



Session oncologie urologique de la prostate

06 Octobre 2021

Niort

SARRADIN Maxence

Rétrospective et perspectives en oncologie urologique 2021



Détection précoce

Recherche oncogénétique

10% de forme héréditaire (95 % polygénique – 150 variants)

Mutation BRCA2: prédictif et pronostique de CaP. ¹(mais aussi BRCA1 et HOXB13)

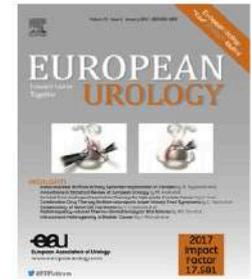
Identification précoce->Critères oncogénétiques (ESMO 2020):

- CaP apparentés 1^{er} ou 2^e degrés :3 cas ou 2 cas <55ans
- Forme précoce <50ans
- Autre cancer associé à BRCA2:
 - Ca du sein >40ans/bilatéral/homme
 - Cancer de l'ovaire

Etude IMPACT

EUROPEAN UROLOGY 76 (2019) 831–842

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com

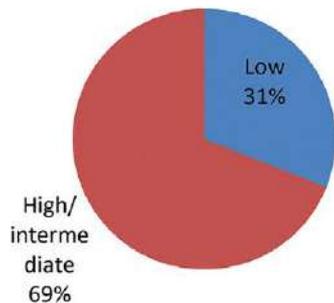


Prostate Cancer

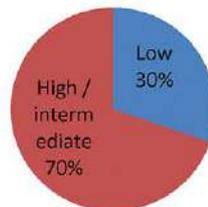
Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in *BRCA2* Mutation Carriers

A

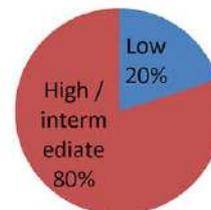
Overall risk category—all cancers



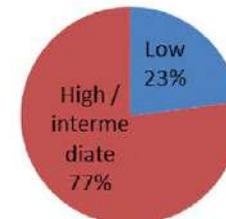
Overall risk category—*BRCA1* mutation carrier



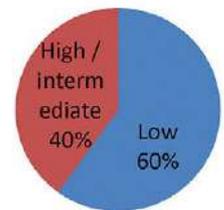
Overall risk category—*BRCA1* mutation noncarrier



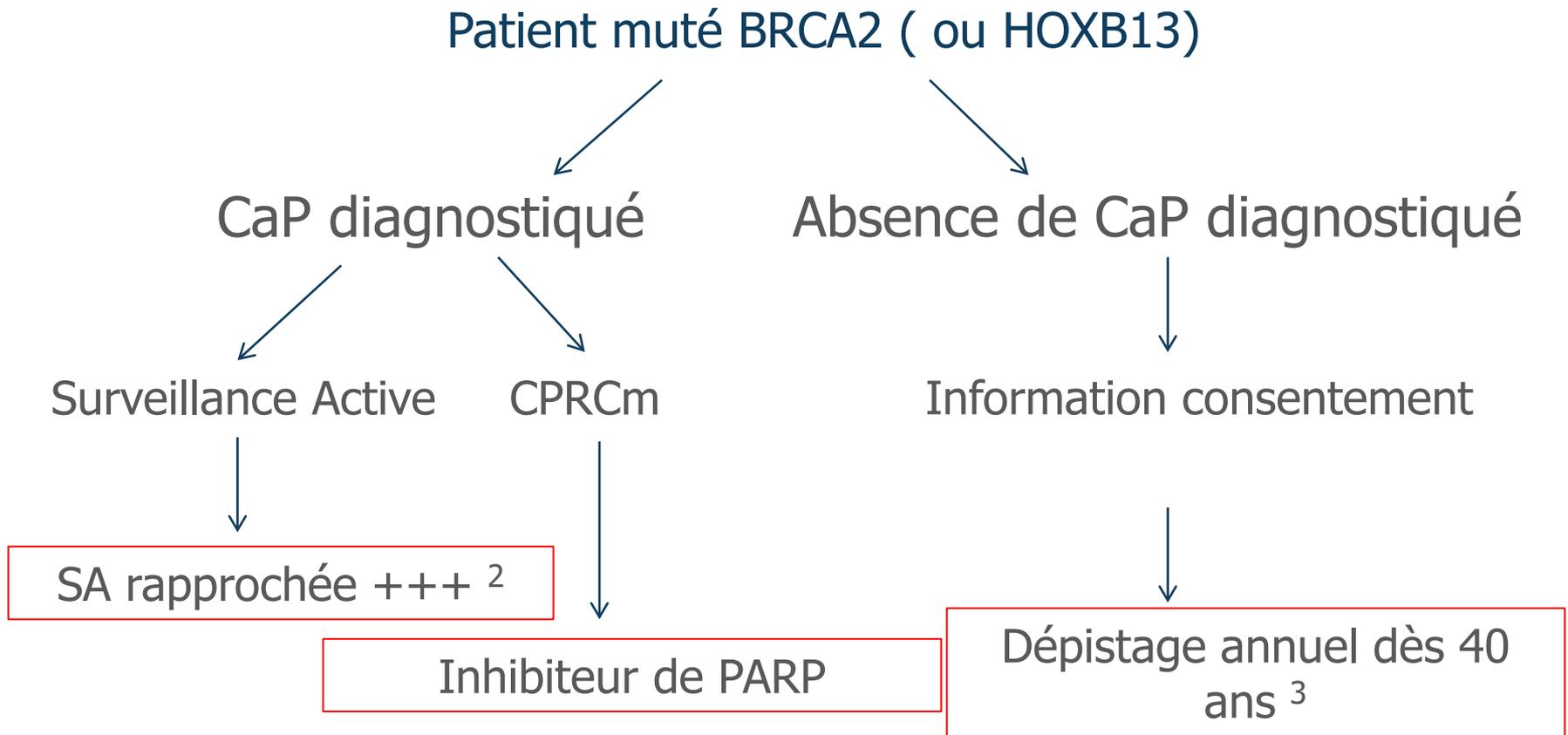
Overall risk category - *BRCA2* mutation carrier



Overall risk category—*BRCA2* mutation noncarrier



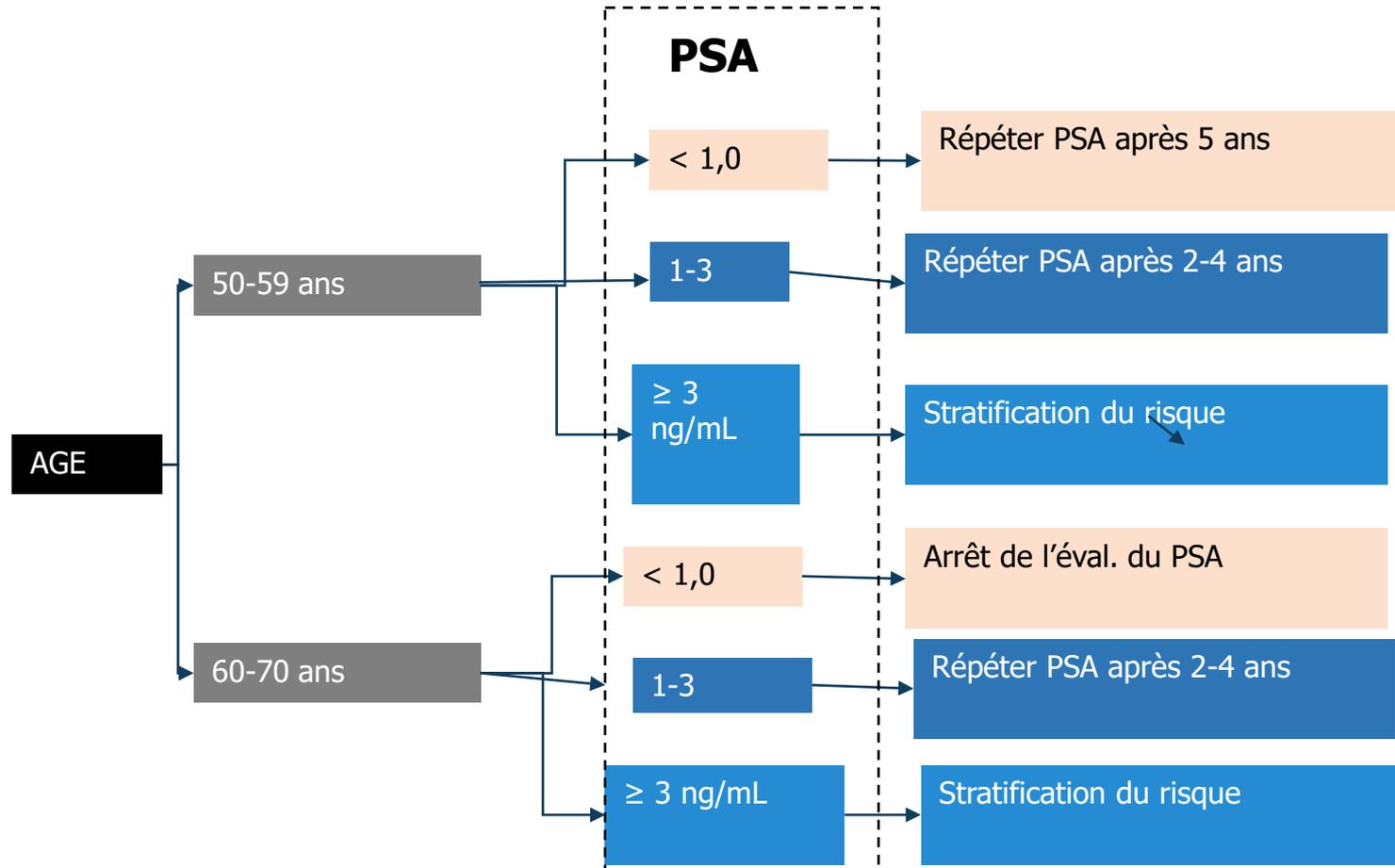
En pratique



2. Carter HB et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 May;75(5):743-749.

3. Page et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol.* 2019 Dec;76(6):831-842.

Etape de stratification du risque





Diagnostic

Les biomarqueurs



Revue systématique de la littérature

Recommandations de bonne pratique

Comité des Pratiques Professionnelles de l'AFU

Sous-comité « Prostate » du Comité de Cancérologie de l'AFU

**Biomarqueurs diagnostiques dans la prise en charge initiale
du cancer de la prostate intégrant l'imagerie**

**Biomarqueurs pronostiques dans la prise en charge
thérapeutique du cancer de la prostate**

Mise à jour 2020 du rapport « AFU-SFBC-SFMN-SFP de 2017 »

Synthèse

Mars 2021

Les biomarqueurs

Dans un contexte n'intégrant pas l'IRM:

- Objectif sélectionner patients à risque de CaPs pour BP
- PCA 3 , PSA_d, STHLM3
- Index PHI (<-2>proPSA, PSA libre, PSA total)
 - niveau de preuve élevé
 - Pas de seuils communément admis

Toutes ces études ont été réalisées sur des biomarqueurs dans un parcours diagnostique n'incluant pas l'IRM ; elles ne permettent donc pas de les positionner par rapport à l'IRM. Tous ces biomarqueurs, utilisés seuls, ne permettent pas d'éliminer formellement un cancer significatif.

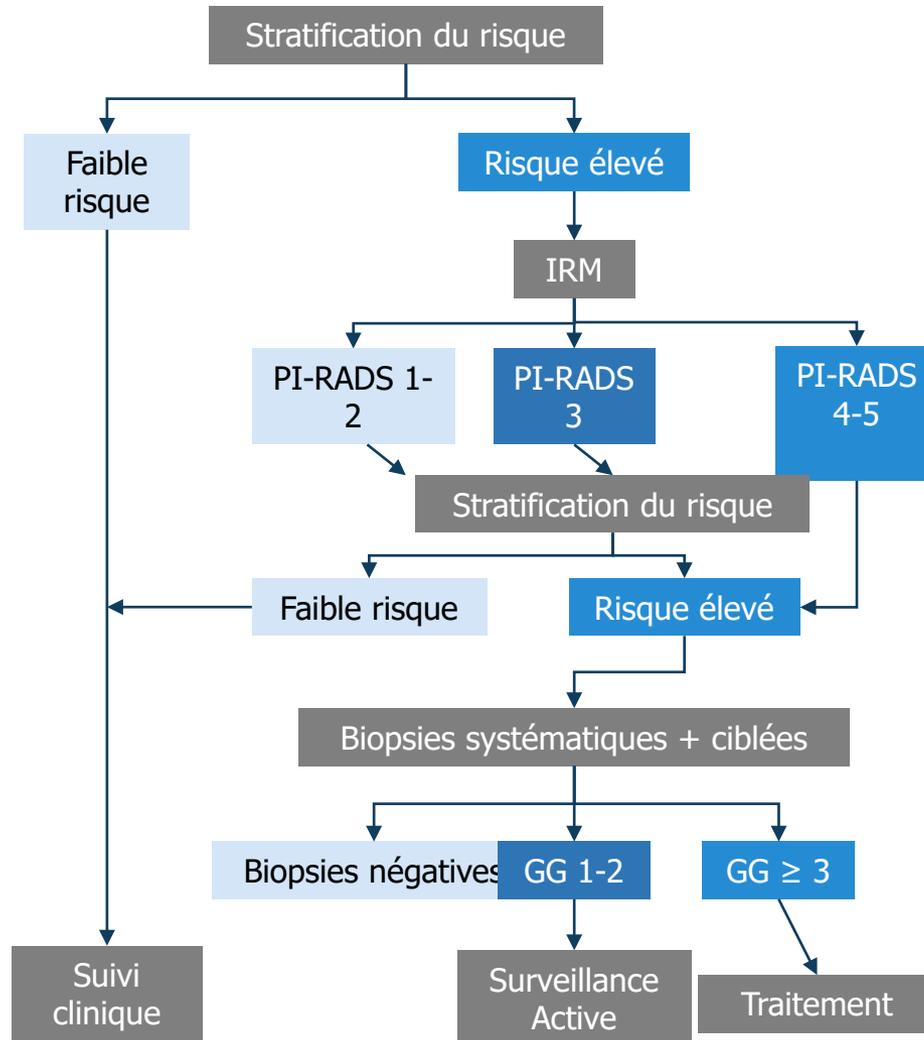
Les biomarqueurs

En comparaison à l'IRM:

- Intérêt de l'**index PHI**
- Le **Nomogramme ERSPC/RPCRC**:
 - Éviterai la réalisation de 37 – 51% d'IRM
 - Manquerai 2,5 à 4% de CaP significatifs

Au total, seuls le PSA et les variables cliniques intégrées dans les nomogrammes semblent permettre de prédire des IRM négatives mais le faible niveau de preuve des études ne permet pas de se passer de l'IRM.

Etape de stratification du risque



En se basant sur la densité du PSA, 30% moins d'IRM et /ou de biopsies prostatiques

Avec IRM avant biopsie initiale ou répétées

- IRM normale (PIRADS 1-2):

↳ PSAd > 0,15ng/ml/ml

↳ BP systématisée → CaPs 27-29% (Distler et al. 2017)

- IRM douteuse (PIRADS 3)

↳ pas de place pour les biomarqueurs

↳ BP ciblée et systématisée → jusqu'à 18% de CaPs si PSAd < 0,15

- IRM suspecte (PIRADS 4-5):

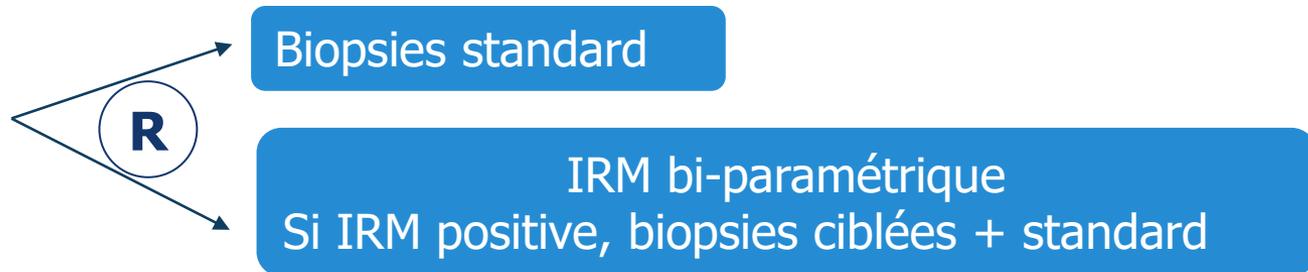
↳ si BP négatives → PSAd et nomogramme ERSPC
discussion RCP / proposer 2^e série de biopsie ciblée

Etude STHLM3MRI - biomarqueurs et biopsies ciblée par IRM

Stratégies de dépistage: PSA et Stockholm3

de 50 à 74 ans => 12 750 participants => 1 532 avec PSA ≥ 3 (1^{ers} résultats)

