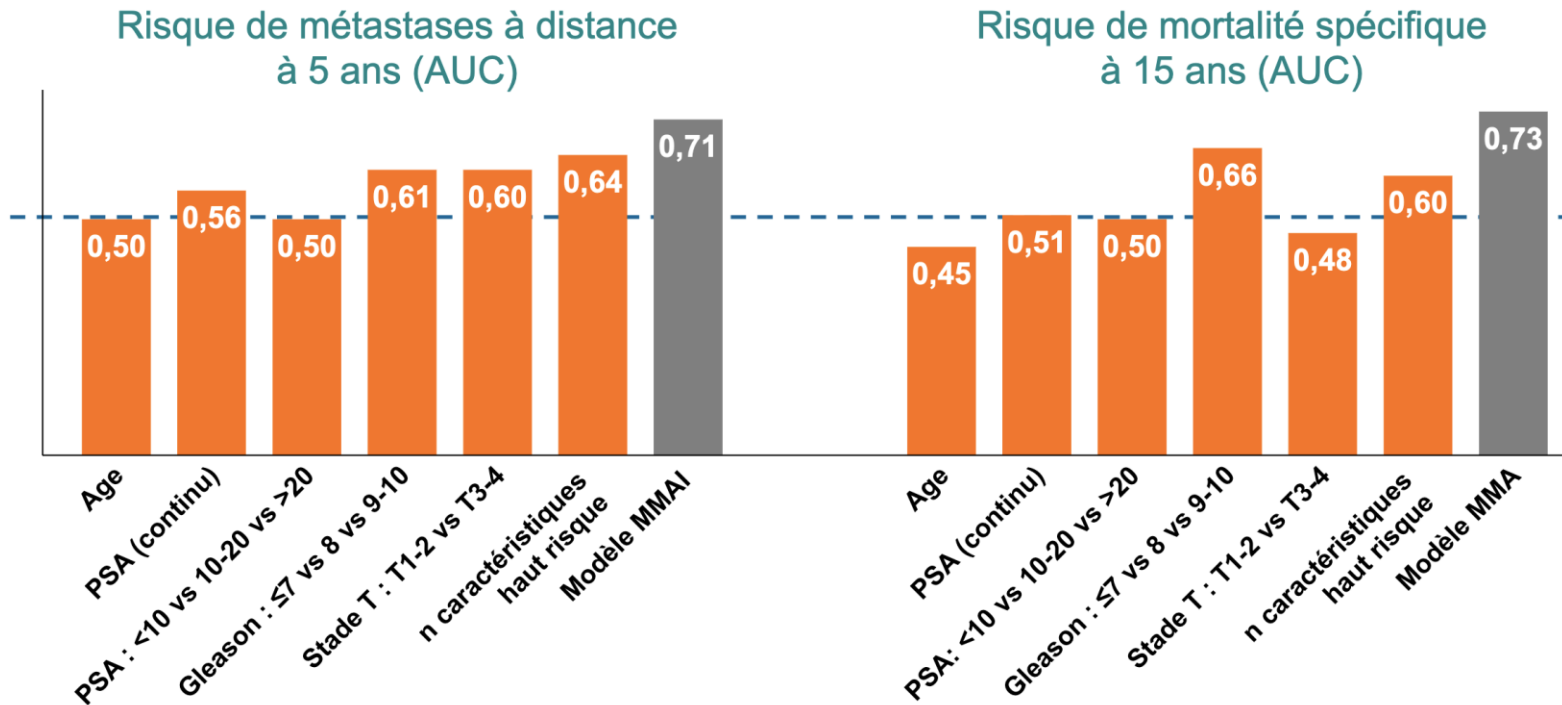
Modèle multimodal d'IA (MMAI)

ARTERA

Esteva et al. Nature Dig Med 2022

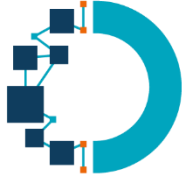


# Le cancer de prostate localisé à haut risque: apport de l'IA



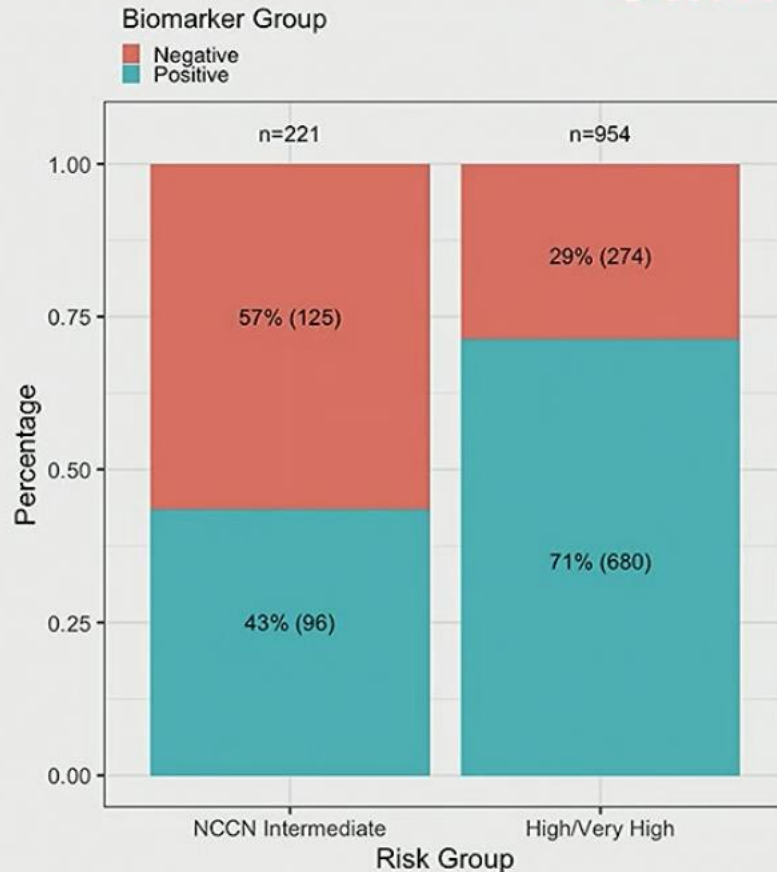
Meilleure discrimination par le modèle MMAI: métastase et mortalité spécifique





# Le cancer de prostate localisé à haut risque

## Clinical Impact



**29% of patients with at least one NCCN High/Very High risk feature** would benefit from treatment shortening (ST-ADT), given lack of benefits with LT-ADT on DM and Death with DM

But also...

**43% of NCCN Intermediate Risk patients** may benefit from treatment intensification (LT-ADT) to reduce DM and Death with DM. Consistent with MARCAP meta-analysis

*Kishan AU et al Lancet Onc 2022*