Si PSA ≥ 3 ou Stockholm3 $\geq 0,11$



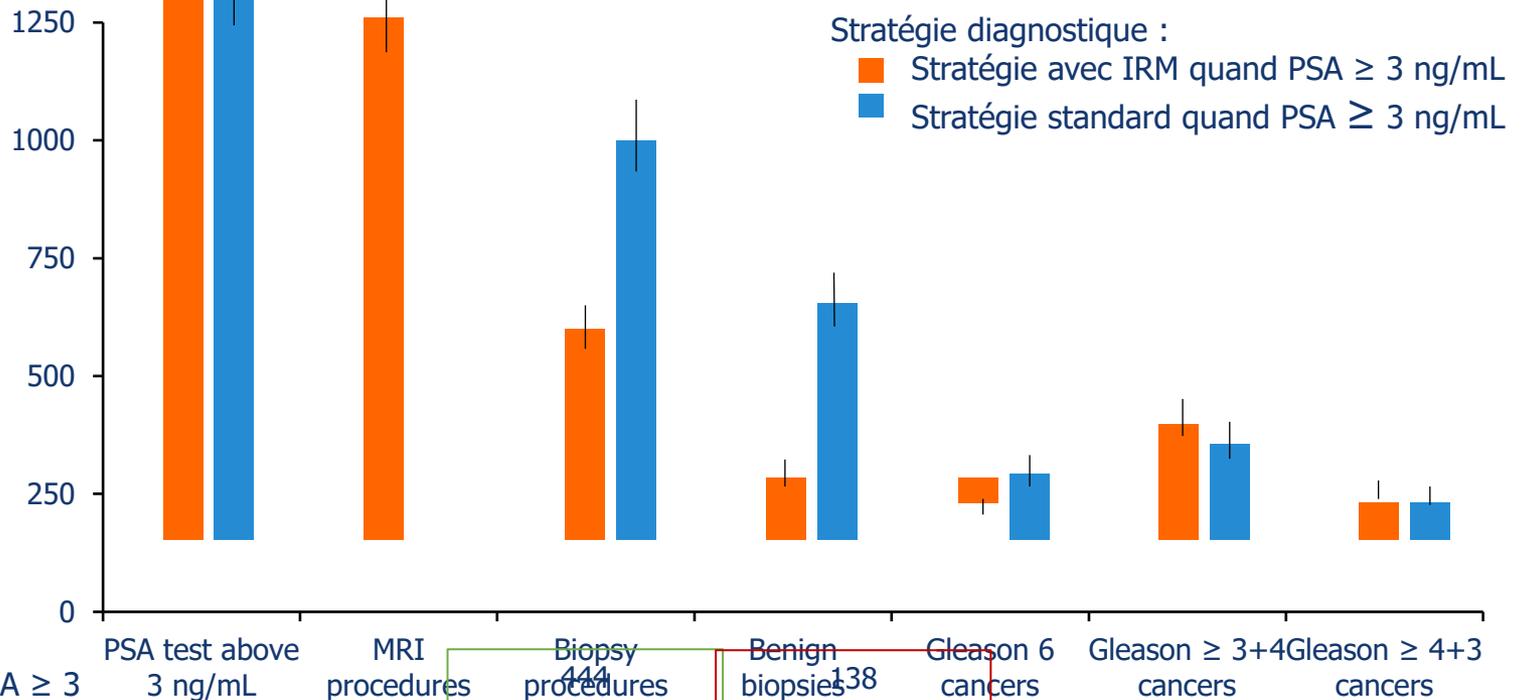
Etude STHLM3MRI - biomarqueurs et biopsies ciblée par IRM

Résultats des biopsies	Biopsies guidées par l'IRM (n = 929)	Biopsies standard (n = 603)	Différence (IC ₉₅)	p
Biopsies bénignes	11 % (n = 105)	43 % (n = 259)	-31,6 % (-36,1 ; -27,2)	
Cancer cliniquement non significatif (score Gleason 6)	4 % (n = 41)	12 % (n = 73)	-7,7 (-10,06 ; -4,8)	< 0,001
Cancer cliniquement significatif (score Gleason ≥ 7)	21 % (n = 192)	18 % (n = 106)	3,1 % (-0,9 ; 7,1)	< 0,001 (non inf)
Gleason score ≥ 4+3	7 % (n = 67)	7 % (n = 43)	0,1 % (-2,6 % ; 2,7 %)	

Moins de cancers cliniquement non significatifs détectés avec la stratégie guidée par l'IRM (4 % vs 12 %)

Etude STHLM3MRI - biomarqueurs et biopsies ciblée par IRM

L'extrapolation à 10 000 participants illustre le nombre de procédures et de cancers détectés



Biopsy procedures	441	853	-4,1 %	(-5,0 % ; -3,2 %)	0,52	(0,45 ; 0,60)
Benign biopsies	138	504	-3,7 %	(-4,3 % ; -3,0 %)	0,27	(0,22 ; 0,34)

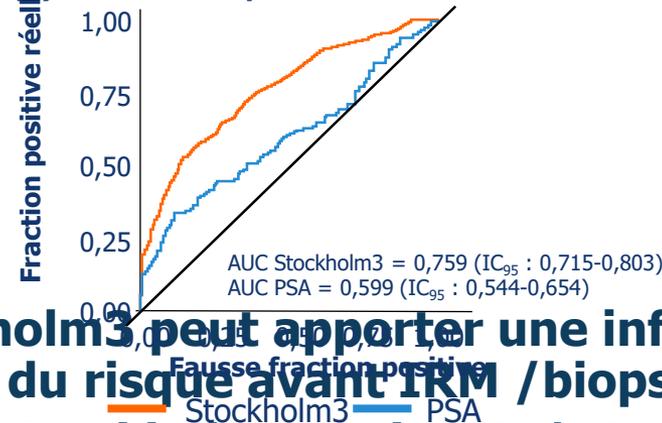
Stratégie avec IRM si PSA \geq 3
 Stratégie standard si PSA \geq 3
 Différence absolue (IC₉₅)

Différence relative (IC₉₅)

Etude STHLM3MRI - biomarqueurs et biopsies ciblée par IRM

Bras biopsies standard: AUC en faveur d'un cancer significatif : Stockholm3 : 0,76 (IC₉₅ : 0,72-0,80) et PSA à 0,60 (IC₉₅ : 0,54-0,65)

(A) Courbes ROC pour le test Stockholm 3 et le PSA



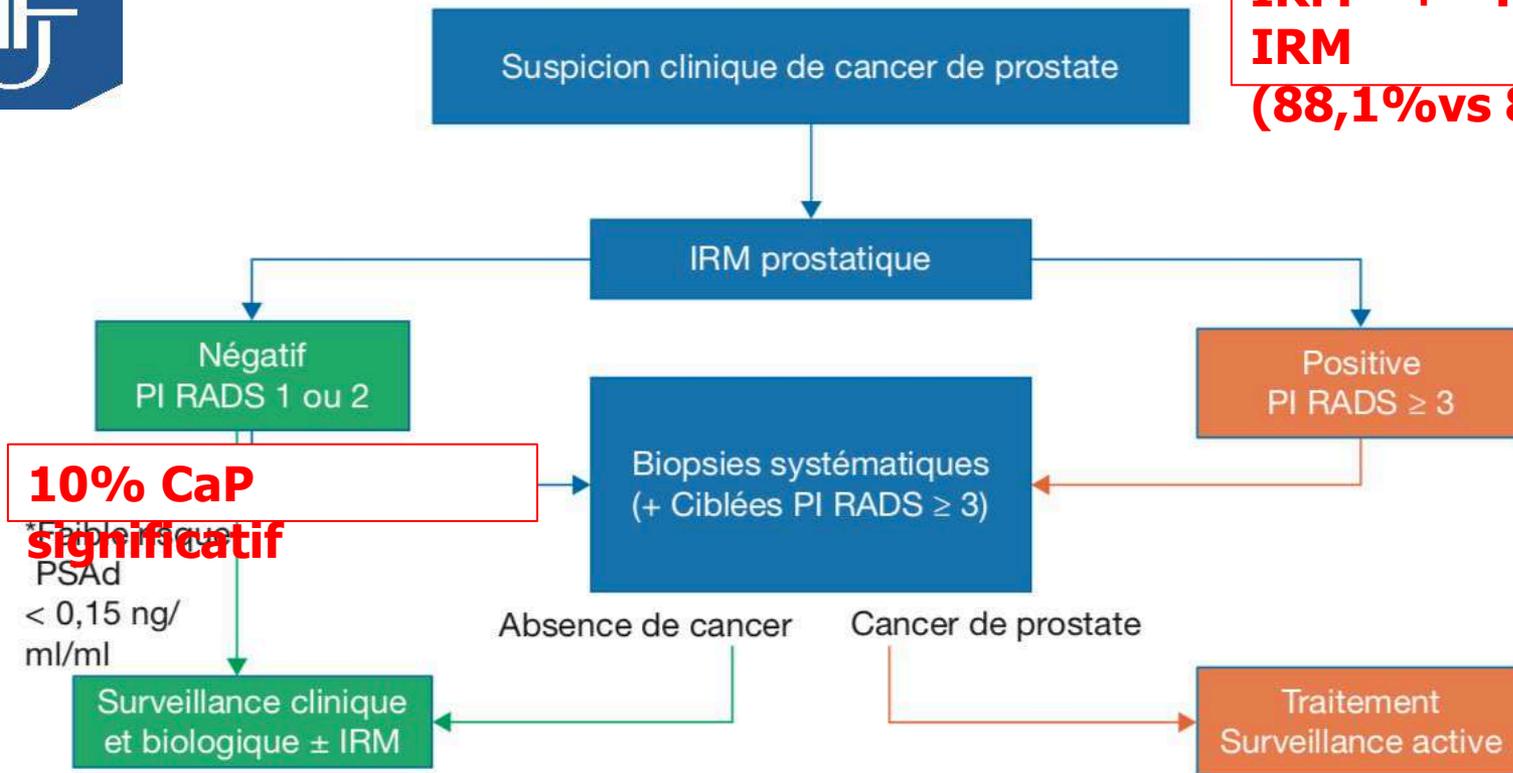
Conclusion

- le test Stockholm3 peut apporter une information en termes de stratification du risque avant IRM / biopsies ciblées
- L'association Stockholm3 et de BPC/IRM permet la détection d'un cancer cliniquement significatif en diminuant le risque de surdéttection

Stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif



**Meilleur VPN
IRM + PSAd vs
IRM
(88,1% vs 82%)**



10% CaP significatif

* Faible risque
PSAd
< 0,15 ng/
ml/ml

* décision partagée après information au patients

Fast IRM: une alternative à l'IRMmp

Fast IRM (T2 + DWI) et IRM multiparamétrique dans la détection des CaP cliniquement significatifs

Méthodologie

- **Essai randomisé prospectif, monocentrique, de non infériorité**, n = 311
- IRMmp également réalisée en cas de résultats ambigus
- Critères d'inclusion : PSA < 15 ng/ml, pas de biopsies, cT1
- Tests de référence : biopsies systématiques + ciblées
- CaP significatif : ISUP ≥ 3 et/ou longueur ≥ 6 mm

Fast IRM: une alternative à l'IRMmp

Introduction & Objectives

European and American urological guidelines of 2020 recommend to perform multiparametric (mp) MRI in men with suspicion of Prostate Cancer (PCa), before the execution of prostate biopsy. The new guidelines will furtherly increase the requests of MRI exams, but the restricted accessibility of scanners and costs' increase might determine an important pressure on healthcare systems. A single plane biparametric MRI (fast-MRI) could decrease exam execution time and costs, hereby augmenting test availability, considering that fast-MRI maintains a high detection rate of clinically significant PCa (CsPCa).

Materials & Methods

In this study, biopsy-naïve men with PSA <15 ng/ml and non-suspicious digital rectal examination were randomly submitted to either fast-MRI (axial T2w and DWI, arm A) or mp-MRI (arm B), in a 2:1 ratio. If the results of fast-MRI were ambiguous, men in arm A underwent mp-MRI. The reference standard was systematic core biopsy and/or fusion biopsy on MRI suspicious lesions. CsPCa was defined as Grade Group ≥ 3 or a maximum cancer

Results

311 men were enrolled with ambiguous fast-MRI. Predictive Values versus 95% (90-99%) for CsPCa.

	Fast IRM — Bras A n = 213	IRMmp — Bras B N = 98
CaP significatif détecté	56 (26%)	29 (30%)
Valeur prédictive négative	100% (IC : 94-100%)	95% (IC : 90-97%)
Sensibilité	100% (IC : 88-100%)	87.5% (IC : 76-95%)

311 men were enrolled with ambiguous fast-MRI. Predictive Values versus 95% (90-99%) for CsPCa. 26 men were detected 9 additional

Conclusions

La Fast IRM semble présenter une Se et VPN comparables à celles de l'IRMmp tout en réduisant considérablement les délais d'acquisition et les coûts

Recommandations BP

AFU maj 2020:

- Interrogatoire +++ (risque allergique, hémorragique et infectieux)
- CIAFU 2021:

Tableau 1 Sélection des études sur le sujet.

Articles	Type d'étude	Question	Conclusion
----------	--------------	----------	------------

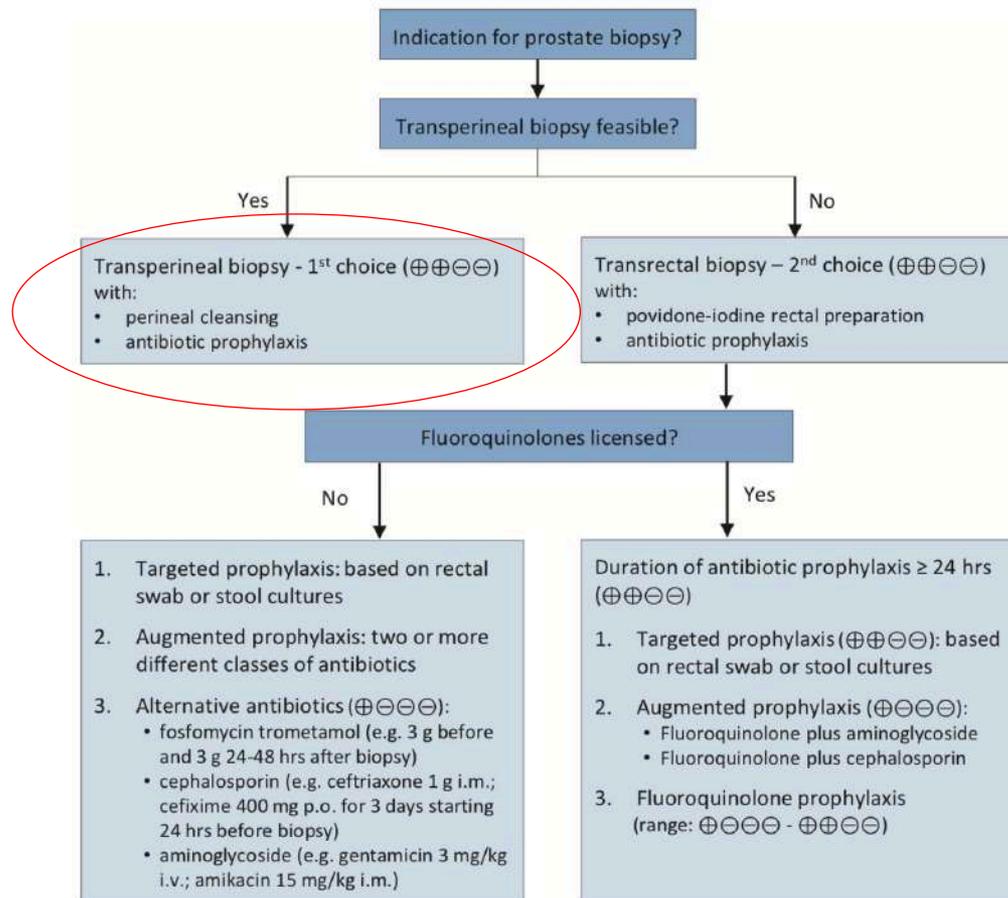
Synthèse

En dehors d'une situation clinique pouvant faire évoquer une infection urinaire masculine, devant par ailleurs faire préférer le report des biopsies, il n'est pas recommandé de réaliser un ECBU avant biopsies de la prostate par voie endo-rectale (avis d'experts).

antibioprophylaxie
avant biopsie

Tranpérineale vs Transrectale → FAU mai 2021

Figure 5.1: Prostate biopsy workflow to reduce infectious complications*



IRMmp-US fusion et biopsies ciblées par micro-ultrasons

Contexte

- Les micro-ultrasons (mUS) : une nouvelle modalité d'imagerie permettant la réalisation de biopsies prostatiques ciblées en temps réel

Objectif

- **Comparaison de la performance diagnostique de l'IRM et des mUS pour détecter un CaP cliniquement significatif**

■ Méthodologie

- **Essai prospectif**
- Protocole PRIMUS pour détecter les cibles avec les mUS
- Recherche d'un CaP et d'un CaP cliniquement significatif

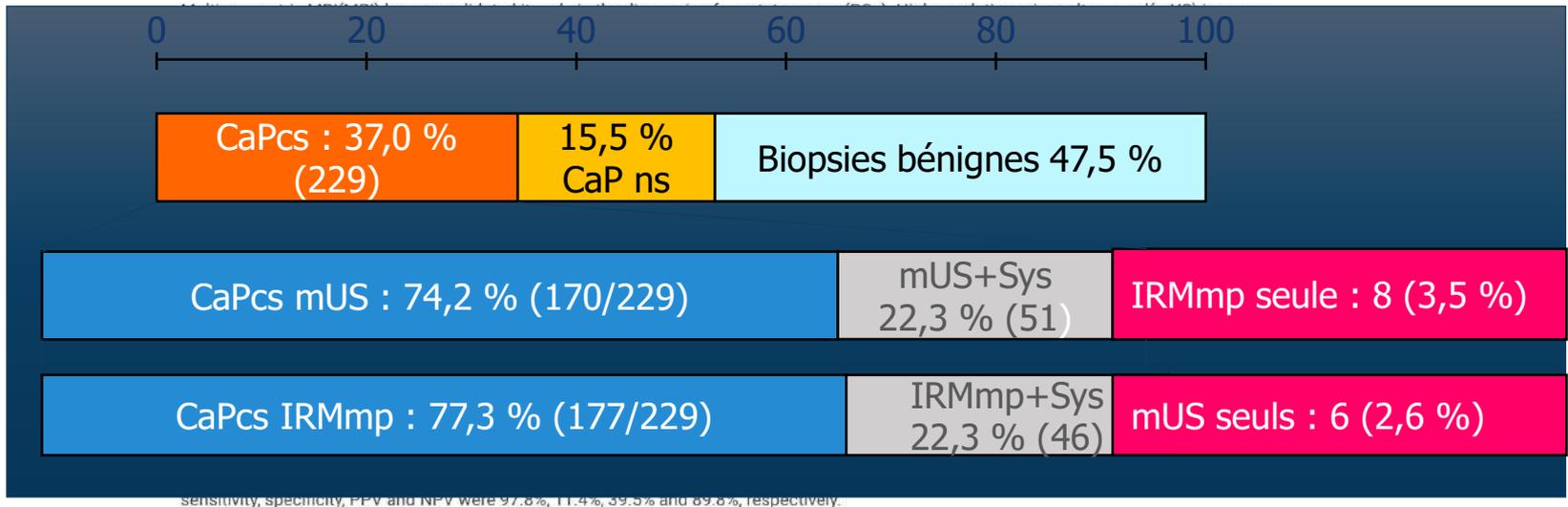
IRMmp-US fusion et biopsies ciblées par micro-ultrasons



SYSTEMATIC BIOPSY		TARGET SUSPICIOUS REGION		
PRI-MUS 1	PRI-MUS 2	PRI-MUS 3	PRI-MUS 4	PRI-MUS 5
Small regular ducts "Swiss Cheese"	Hyperechoic with/without ductal patches	Mild heterogeneity or Bright Echoes in hyperechoic tissue	Heterogeneous "Cauliflower", "smudgy or mottled" or Bright Echoes ("Starry Sky")	Irregular Shadowing or Mixed-echo lesions or Irregular Prostate/PZ border

IRMmp-US fusion et biopsies ciblées par micro-ultrasons

Introduction & Objectives

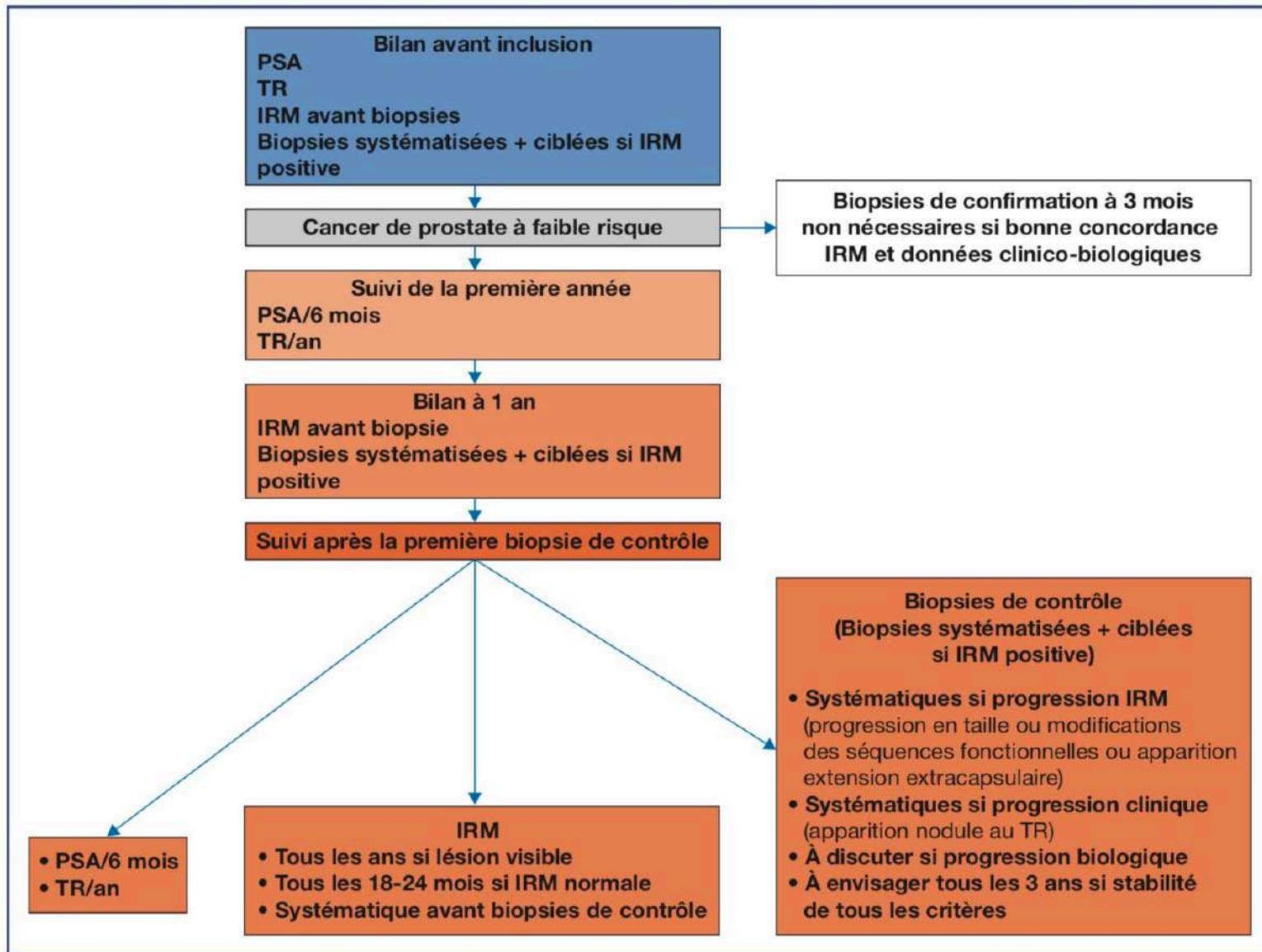


Conclusions

- une sensibilité élevée pour la détection des CaP cliniquement significatifs
- la stratégie associant mUS et biopsies ciblées/systematiques ne semble pas inférieure à l'IRMmp
- les mUS peuvent apporter des informations supplémentaires sur l'existence de CaP cliniquement significatifs en comparaison avec l'IRMmp



Surveillance active



Etude monocentrique: données de l'UCSF

Facteurs prédictif de upgrading

Paramètres	HR (95% CI)	p
Age (≥ 65 vs < 65 ans)	1,31 (1,12-1,53)	< 0,01
Densité PSA (≥ 0,15 vs < 0,15)	1,69 (1,45-1,98)	< 0,01
Oncotype DX (score génomique) (≥ 30 vs < 30)	1,68 (1,32-2,14)	< 0,01
PI-RADS (3-5 vs 1-2)	2,20 (1,57-3,10)	< 0,01
PI-RADS (4-5 vs 1-3)	1,62 (1,22-2,14)	< 0,01
Grade (GG2 one HG core vs GG1)	0,54 (0,32-0,91)	0,02
Biopsie négative (oui vs non)	0,21 (0,16-0,26)	< 0,01

Une prise en charge personnalisée

Surveillance active plus pertinente et moins intense

Identifier des marqueurs de progression dans le sang et les urines,
éviter le recours à de nouvelles biopsies

Vigilance !

Candidats pour une surveillance active

Traitement ou Fusion Biopsy

Grade 4, Volume élevé
Génomique haut risque
PIRADS 5
Forme cribriforme ?

Standard

Watchful waiting

Espérance de vie
limitée

Moins intense

Faible densité PSA
Biopsies négatives
IRM/Génomique
favorable

GAP3: SA et visibilité tumorale à l'IRM

Étude rétrospective multicentrique internationale (13 centres)

Base de données Movember GAP3 consortium

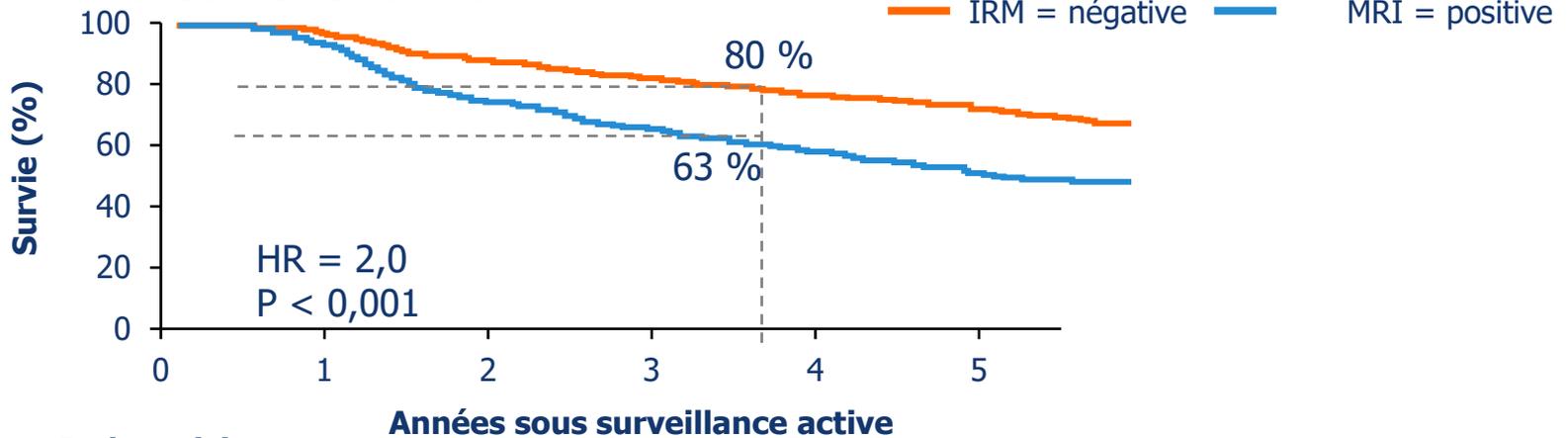
Critères d'inclusion :

- CaP ISUP 1 et 2

	IRM non suspecte	IRM suspecte
Nombre de patients	1 035	1 084
Age, médian (IQR)	63 (58-68)	65 (59-69)
Suivi, médian (IQR)	27 (13-51)	18 (11-38)
PSA, ng/mL, médian (IQR)	5,3 (3,7-7,3)	5,4 (3,8-7,2)
Densité du PSA, ng/ml ² , médiane (IQR)	0,11 (0,07-0,16)	0,11 (0,07-0,16)
Nombre de biopsies positives, médian (IQR)	1 (1-2)	2 (1-3)
Grade Group 2, n (%)	110 (11)	134 (13)

GAP3: SA et visibilité tumorale à l'IRM

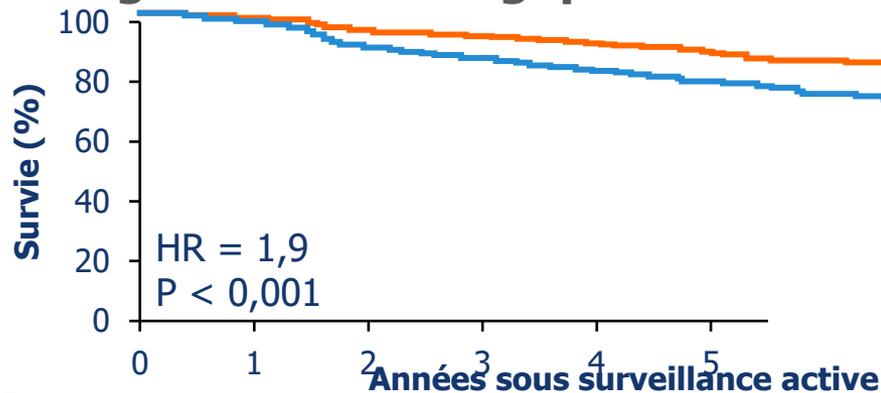
Traitement curatif



Patients (n)

IRM = négative	1 035	797	568	418	278	185
MRI = positive	1 084	775	465	286	161	90

Progression histologique



Patients (n)

IRM = négative	1 035	769	542	395	255	170
MRI = positive	1 084	727	432	266	151	82

SA et risque intermédiaire:

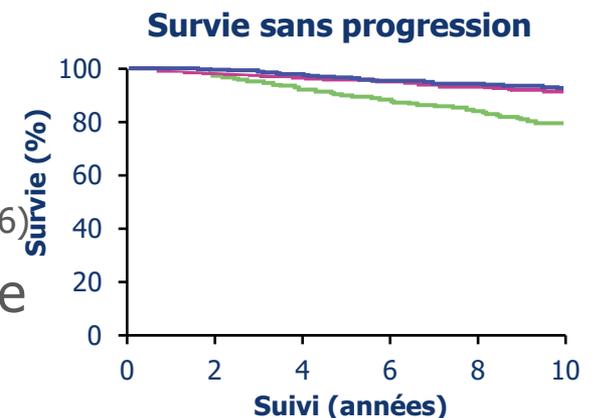
Ce que les patients doivent savoir

Point 1 : SA appropriée pour de nombreux cancers ISUP 2

- Certains cancers ISUP 2 sont indolents
 - Étude SPCG-4 : pas de bénéfice du traitement sur la mortalité après 29 ans (Bill-Axelsson et al. N Engl J Med. 2018)
- Nombreuses études rassurantes sur la SA
 - Résultats encourageants à moyen terme (Enikeev et al. Clin Genitourin Cancer 2020)

Point 2 : la SA dans les CaP à risque intermédiaire n'est pas dénuée de risque

- Taux de progressions métastatiques plus élevés au cours du suivi (Hamdy et al. N Engl J Med 2016)
- La présence de grade 4 augmente le risque de métastases
 - SEER data (Chandrasekhar et al. Urology Jun 2021)



SA et risque intermédiaire:

Ce que les patients doivent savoir

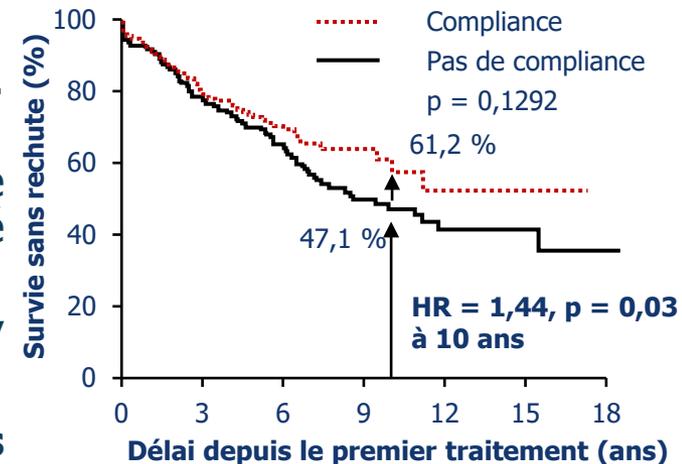
Point 3 : un suivi approprié est indispensable

- La compliance peut être mauvaise
 - 81%, 60% et 53% à 1, 4 et 7 ans (Bokhorst et al. Eur Urol 2015)
- Des biopsies +/- imagerie nécessaires pour éviter de manquer une progression (ou une fenêtre d'opportunité thérapeutique)
 - Une bonne compliance améliore les résultats (Detsky et al. J Urol 2020)

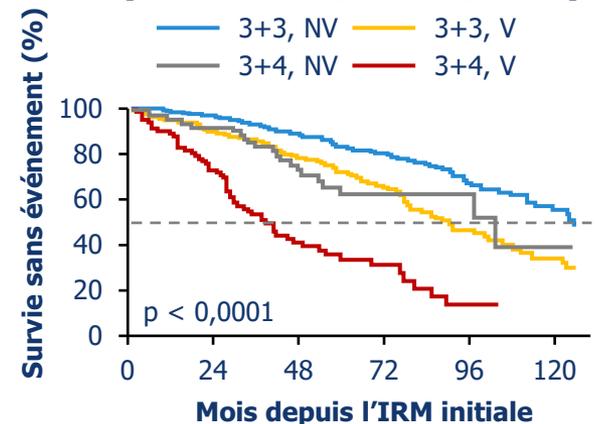
Point 4 : avec l'amélioration des moyens technologiques, la SA devient plus sûre

- De nouveaux biomarqueurs et de nouvelles méthodologies statistiques
 - Analyses longitudinales de schémas personnalisés de SA (Tomer et al. Biometrics 2019, Stavrinides et al. PCAN 2021)
- Amélioration de la sélection des patients
- Les traitements focaux restent une option (Stabile et al. BJU Int 2019)

Survie sans rechute chez les pts recevant un traitement



Survie sans événement (traitement, décès, WW)





Traitement des cancers de prostate localisés

Bilan d'extension locale ganglionnaire M+



		Grade
Patients à faible risque	IRM prostatique et pelvienne* Pas de bilan complémentaire	Fort
Patients à risque intermédiaire	IRM prostatique et pelvienne* Tomoscintigraphie osseuse (si ISUP ≥ 3)	Fort
Patients à haut risque - Bilan standard	IRM prostatique et pelvienne* Tomoscintigraphie osseuse + TDM TAP	Fort
Patients à haut risque - Bilan optionnel	L'imagerie métabolique peut être réalisée en complément du bilan standard	Faible
	La TEP-PSMA est supérieure à la scintigraphie osseuse combinée au scanner	Fort



Summary of evidence	LE
PSMA PET/CT is more accurate for staging than CT and bone scan but to date no outcome data exist to inform subsequent management.	1b

	<p>à inclure dans le bilan d'extension des cancers à haut risque, sans preuve formelle de sa supériorité comparativement à l'imagerie conventionnelle**</p>	
--	---	--

* (Réalisée avant les biopsies)

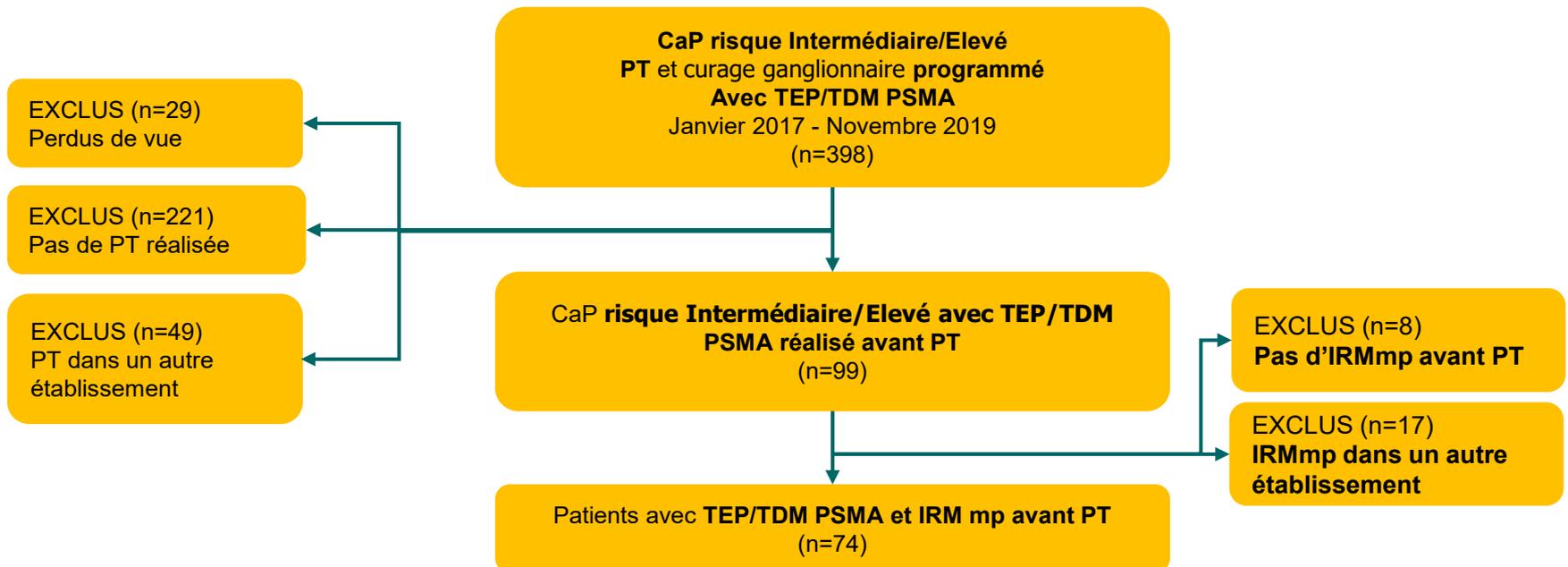
** La TEP-PSMA est encore en ATU nominative dans le bilan de rechute biologique

Role du TEP/TDM PSMA dans la stadification T

Objectif

- Comparer TEP/TDM au PSMA vs IRMmp vs TEP/TDM au PSMA + IRMmp
 - Détection et localisation de foyers tumoraux au sein de la prostate
 - Evaluation du stade T

Inclusion

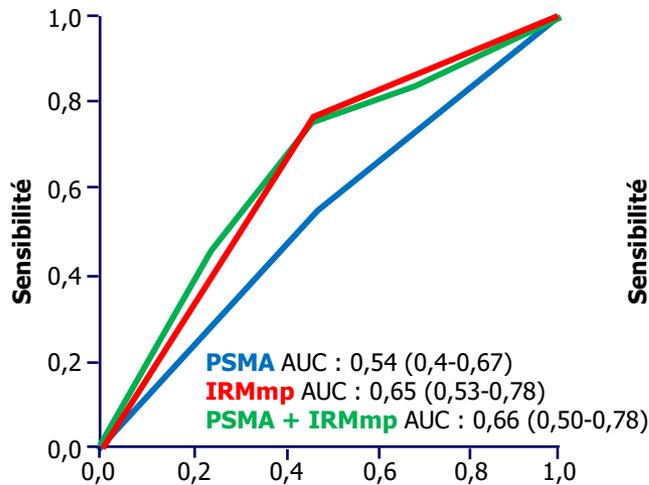


Role du TEP/TDM PSMA dans la stadification T

Taux de détection d'un CaP : 85% TEP/TDM PSMA vs 83% IRMmp vs 87% TEP/TDM PSMA + IRMmp

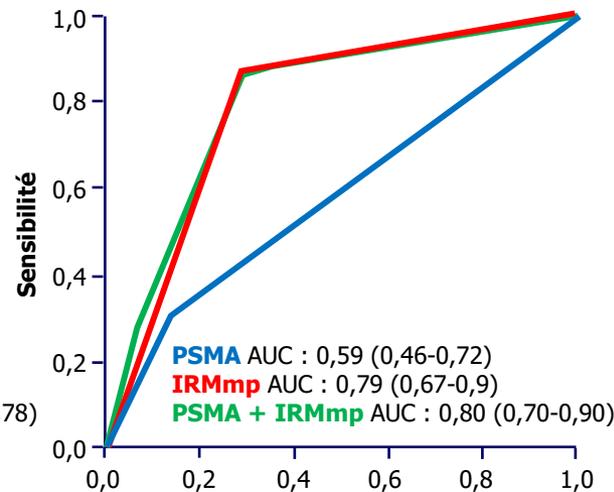
BILATERALITE

Δ AUC PET vs IRM = 0,11 (p = 0,138)



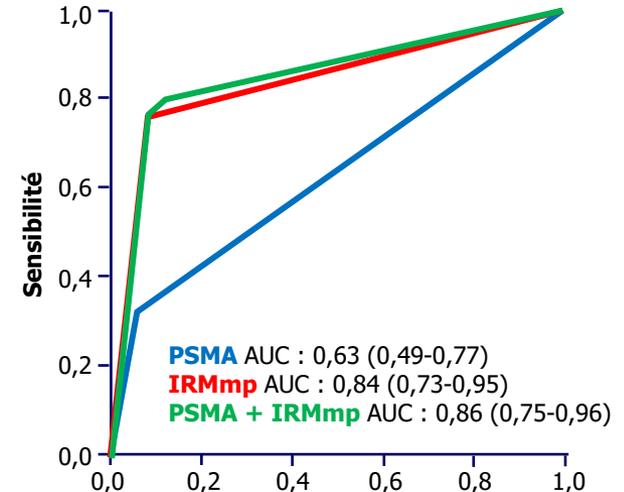
EXT EXTRA CAPSULAIRE

Δ AUC PET vs IRM = 0,2 (p = 0,001)



INVASION VES. SEMINALES

Δ AUC PET vs IRM = 0,21 (p = 0,001)



- Performances comparables de la TEP/CT PSMA et de l'IRMmp pour la détection et la localisation de foyers tumoraux intraprostatiques
- Extension extracapsulaire et invasion des vésicules séminales mieux détectées par l'IRMmp que par la TEP/CT PSMA

LAP-01 : *prostatectomie totale robot-assistée vs laparoscopique*

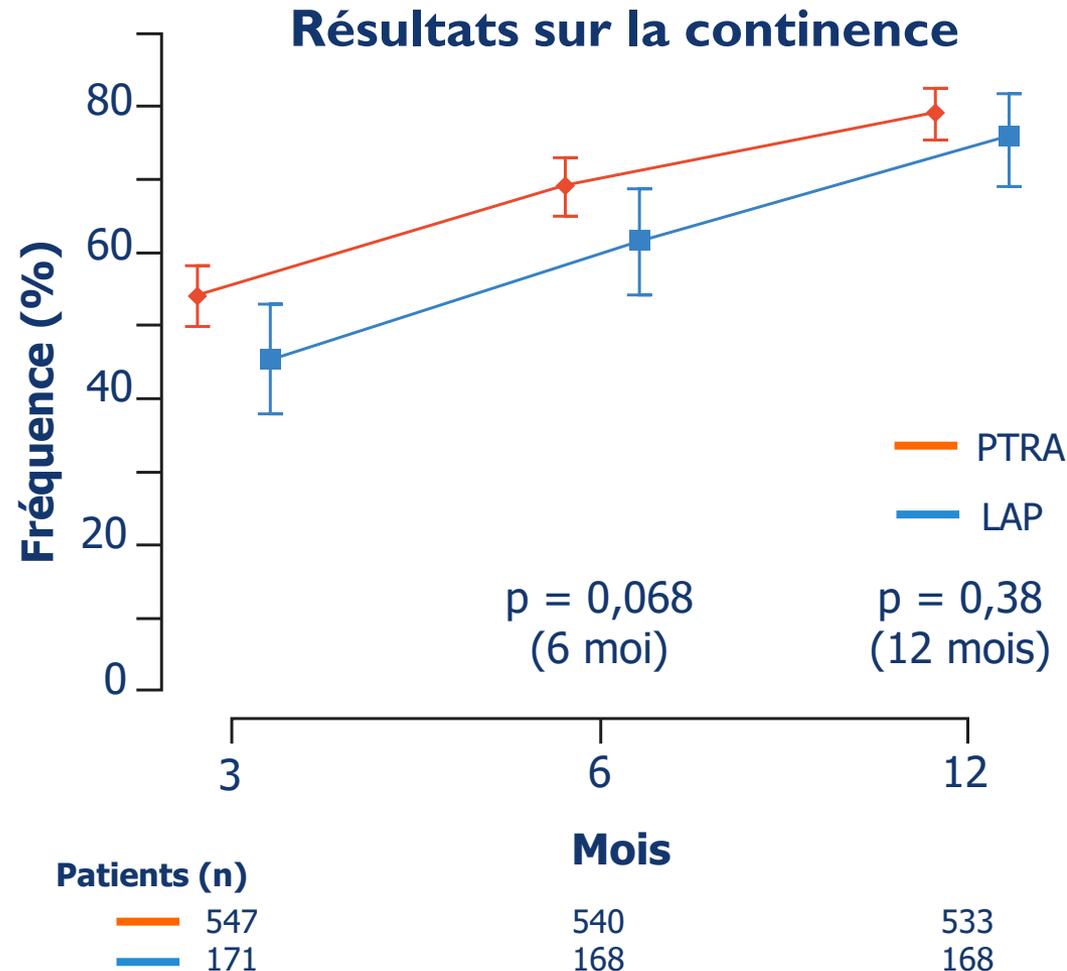
Étude randomisée (3:1),
multicentrique

718 patients évaluable :

- Prostatectomie totale robot-assistée (PTRA) (n=547)
- vs laparoscopique (LAP) (n=171)

Données actualisées à 1 an

Evaluation de la continence et de la fonction érectile à 3, 6 et 12 mois



LAP-01 : *prostatectomie totale robot-assistée vs laparoscopique*

Résultats fonctionnels sur la fonction érectile

- 310 patients sans DE pré-opératoire
- Chirurgie avec préservation des nerfs érecteurs

Unilatéral	Erections suffisantes	PTRA		LAP		Total		p
3 mois		3	8,8 %	0	0,0 %	3	6,4 %	1
6 mois		5	14,3 %	0	0,0 %	5	10,4 %	1
12 mois		5	14,7 %	0	0,0 %	5	10,9 %	1
Bilatéral	Erections suffisantes	PTRA		LAP		Total		p
3 mois		49	25,8 %	6	10,0 %	55	22,0 %	0,010
6 mois		64	33,7 %	12	20,0 %	76	30,4 %	0,045
12 mois		84	44,2 %	17	28,3 %	101	40,4 %	0,029
Bilateral	Erections suffisantes	PTRA		LAP		Total		p
3 mois		52	23,2 %	6	8,2 %	58	19,5 %	0,005
6 mois		69	30,7 %	12	16,4 %	81	27,2 %	0,018

LAP-01 : *prostatectomie totale robot-assistée vs laparoscopique*

Conclusions

- **Continence** : la PTRA améliore significativement la continence à court terme avec préservation des nerfs érecteurs, **PAS DE DIFFERENCE à 12 MOIS.**
- **Fonction érectile** : taux plus élevé d'une **fonction érectile suffisante à 12 mois chez les patients PTRA.**
- **Qualité de vie** : la PTRA a permis un retour plus rapide au niveau initial de qualité de vie dans trois sous-domaines de qualité de vie liée à la santé.
- **Résultats oncologiques** : **pas de différences** jusqu'à 12 mois de suivi

Au total

- **Bénéfice de la PTRA** (vs LAP) chez les patients éligibles à une **PT avec préservation des nerfs érecteurs**

Prédiction de la rechute biologique : *TEP-PSMA et IRMmp*

Méthodologie

- Etude **multicentrique rétrospective**

Inclusion :

- Prostatectomie totale robot-assistée (PTRA) + curage ganglionnaire élargi
- **TEP-PSMA et IRM pré-opératoires**
- ≥ 1 ng/ml taux de PSA après PT

Résultats

- 433 patients inclus
 - PSA initial : 10,8 ng/mL
 - 68 % haut risque
 - 13 % miN1 sur la TEP-PSMA
 - 64 % \geq pT3
 - 32 % ISUP 4-5
 - 40 % R1
 - 26 % pN1

Prédiction de la rechute biologique : *TEP-PSMA et IRMmp*

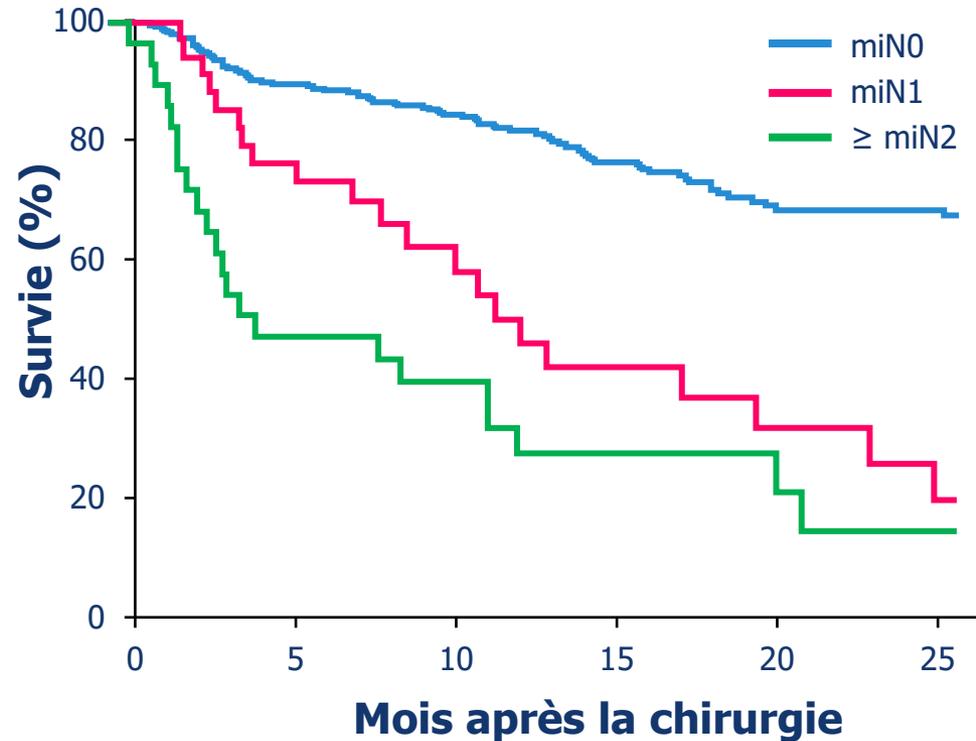
- TEP-PSMA

- miN0 = pas de métastases ganglionnaires pelviennes
- miN1 = 1 métastase ganglionnaire pelvienne
- ≥ miN2 = ≥2 métastases ganglionnaires pelviennes

- Conclusions

- Le nombre de ganglions au TEP-PSMA, le stade T3 à l'IRM, le PSA et un ISUP ≥4 aux biopsies prostatiques sont prédictifs de récurrence biologique**
- Identifier les patients à haut risque de récurrence biologique pourrait permettre de proposer des traitements néoadjuvants

Survie sans progression biologique



Patients (n)

miN0	431	325	233	151	106	71
miN1	34	25	16	9	7	4
≥ miN2	28	13	10	5	4	2

TAKE HOME MESSAGE

Prise en charge personnalisée :

- Détection, diagnostique, pronostique, thérapeutique
- Stratification du risque +++:PSAd, nomogrammes et oncogénétique.

Importance de l'imagerie dans l'évaluation locale

- IRMmp, fast IRM et mUS pour sélection surveillance active pour les ISUP2.
- TEP/TDM PSMA: pas d'intérêts sauf pronostique

Pas de différences entre laparoscopie et robot sauf pour la préservation de la fonction érectile



MERCI

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Session oncologie urologique de la prostate

06 Octobre 2021

Niort

HAMELIN Delphine – La Rochelle

Rétrospective et perspectives en oncologie urologique 2021



RETROSPECTIVES

CARD: RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF CABAZITAXEL VS ABIRATERONE OR ENZALUTAMIDE IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Ronald de Wit, Gero Kramer, Jean-Christophe Eymard, Johann De Bono, Cora N. Sternberg, Karim Fizazi, Bertrand Tombal, Christian Wülfing, Aristotelis Bamias, Joan Carles, Roberto Iacovelli, Bohuslav Melichar, Ásgerður Sverrisdóttir, Christine Theodore, Susan Feyerabend, Carole Helissey, Pascaline Picard, Ayse Ozatilgan, Christine Geffriaud-Ricouard, Daniel Castellano

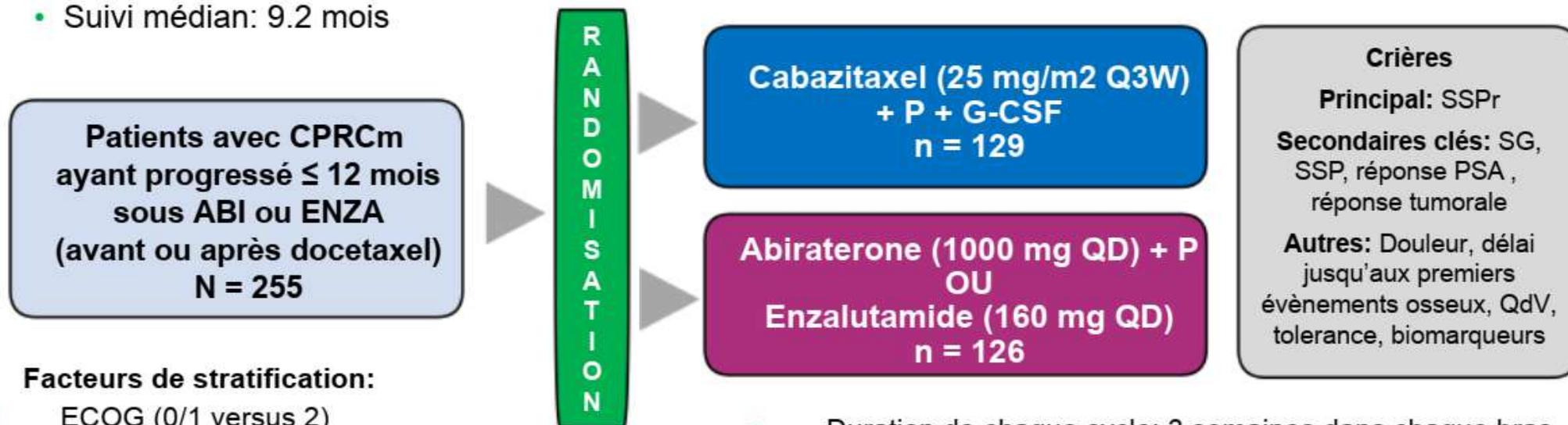
NCT02485691

esmo.org

Schéma de l'étude



- Etude randomisée, multicentrique, ouverte (NCT02485691)
- Inclusion: Nov 2015 – Nov 2018
- Suivi médian: 9.2 mois



Facteurs de stratification:

- ECOG (0/1 versus 2)
- Temps écoulé jusqu'à progression avec ABI ou ENZA (≤ 6 vs > 6–12 mois)
- Traitement par ABI ou ENZA avant ou après docetaxel

- Duration de chaque cycle: 3 semaines dans chaque bras
- Treatment jusqu'à la progression radiologique ou toxicité inacceptable ou changement de treatment

QoL: quality of life; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; P, prednisone; PSA, prostate-specific antigen; rPFS, radiographic progression-free survival;

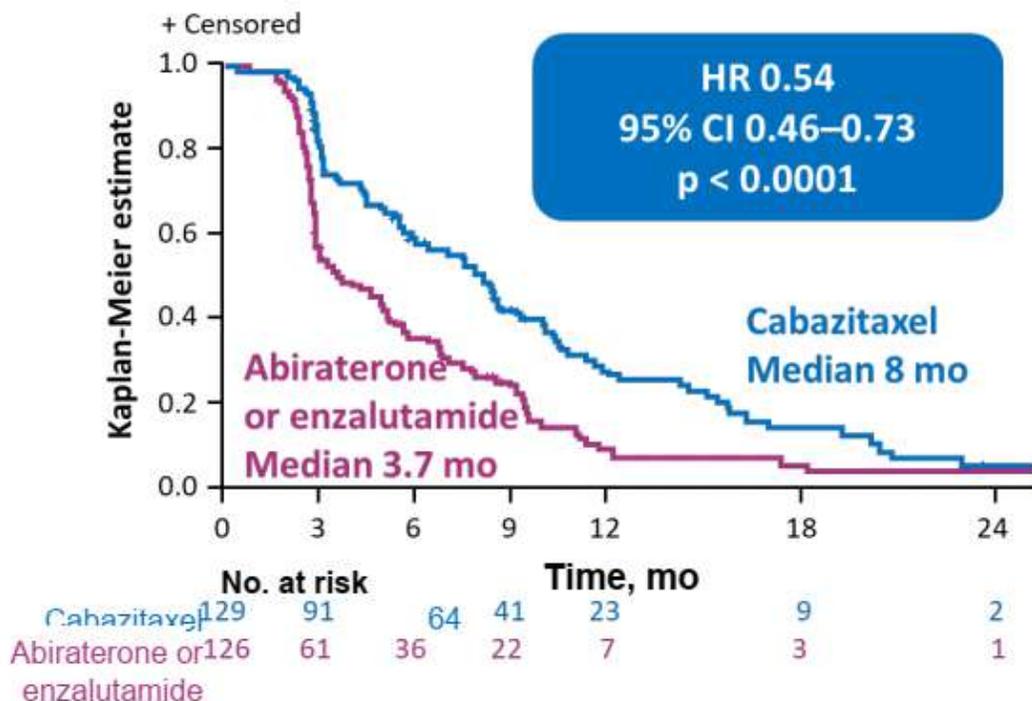
De Wit, R et al. *N Engl J Med.* 2019;381:2506-18; De Wit, R et al. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl 5):v882-3(abs.LBA13).



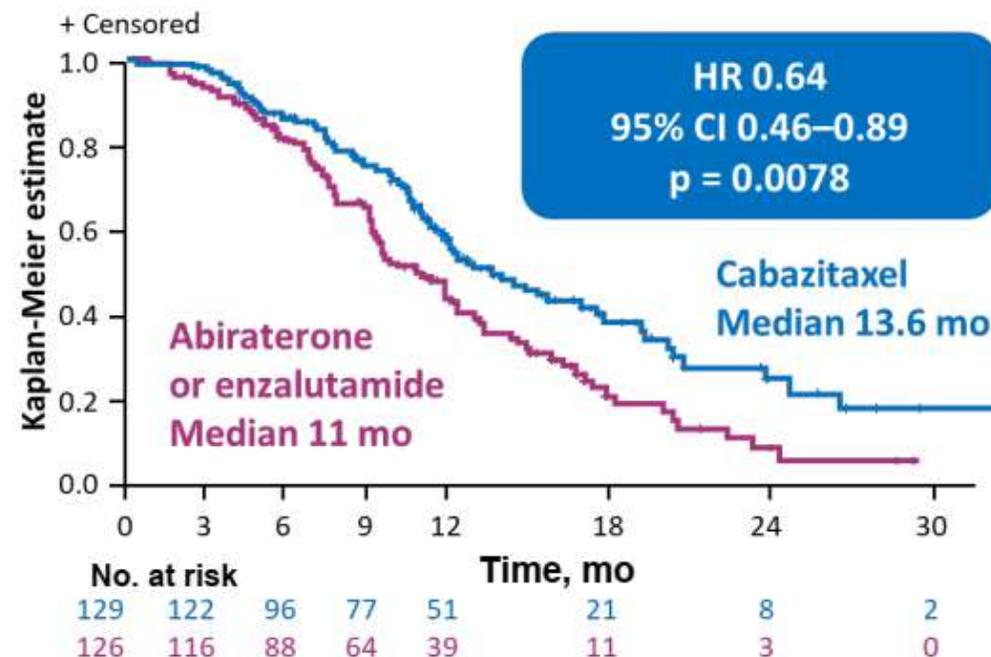
Critères principaux



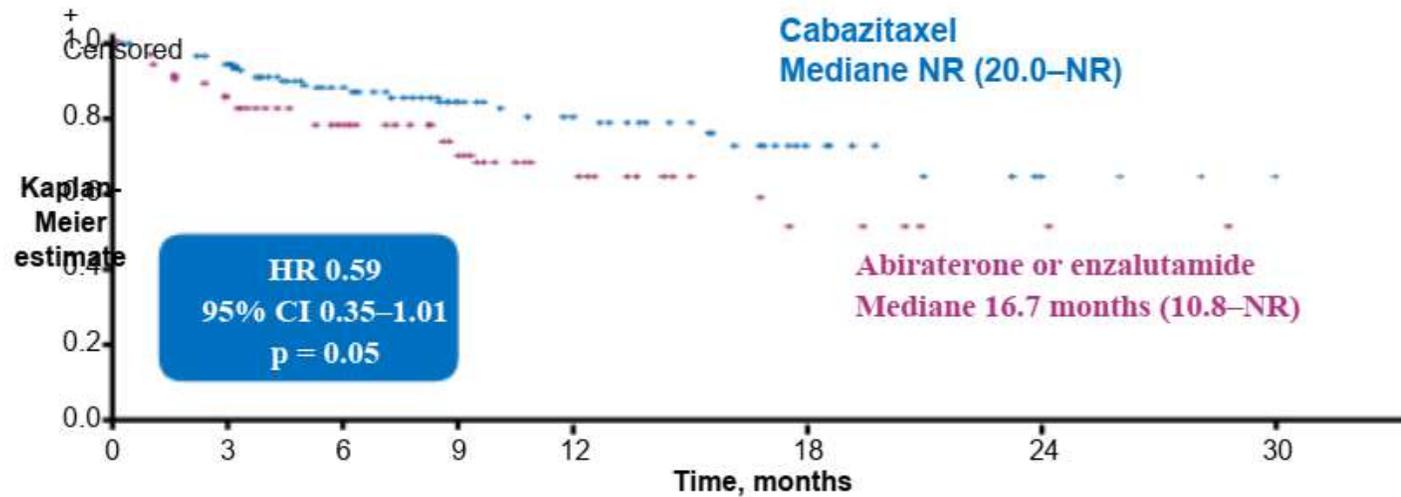
SSPr (critère principal)



SG (principal critère secondaire)



Evènements osseux douloureux



Cabazitaxel	129	108	75	51	37	14	3	0
Abi or enz	126	89	54	35	18	5	1	0

- **Evènements osseux douloureux:** survenue d'une fracture pathologique ou use of radiothérapie à visée antalgique ou survenue d'une compression médullaire ou d'une intervention orthopédique en rapport avec le cancer



Guidelines EAU 2020

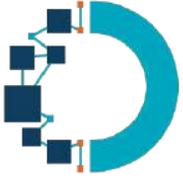
Recommendations	Recommendation
Base further treatment decisions of M1 CRPC on pre-treatment performance status, response to previous treatment, symptoms, comorbidities, extent of disease and patient preference.	Strong
Proposer cabazitaxel aux patients précédemment traités par docetaxel et progressant dans les 12 mois avec abiraterone ou enzalutamide.	Forte



Guidelines AUA 2020

Recommendations	Recommendation	Grade
In sequencing agents, clinicians should consider prior treatment and consider recommending therapy with an alternative mechanism of action.	Moderate	B
In mCRPC patients who received prior docetaxel with or without prior abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide for the treatment of CRPC, clinicians may offer cabazitaxel.	Conditional	B
Chez les patients ayant un CPRCm précédemment traités par docetaxel et abiraterone ou enzalutamide, le clinicien doit recommander un traitement par cabazitaxel plutôt qu'une seconde NHT	Forte	B





Evaluation et prise en charge de la maladie ganglionnaire pelvienne BEST OF EAU 2021

TEP/CT ¹⁸F-PSMA-1007 et évaluation de l'atteinte ganglionnaire

- Objectif

- Evaluer l'intérêt diagnostique de la TEP/CT ¹⁸F-PSMA-1007 dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire chez des patients avec un CaP de risque intermédiaire/élevé nouvellement diagnostiqué

- Méthodologie

- 86 patients avec un score MSKCC d'atteinte ganglionnaire > 5% inclus prospectivement de février 2019 à juillet 2020
TEP/CT ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT et curage ganglionnaire élargi

- Résultats

- Nombre moyen de ganglions réséqués : 23,1
- Métastases ganglionnaires (anatomopathologie) :
26 patients (30,2%)

- Conclusions

- Compte tenu de sa faible sensibilité le TEP/CT ¹⁸F-PSMA-1007 ne semble pas pouvoir remplacer le curage ganglionnaire élargi chez les patients à risque intermédiaire/élevé

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Patient based	50,0	91,7	72,2	80,9
Template based	13,5	97,5	30,4	93,4
Slide based	40,0	95,5	72,7	84,0

CaP cN+ chez les patients nouvellement diagnostiqués

- Imagerie
 - 5-10% des patients avec un CaP nouvellement diagnostiqué ont une maladie cNI M0
 - Chez les patients à haut risque et avant la chirurgie, la TEP-PSMA augmente le nombre de patients avec une atteinte ganglionnaire détectable
- Traitement local additionnel
 - L'association d'un traitement local (RT ou PT) à l'ADT permet d'améliorer la SG et la survie spécifique vs ADT seule
 - Si chirurgie, résultats comparables à ceux des patients pN+
- Traitement systémique additionnel
 - Le traitement des CaP cNI repose sur l'ADT au long cours
 - Les analyses de sous-groupes de STAMPEDE n'ont pas démontré de bénéfice sur la SG avec l'association de docétaxel ou d'abiratétone à l'ADT (puissance encore insuffisante et données encore immatures)

Hofman S et al. Lancet 2020;395:1208

James ND et al JAMA Oncol 2016; 2: 348

James ND et al NEJM 2017; 377: 338

Ventimiglia E et al Eur Urol O col 2019; 2:294

Moschini M et al Eur Urol. 2016; 69: 155



Cancer de la prostate métastatique hormonosensible (EAU-ASCO-ESMO)

Traitement des CaP métastatiques hormonosensibles

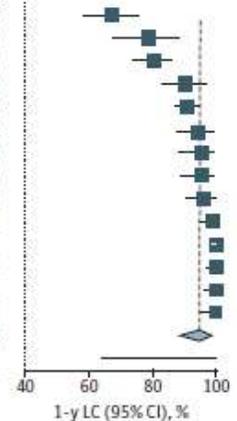
- Radiothérapie des métastases
 - Lehrer et al; JAMA Oncol 2021
 - 21 études – 943 pts (1290 OM)
 - Sites primitifs variés
 - Suivi médian : 16,9 mois
 - **Taux élevé de contrôle local**
 - Faible taux de toxicité
 - Survie selon la maladie primitive

- Mais impact clinique qui reste à démontrer

A 1-y Local control

Source	Cases, n	Total patients, n	Median age, y	Median dose	1-y LC (95% CI), %
Salama et al, ¹⁸ 2012 (mixed)	76	113	64.4	20-60 Gy/3 fx	67.3 (58.3-75.5)
Nuyttens et al, ²² 2015 (mixed)	45	57	66.0	60 Gy/3 fx; 30 Gy/1 fx	78.9 (67.6-88.5)
Wang et al, ²³ 2012 (mixed)	134	166	58.0	27-30 Gy/3 fx	80.7 (74.1-86.2)
Garg et al, ¹⁵ 2012 (mixed)	57	63	61.0	16-24 Gy/1 fx	90.5 (82.8-96.8)
Sutera et al, ¹³ 2019 (mixed)	198	218	66.4	48 Gy/4 fx	90.8 (86.9-94.4)
Scorsetti et al, ²⁰ 2015 (mixed)	49	52	67.0	75 Gy/3 fx	94.2 (87.5-99.2)
Rusthoven et al, ²⁷ 2009 (mixed)	60	63	58.4	Ph I: 36-60 Gy/3 fx; Ph 2: 60 Gy/3 fx	95.2 (88.3-99.0)
Muacevic et al, ²¹ 2013 (prostate)	61	64	66.0	20.2 Gy/1 fx	95.3 (89.1-99.2)
Siva et al, ¹⁰ 2018 (prostate)	48	50	70.0	20 Gy/1 fx	96.0 (90.5-99.9)
Pasqualetti et al, ²⁵ 2018 (prostate)	77	78	NR	24 Gy/1 fx; 27 Gy/3 fx	98.7 (95.0-100)
Rusthoven et al, ²⁶ 2009 (mixed)	63	63	58.0	Ph I: 48-60 Gy/3 fx; Ph 2: 60 Gy/3 fx	100 (98.5-100)
Méndez Romero et al, ¹⁹ 2006 (mixed)	34	34	63.0	30-37.5 Gy/3 fx	100 (97.2-100)
Ost et al, ²⁴ 2018 (prostate)	25	25	70.0	30 Gy/3 fx	100 (96.2-100)
David et al, ²¹ 2020 (breast)	19	19	63.0	20 Gy/1 fx	100 (95.0-100)
Random-effects model		1065			94.7 (88.6-98.6)
Prediction interval					(63.8-100)

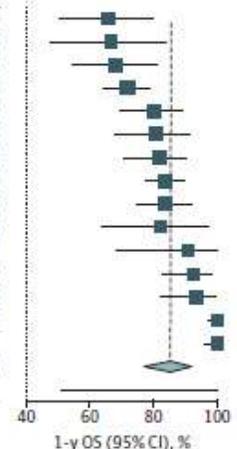
Heterogeneity: $I^2 = 90%$ (95% CI, 86%-94%), $\tau = 0.81%$ (95% CI, 0.36%-2.38%), $\chi^2_{df} = 135.99$ ($P < .01$)



B 1-y Overall survival

Source	Cases, n	Total patients, n	Median age, y	Median dose	1-y OS (95% CI), %
Rusthoven et al, ²⁶ 2009 (mixed)	25	38	58.0	Ph I: 48-60 Gy/3 fx; Ph 2: 60 Gy/3 fx	65.8 (50.3-79.9)
Iyengar et al, ¹⁷ 2014 (NSCLC)	16	24	67.0	19-24 Gy/1fx; 27-33 Gy/3 fx; 35-40 Gy/5 fx	66.7 (47.6-84.1)
Rusthoven et al, ²⁷ 2009 (mixed)	32	47	58.4	Ph I: 36-60 Gy/3 fx; Ph 2: 60 Gy/3 fx	68.1 (54.8-80.9)
Wang et al, ²² 2012 (mixed)	107	149	58.0	27-30 Gy/3 fx	71.8 (64.4-78.8)
Garg et al, ¹⁵ 2012 (mixed)	49	61	61.0	16-24 Gy/1 fx	80.3 (69.6-89.3)
Scorsetti et al, ²⁰ 2015 (mixed)	34	42	67.0	75 Gy/3 fx	81.0 (68.0-91.3)
Salama et al, ¹⁸ 2012 (mixed)	50	61	64.4	20-60 Gy/3 fx	82.0 (70.9-90.2)
Sutera et al, ¹³ 2019 (mixed)	123	147	66.4	48 Gy/4 fx	83.7 (77.7-89.5)
Palma et al, ²⁴ 2019 (mixed)	56	66	67.0	36-60 Gy/3-8 fx; 16-24 Gy/1fx	83.6 (74.5-91.8)
Méndez Romero et al, ¹⁹ 2006 (mixed)	14	17	63.0	30-37.5 Gy/3 fx	82.4 (64.0-97.2)
Henke et al, ¹⁶ 2018 (mixed)	10	11	64.0	50 Gy/5 fx	90.9 (68.1-100)
Milano et al, ²⁰ 2009 (breast)	37	40	48.0	NR	92.5 (82.7-98.6)
Nuyttens et al, ²² 2015 (mixed)	28	30	66.0	60 Gy/3 fx; 30 Gy/1 fx	93.3 (82.3-99.4)
Siva et al, ¹⁰ 2018 (prostate)	33	33	70.0	20 Gy/1 fx	100 (97.1-100)
Ost et al, ²⁴ 2018 (prostate)	25	25	70.0	30 Gy/3 fx	100 (96.2-100)
Random-effects model		791			85.3 (77.0-92.0)
Prediction interval					(50.8-100)

Heterogeneity: $I^2 = 82%$ (95% CI, 71%-88%), $\tau = 0.72%$ (95% CI, 0.30%-2.09%), $\chi^2_{df} = 75.85$ ($P < .01$)



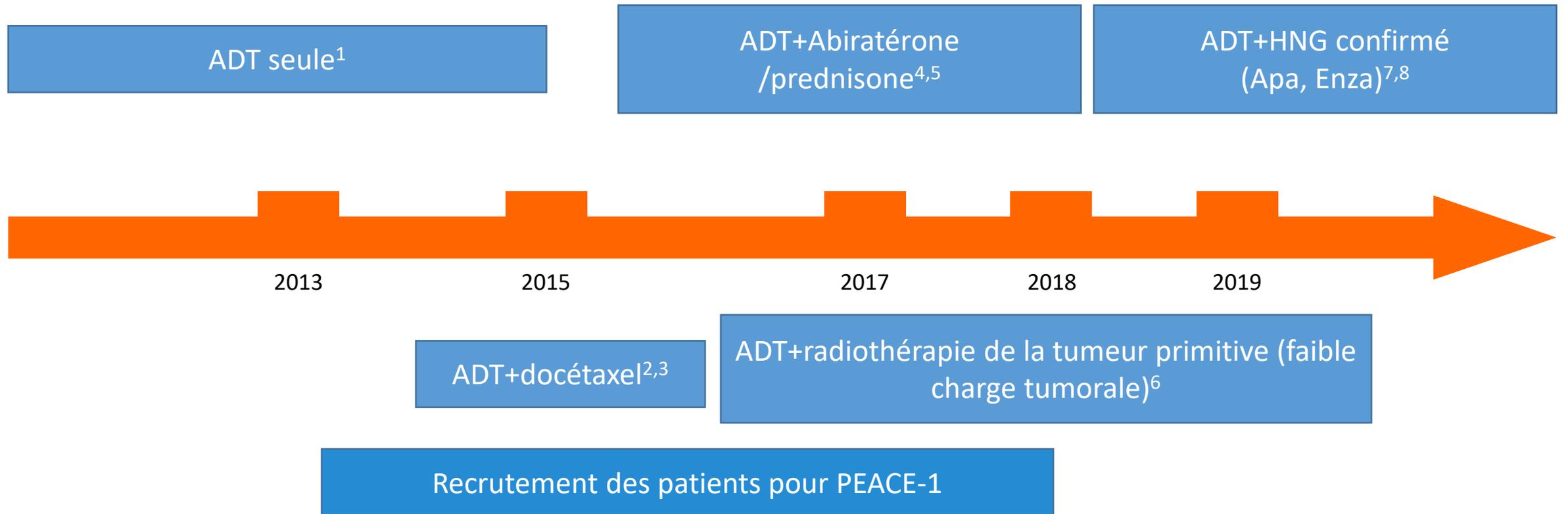
Traitement des CaP métastatiques hormonosensibles

- Ce que nous devons faire... poursuivre les essais cliniques...
- CaP oligométastatiques et hormonosensibles : essais de traitements ciblant directement les métastases

	PLATON (CCTG PR20)	PRESTO (GETUG-PEACE 6)	STAMPEDE Oligomets	STARPORT (VA)
Statut de la maladie	De novo + récurrence	De novo + récurrence	De novo	Récurrence
Imagerie	Scinti os/CT scan	TEP/CT	Scinti os/CT scan	Scinti os/CT scan + TEP/CT
Définition oligométastatique	≤ 5	≤ 5 (≥ 1 lésion osseuse)	≤ 3	≤ 5
ADT	Oui, continu	Oui, tt intermittent autorisé (bras expérimental)	Oui, continu	Oui, selon recos NCCN
Critère principal	Survie sans échec	Survie sans CPCR	SG	Survie sans CPCR
Echantillon	410	350	1800	464
Patients inclus	117	47	Q3 2021	Recrutement à venir

Traitement des CaP métastatiques hormonosensibles

- Evolution très rapide des standards de prise en charge



¹Gravis G, Lancet Oncol 2013, ²Sweeney C, NEJM 2015, ³James N, Lancet 2016, ⁴Fizazi K, NEJM 2017, ⁵James N, NEJM 2017, ⁶Parker C, Lancet 2018, ⁷Davis I, NEJM 2019, ⁸Chi K, NEJM 2019

PEACE-I : schéma de l'étude

Critères d'inclusion

- CaPmHS *de novo*
- Métastases à distance avec ≥ 1 lésion sur la scinti os. et/ou le scanner
- ECOG PS 0-2

Pendant l'étude

- Poursuite de l'ADT

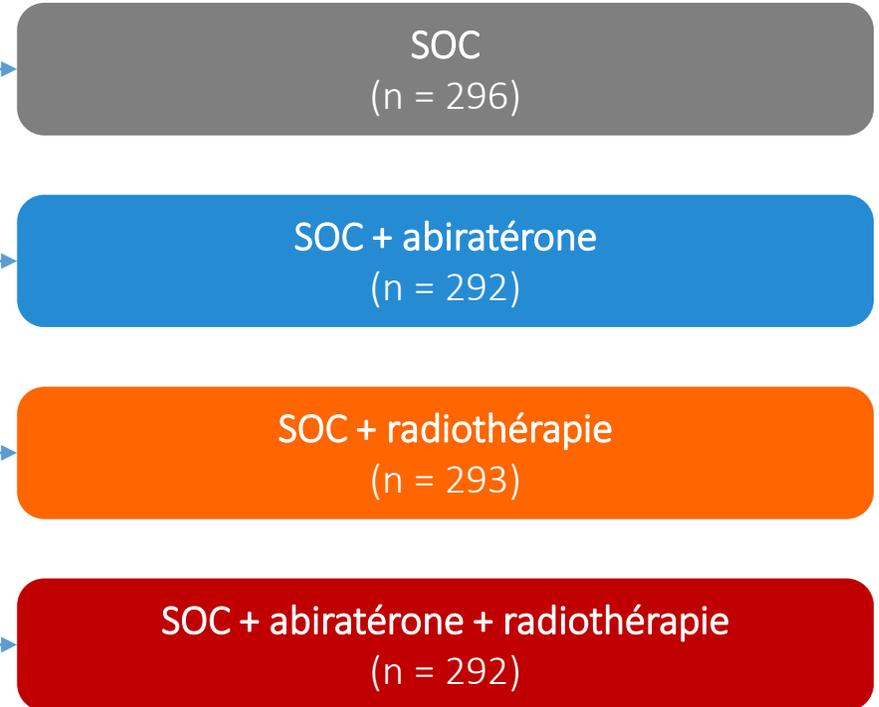
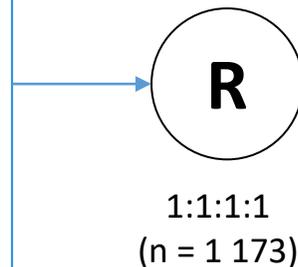
Autorisé

- ADT ≤ 3 mois

Stratification

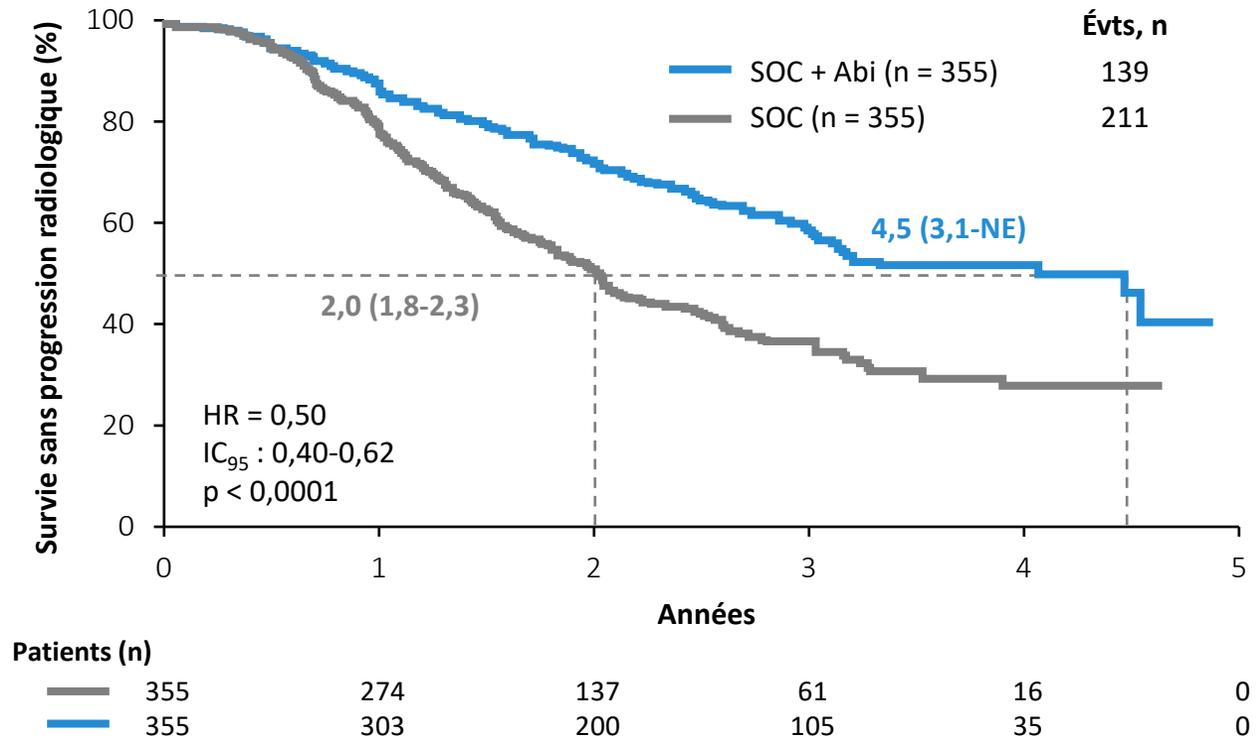
- ECOG PS (0 vs 1-2)
- Sites métastatiques (ganglions vs os vs viscères)
- Type de castration (orchidectomie vs agonistes de la LHRH vs antagonistes de la LHRH)
- Docétaxel (oui vs non)

Nov 2013 – Dec 2013



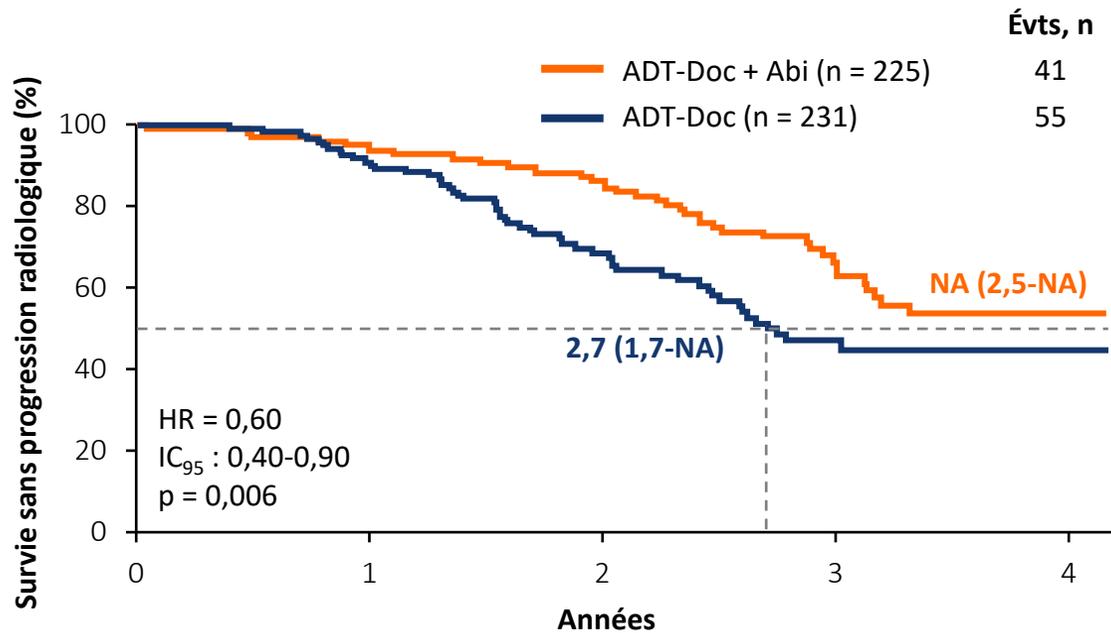
PEACE-I : survie sans progression radiologique (SSPr)

- Population ADT + docétaxel



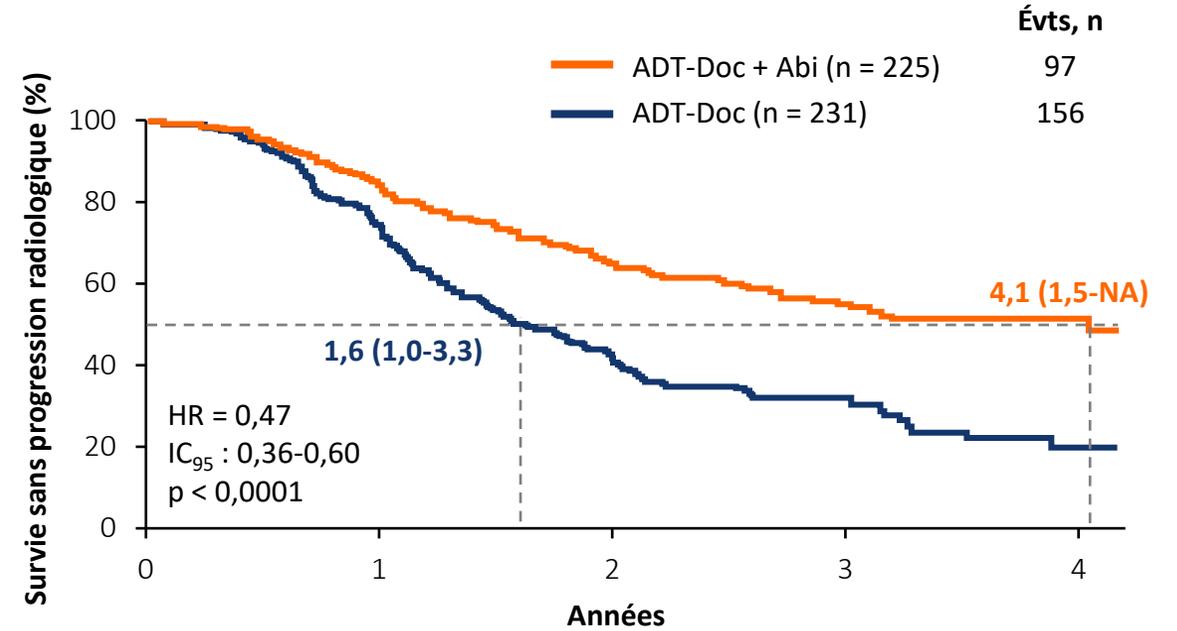
PEACE-I : SSPr en fonction du volume tumoral métastatique

SSPr et "faible volume tumoral" métastatique
(population ADT+docétaxel)



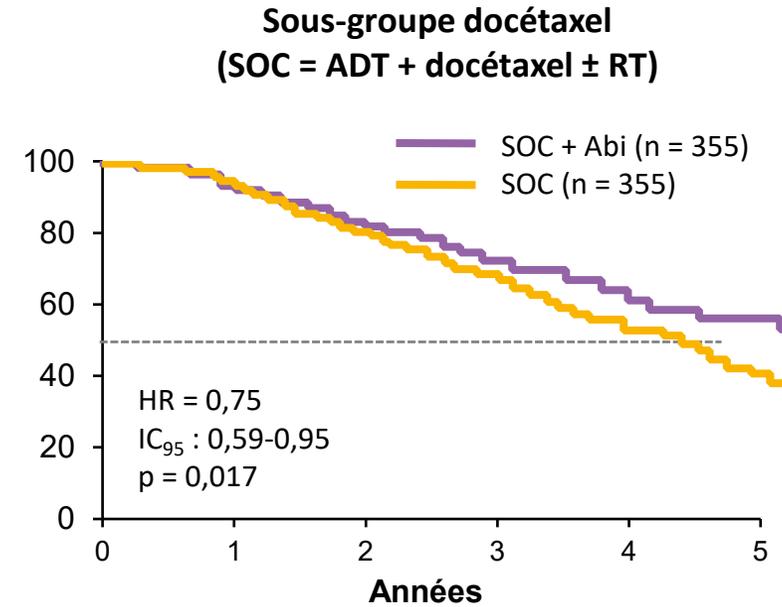
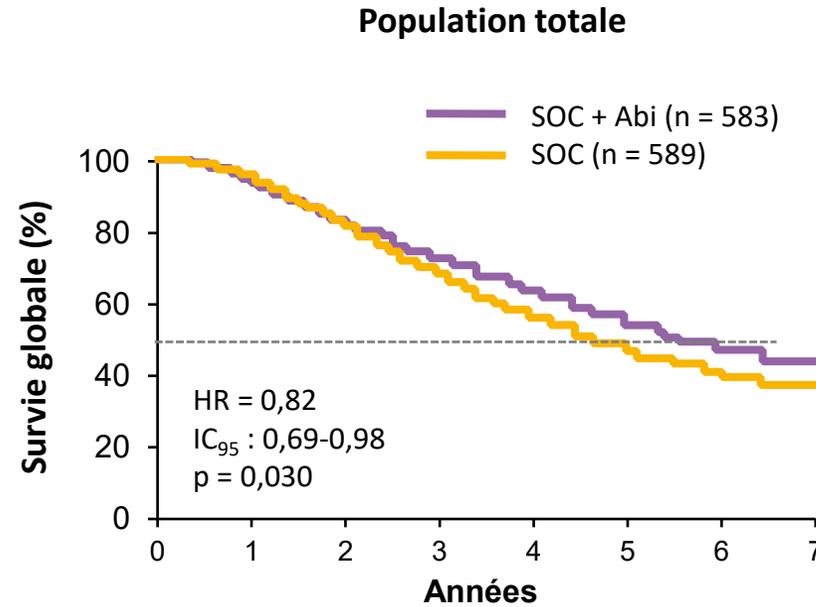
Patients (n)		Années				
ADT-Doc (n = 231)	122	110	65	25	8	
ADT-Doc + Abi (n = 225)	129	120	93	39	11	

SSPr et "volume tumoral élevé"
(population ADT+docétaxel)



Patients (n)		Années				
ADT-Doc (n = 231)	231	162	71	35	8	
ADT-Doc + Abi (n = 225)	225	182	107	66	24	

PEACE 1 : résultats de survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo



Patients (n)

—	589	556	480	334	207	101	37	4
—	583	541	470	340	230	111	47	6

—	355	329	281	172	78	18
—	355	328	287	183	98	25

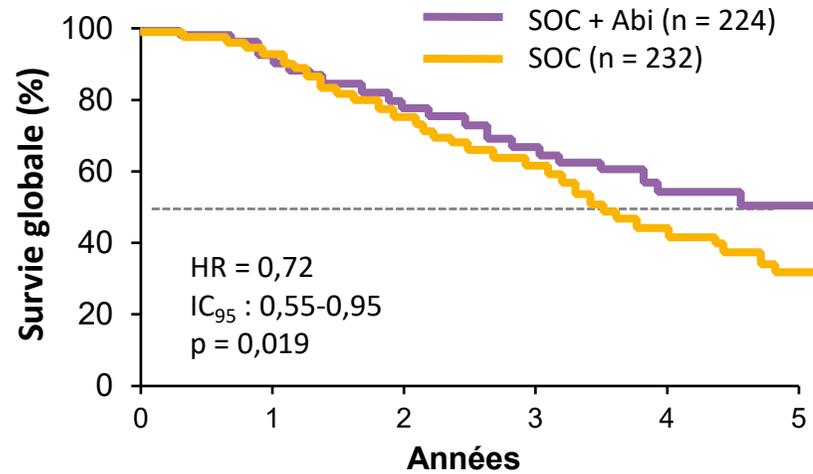
	Évts	Médiane, années (IC ₉₅)
—	228	5,7 (5,1-NE)
—	268	4,7 (4,3-5,3)

	Évts	Médiane, années (IC ₉₅)
—	121	NE (4,5-NE)
—	151	4,4 (3,8-4,9)

PEACE 1 : résultats de survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo

Résultats de survie globale selon le volume tumoral

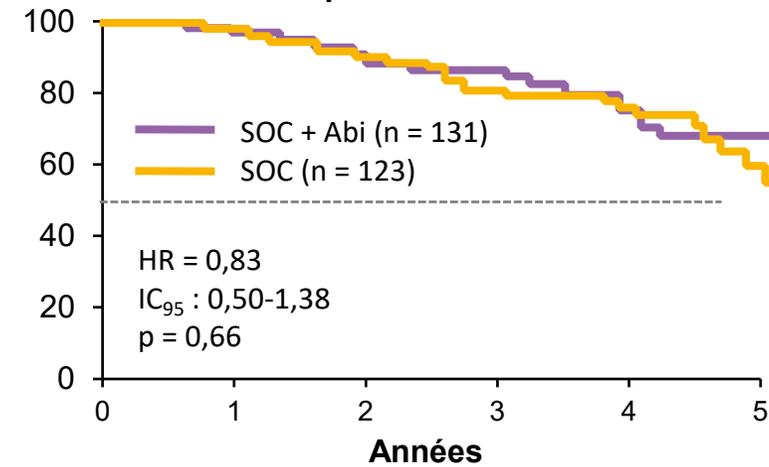
Sous-groupe docétaxel
(SOC = ADT + docétaxel ± RT)
Haut volume tumoral :
allongement significatif de la SG



Patients (n)	0	1	2	3	4	5
SOC (n = 232)	232	210	171	101	39	6
SOC + Abi (n = 224)	224	201	171	103	57	16

Évts	Médiane, années (IC ₉₅)
92	5,1 (3,8-NE)
120	3,5 (3,2-4,0)

Sous-groupe docétaxel
(SOC = ADT + docétaxel ± RT)
Faible volume tumoral :
données encore immatures,
très peu d'événements



Patients (n)	0	1	2	3	4	5
SOC (n = 123)	123	119	110	71	39	12
SOC + Abi (n = 131)	131	127	116	80	41	9

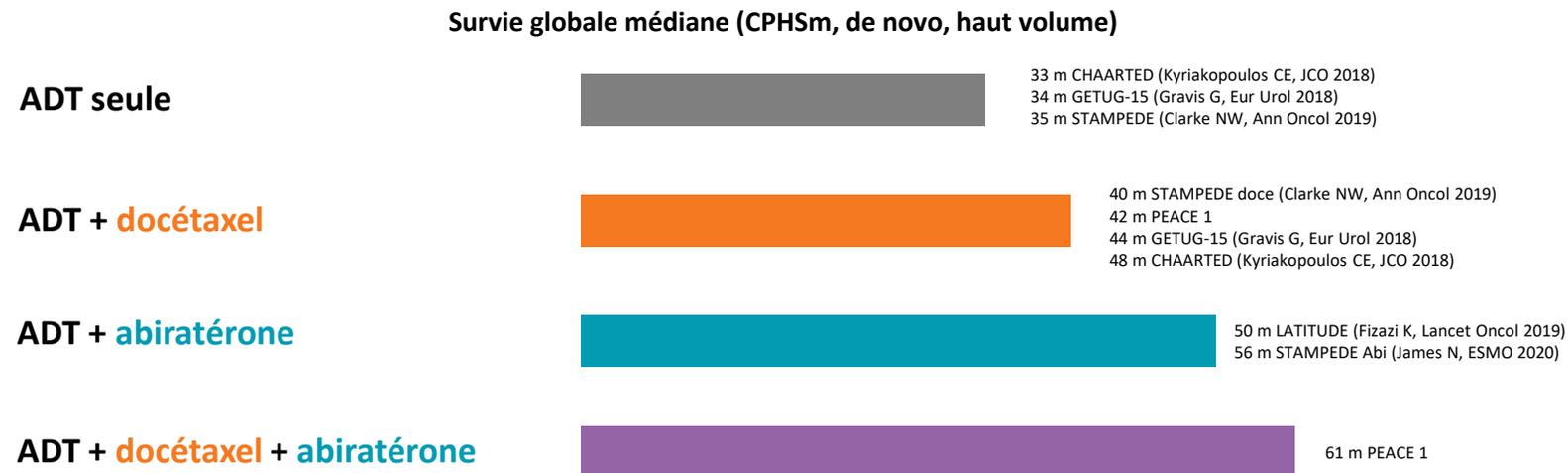
Évts	Médiane, années (IC ₉₅)
29	NE (NE-NE)
31	NE (4,7-NE)

PEACE 1 : résultats de survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo

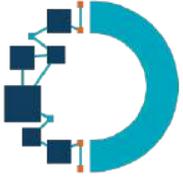
- Pas de toxicités inattendues, pas d'augmentation de la toxicité de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie du fait de la combinaison

Toxicité, n (%)	SOC (\pm RT) + abiratérone (n = 346)	SOC (\pm RT) (n = 350)
Neutropénie	34 (10)	32 (9)
Neutropénie fébrile	18 (5)	19 (5)
Hépatique	20 (6)	2 (1)
Hypertension	76 (22)	45 (13)
Hypokaliémie	11 (3)	1 (0)
Cardiaque	6 (2)	5 (1)
Fatigue	10 (3)	15 (4)
Gastro-intestinale	14 (4)	18 (5)
Grade 5	7 (2)	3 (1)

PEACE 1 : résultats de survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo



- Allongement significatif de la SSP radiographique et de la survie globale avec l'association d'abiratérone au docétaxel en plus de la déprivation androgénique
- Gain de survie de 1,5 an pour les patients avec haut volume tumoral (5,1 versus 3,5 ans)
- La trithérapie devient le standard chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo avec haut volume tumoral



Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (ASCO-ESMO)

Phase 3 study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION)

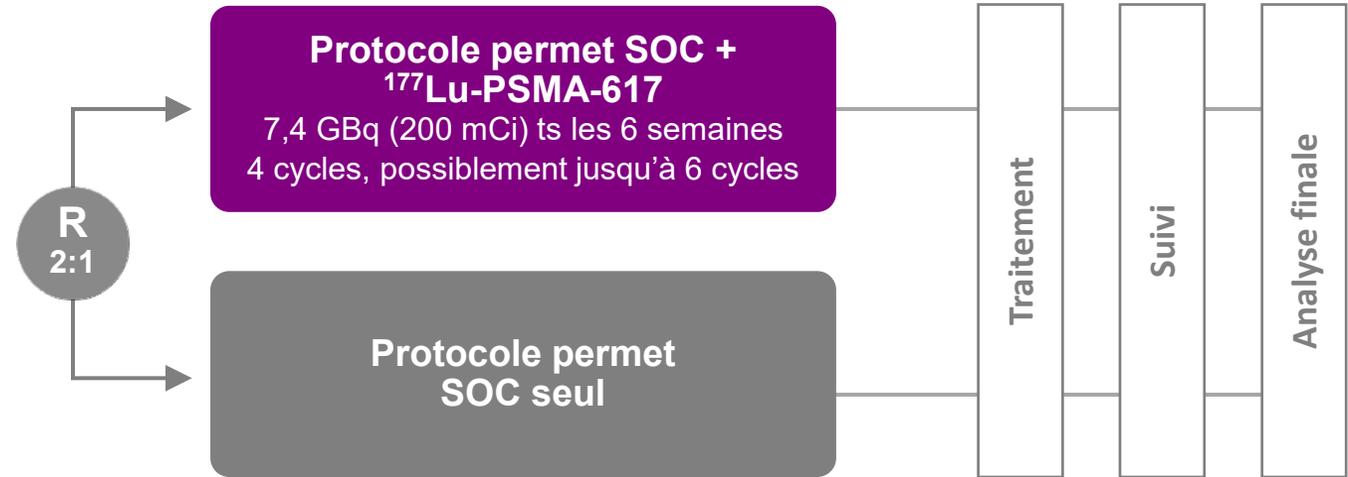
Presenter: Michael J. Morris, Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Co-authors: J. de Bono, K. N. Chi, K. Fizazi, K. Herrmann, K. Rahbar, S. T. Tagawa, L. T. Nordquist, N. Vaishampayan, G. El-Haddad, C. H. Park, T. M. Beer, W. J. Pérez-Contreras, M. DeSilvio, E. Kpamegan, G. Gericke, R. A. Messmann, B. J. Krause, O. Sartor, for the VISION investigators

Design de l'étude VISION

Eligibilité

- Traitement antérieur avec les 2:
 - ≥ 1 inhibiteur des récepteurs aux androgènes
 - 1 ou 2 lignes de taxane
- Protocole permet SOC prévu avant randomisation
 - Excluant chimiothérapie immunothérapie, radium-223, drogues à l'étude
- ECOG performance status 0-2
- Fonctionnement adéquate des organes majeurs et de la moëlle osseuse
- PSMA-positive CPRCm sur PET/CT avec 68Ga-PSMA-11



Objectifs primitifs alternatifs

- Survie sans progression radiologique
- Survie globale

Objectifs secondaires clés

- Temps jusqu'au 1er événement osseux symptomatique
- RECIST v1.1 taux de réponse global
- RECIST v1.1 taux de contrôle maladie

Autres objectifs secondaires

- Sécurité et tolérance
- Biomarqueurs incluant le PSA
- Qualité de vie et douleur
 - FACT-P
 - Brief pain inventory - short form
 - EQ-5D-5L

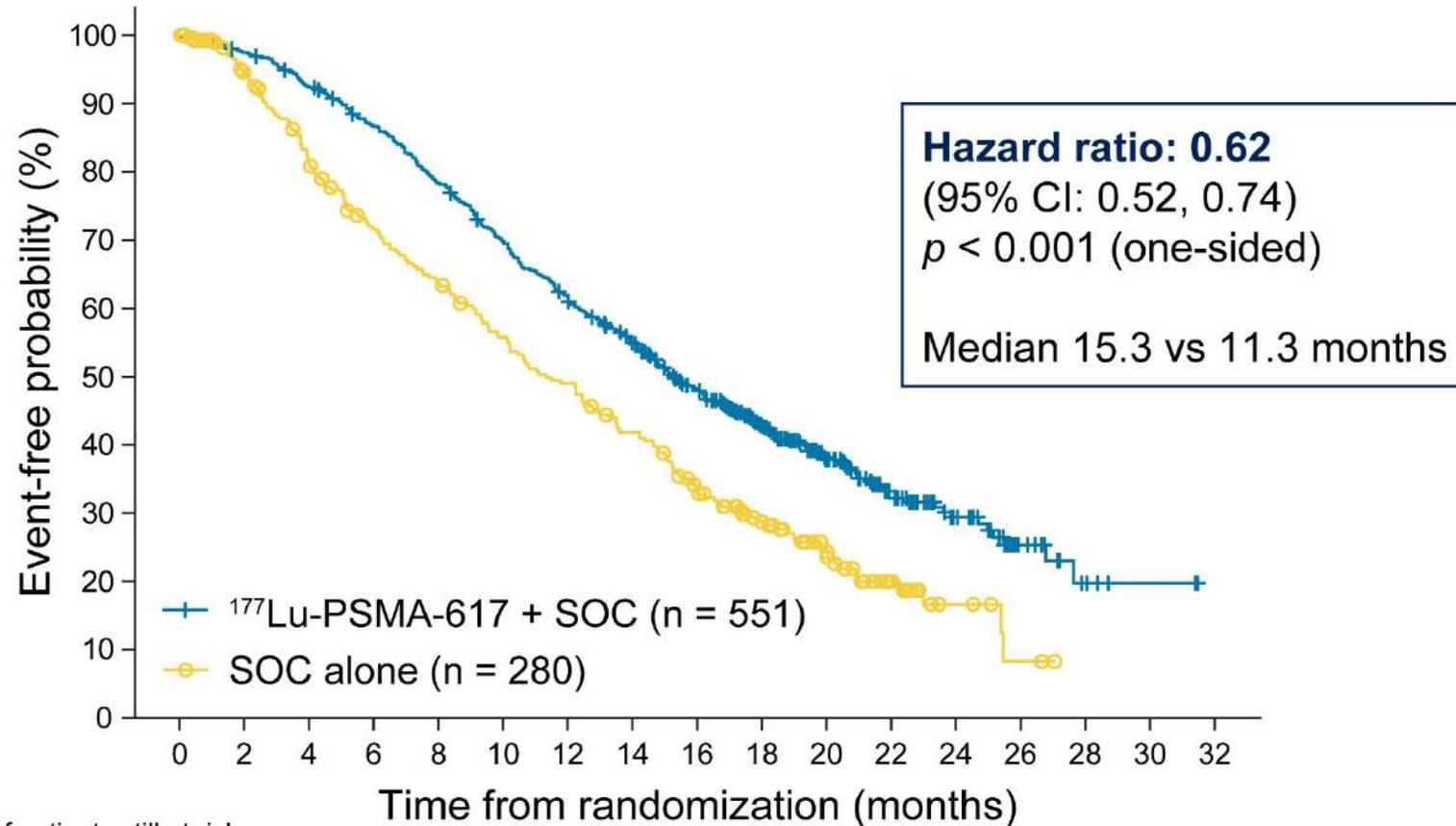
➤ ~87% des patients screené ont atteint le critère d'imagerie pour PSMA + CPRCm de VISION

CT: computed tomography; ECOG: eastern cooperative oncology group; EQ-5D-5L: europe quality of life (EuroQol) - 5 domain 5 level scale; FACT-P: functional assessment of cancer therapy - prostate; mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer; PET: position emission tomography; PSA: prostate-specific antigen; PSMA: prostate-specific membrane antigen; RECIST: response evaluation criteria solid tumours; SOC: standard of care.

Primary endpoints: ^{177}Lu -PSMA-617 prolonged OS

Primary analysis

All randomized patients
(N = 831)

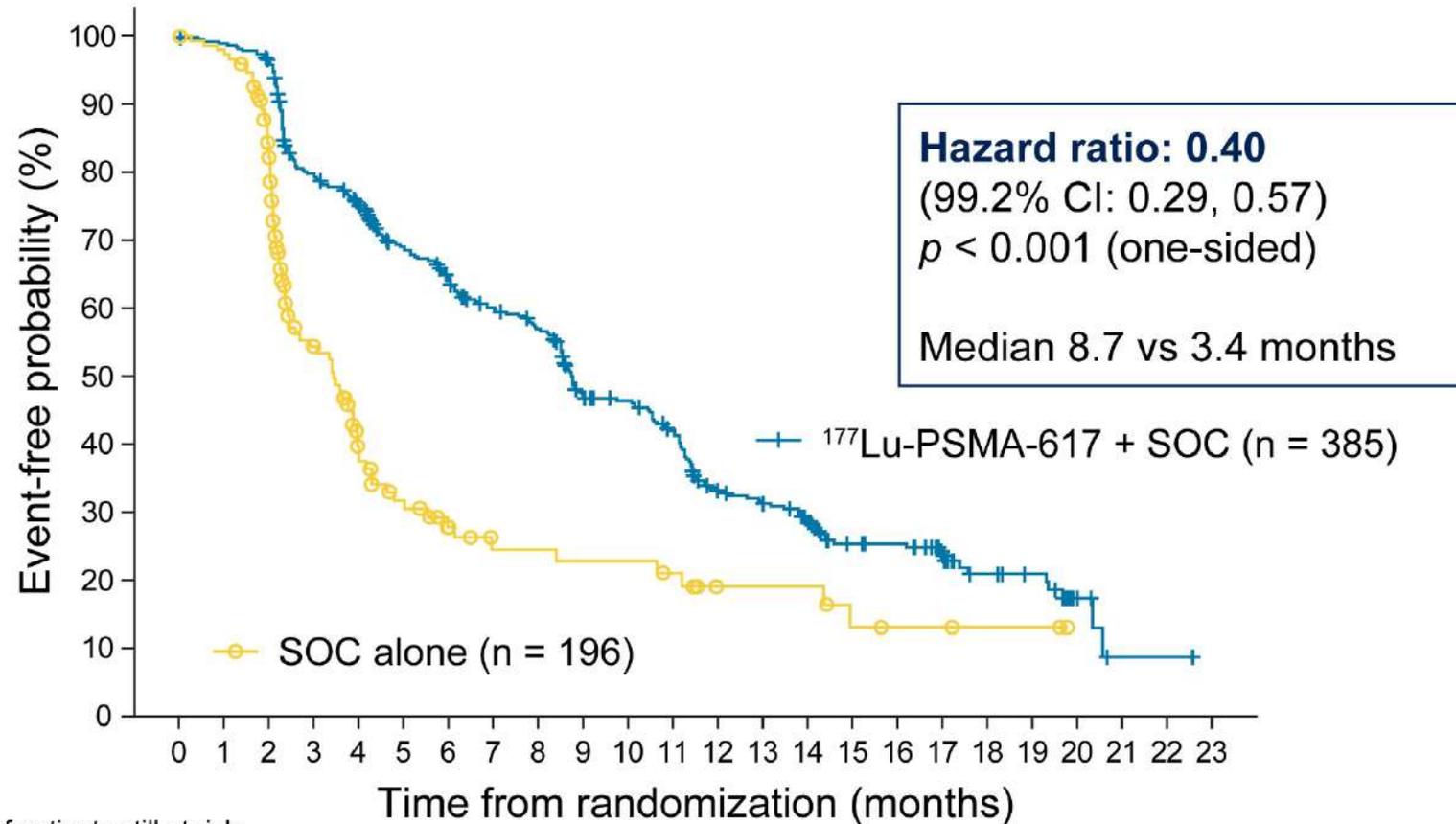


Number of patients still at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
^{177}Lu -PSMA-617 + SOC	551	535	506	470	425	377	332	289	236	166	112	63	36	15	5	2	0
SOC alone	280	238	203	173	155	133	117	98	73	51	33	16	6	2	0	0	0

Primary endpoints: ^{177}Lu -PSMA-617 improved rPFS

Primary analysis
rPFS analysis set
(n = 581)



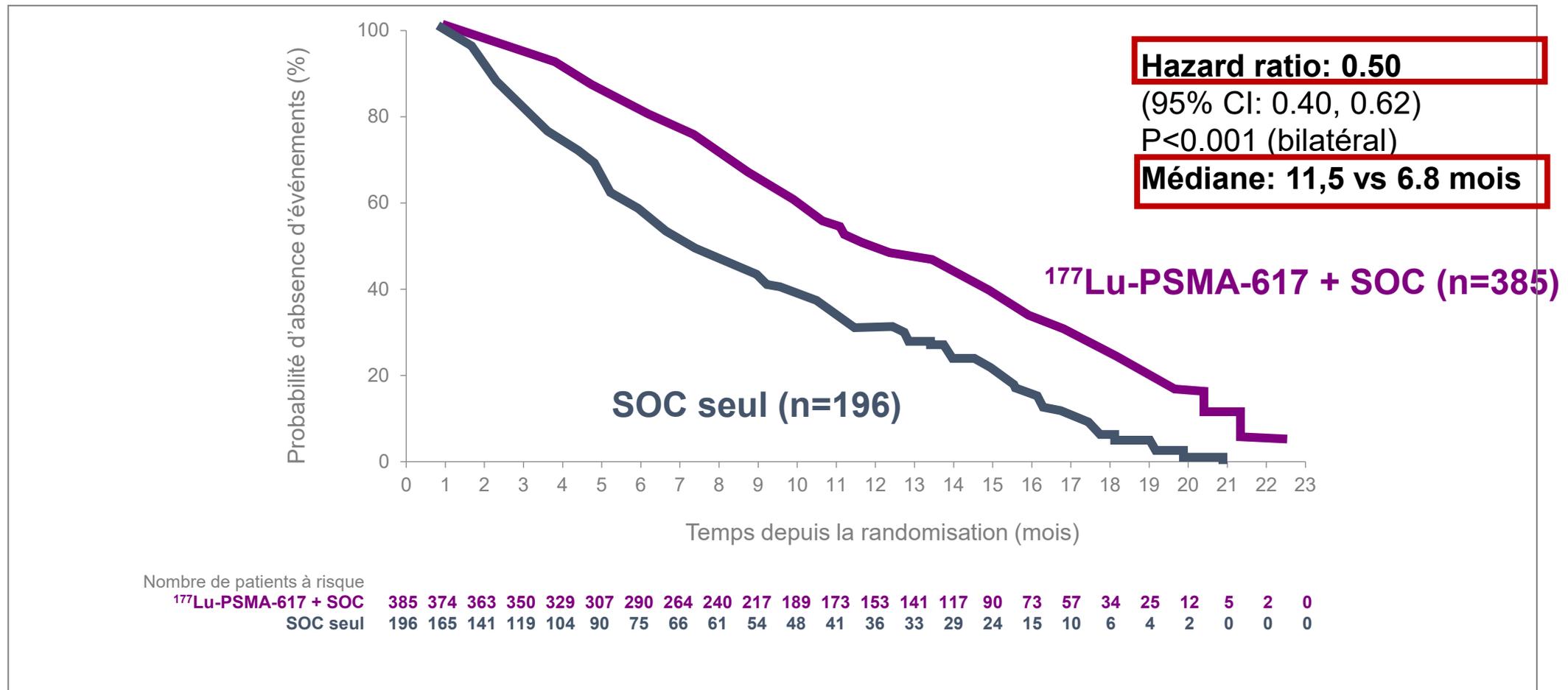
Number of patients still at risk

^{177}Lu -PSMA-617 + SOC	385	373	362	292	272	235	215	194	182	146	137	121	88	83	71	51	49	37	21	18	6	1	1	0
SOC alone	196	146	119	58	36	26	19	14	14	13	13	11	7	7	7	4	3	3	2	2	0	0	0	0

Objectifs secondaires clés: Temps jusqu'au premier événement osseux

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 retarde l'apparition d'événements osseux symptomatiques

SSPr analyse set (n=581)



Treatment-emergent adverse events grouped as topics of interest: no unexpected or concerning safety signals

Patients, n (%)	All grades		Grade 3–5	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC (n = 529)	SOC alone (n = 205)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC (n = 529)	SOC alone (n = 205)
Fatigue	260 (49.1)	60 (29.3)	37 (7.0)	5 (2.4)
Bone marrow suppression	251 (47.4)	36 (17.6)	124 (23.4)	14 (6.8)
Leukopenia	66 (12.5)	4 (2.0)	13 (2.5)	1 (0.5)
Lymphopenia	75 (14.2)	8 (3.9)	41 (7.8)	1 (0.5)
Anemia	168 (31.8)	27 (13.2)	68 (12.9)	10 (4.9)
Thrombocytopenia	91 (17.2)	9 (4.4)	42 (7.9)	2 (1.0)
Dry mouth	208 (39.3)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea and vomiting	208 (39.3)	35 (17.1)	8 (1.5)	1 (0.5)
Renal effects	46 (8.7)	12 (5.9)	18 (3.4)	6 (2.9)
Second primary malignancies	11 (2.1)	2 (1.0)	4 (0.8)	1 (0.5)
Intracranial hemorrhage	7 (1.3)	3 (1.5)	5 (0.9)	2 (1.0)

Treatment-emergent adverse events grouped as topics of interest: no unexpected or concerning safety signals

Patients, n (%)	All grades		Grade 3–5	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC (n = 529)	SOC alone (n = 205)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC (n = 529)	SOC alone (n = 205)
Fatigue	260 (49.1)	60 (29.3)	37 (7.0)	5 (2.4)
Bone marrow suppression	251 (47.4)	36 (17.6)	124 (23.4)	14 (6.8)
Leukopenia	66 (12.5)	4 (2.0)	13 (2.5)	1 (0.5)
Lymphopenia	75 (14.2)	8 (3.9)	41 (7.8)	1 (0.5)
Anemia	168 (31.8)	27 (13.2)	68 (12.9)	10 (4.9)
Thrombocytopenia	91 (17.2)	9 (4.4)	42 (7.9)	2 (1.0)
Dry mouth	208 (39.3)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea and vomiting	208 (39.3)	35 (17.1)	8 (1.5)	1 (0.5)
Renal effects	46 (8.7)	12 (5.9)	18 (3.4)	6 (2.9)
Second primary malignancies	11 (2.1)	2 (1.0)	4 (0.8)	1 (0.5)
Intracranial hemorrhage	7 (1.3)	3 (1.5)	5 (0.9)	2 (1.0)

Treatment-emergent adverse events grouped as topics of interest: no unexpected or concerning safety signals

Patients, n (%)	All grades		Grade 3–5	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC (n = 529)	SOC alone (n = 205)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC (n = 529)	SOC alone (n = 205)
Fatigue	260 (49.1)	60 (29.3)	37 (7.0)	5 (2.4)
Bone marrow suppression	251 (47.4)	36 (17.6)	124 (23.4)	14 (6.8)
Leukopenia	66 (12.5)	4 (2.0)	13 (2.5)	1 (0.5)
Lymphopenia	75 (14.2)	8 (3.9)	41 (7.8)	1 (0.5)
Anemia	168 (31.8)	27 (13.2)	68 (12.9)	10 (4.9)
Thrombocytopenia	91 (17.2)	9 (4.4)	42 (7.9)	2 (1.0)
Dry mouth	208 (39.3)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea and vomiting	208 (39.3)	35 (17.1)	8 (1.5)	1 (0.5)
Renal effects	46 (8.7)	12 (5.9)	18 (3.4)	6 (2.9)
Second primary malignancies	11 (2.1)	2 (1.0)	4 (0.8)	1 (0.5)
Intracranial hemorrhage	7 (1.3)	3 (1.5)	5 (0.9)	2 (1.0)

Treatment-emergent adverse events grouped as topics of interest: no unexpected or concerning safety signals

Patients, n (%)	All grades		Grade 3–5	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC (n = 529)	SOC alone (n = 205)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC (n = 529)	SOC alone (n = 205)
Fatigue	260 (49.1)	60 (29.3)	37 (7.0)	5 (2.4)
Bone marrow suppression	251 (47.4)	36 (17.6)	124 (23.4)	14 (6.8)
Leukopenia	66 (12.5)	4 (2.0)	13 (2.5)	1 (0.5)
Lymphopenia	75 (14.2)	8 (3.9)	41 (7.8)	1 (0.5)
Anemia	168 (31.8)	27 (13.2)	68 (12.9)	10 (4.9)
Thrombocytopenia	91 (17.2)	9 (4.4)	42 (7.9)	2 (1.0)
Dry mouth	208 (39.3)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea and vomiting	208 (39.3)	35 (17.1)	8 (1.5)	1 (0.5)
Renal effects	46 (8.7)	12 (5.9)	18 (3.4)	6 (2.9)
Second primary malignancies	11 (2.1)	2 (1.0)	4 (0.8)	1 (0.5)
Intracranial hemorrhage	7 (1.3)	3 (1.5)	5 (0.9)	2 (1.0)



Qualité de vie, douleur et sécurité dans la phase 3 VISION du ^{177}Lu -PSMA-617 chez des patients avec CPRCm

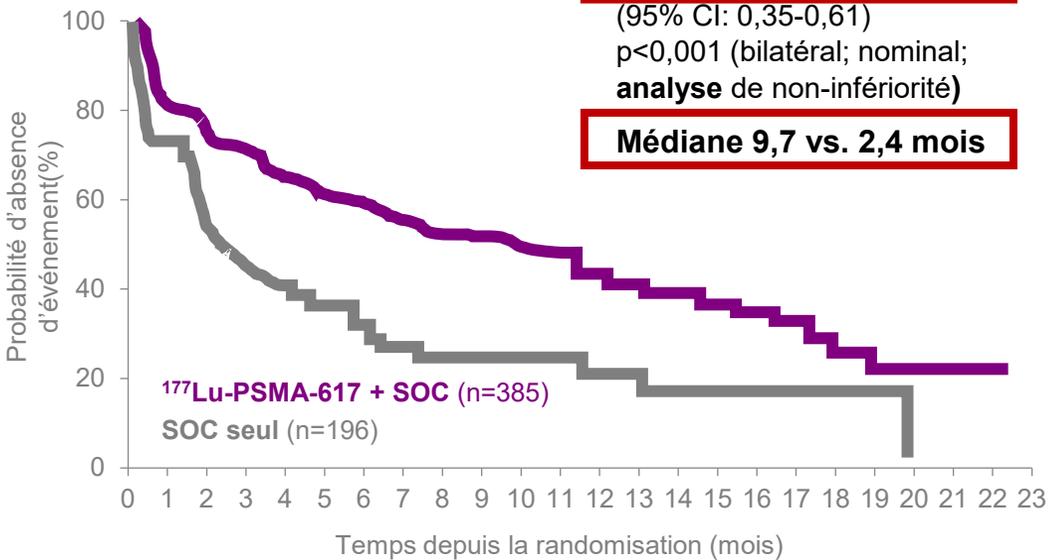
K. Herrmann, et al., ESMO® 2021, Abs #576MO

Temps jusqu'à la dégradation de la Qualité de vie et la douleur

FACT-P total score

Temps jusqu'à dégradation en faveur du bras ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Analyse SSPr (n=581)



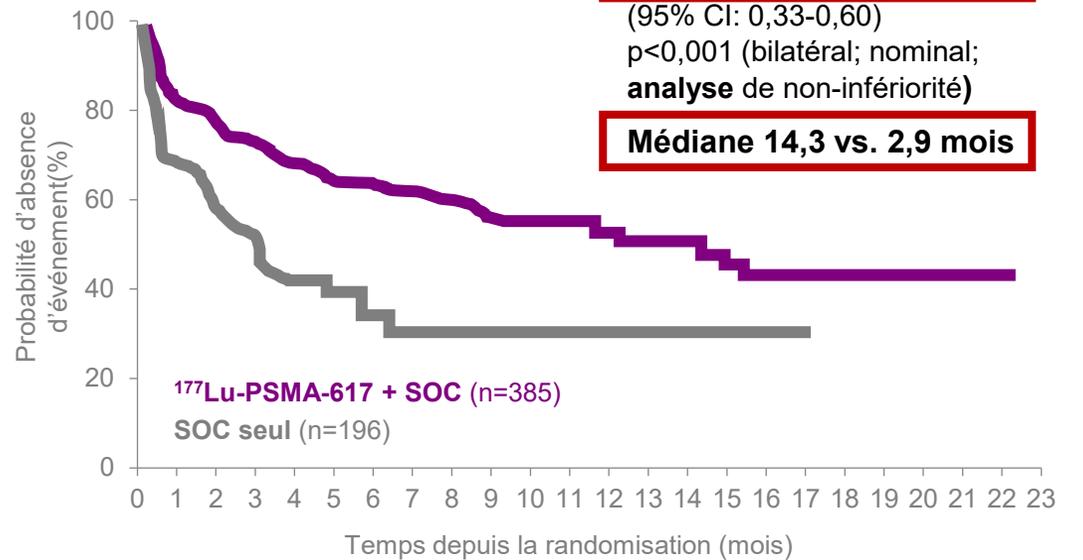
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC	385	289	255	235	201	167	146	126	110	89	76	72	54	51	46	33	27	21	10	7	4	2	1	0
SOCseul	196	97	66	42	30	21	14	10	8	8	6	6	5	5	4	4	3	2	2	2	0	0	0	0

Temps jusqu'à la 1^{ère} diminution ≥ 10-point dans FACT-P depuis la baseline

BPI-SF pain intensity

Temps jusqu'à dégradation en faveur du bras ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Analyse SSPr (n=581)



¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC	385	296	265	238	197	162	146	129	113	87	70	66	51	48	42	24	21	15	8	6	2	2	1	0
SOCseul	196	94	65	37	25	19	12	7	5	5	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0

Temps jusqu'à l'augmentation ≥ 30% ou -point ≥ 2-point dans BPI-SF l'intensité de la douleur depuis la baseline

BPI-SF: brief pain inventory - short form; CI: confidence interval; FACT-P: functional assessment of cancer therapy - prostate; PSMA: prostate-specific membrane antigen; SOC: protocol-permitted standard of care.

Essais de phase III prévus à des stades plus précoces

	PSMAAddition	PSMAFore	SPLASH	ProstAct
Agent expérimental	77Lu-PSMA-617	177Lu-PSMA-617	177Lu-PNT2002	177Lu-TLX591
Stade de la maladie	CPHSm	CPRCm pré CT	CPRCm pré CT	CPRCm post-docétaxel
Critères principaux	SSPr SG	SSPr SG	SSPr	SSPr
Nombre de patients	1126	495	415	387
Compagnie	Novartis	Novartis	Point Biopharma	Telix

Take Home Messages – Cancer de la prostate avancé

- Maladie ganglionnaire pelvienne
 - Le TEP-PSMA ne remplace pas le curage en cas de prostatectomie
 - Le TEP-PSMA va augmenter le nombre de cN+ : N'oublions pas les recommandations pour autant
- Cancer de la prostate métastatique hormonosensible
 - Radiothérapie des métastases : pour une médecine fondée sur les preuves... Incluons !
 - PEACE I : Le triplet « Suppression Androgénique – Docétaxel – Abiratérone » augmente la survie sans progression radiologique et la survie globale
- Cancer de la prostate résistant à la castration
 - Le Lu177 – PSMA une nouvelle arme pour l'avenir



ESMO 2021

Abiratérone ± enzalutamide dans le CPHS non métastatique à haut risque : résultats de STAMPEDE

Méthodologie

- STAMPEDE : étude de plateforme multibras, multistade
- Pour cette comparaison (abiratérone ± enzalutamide + ADT versus ADT), population avec de novo un CPHS non métastatique à haut risque, N+M0 ou NOMO avec ≥ 2 critères de haut risque ou récurrence après traitement local si signes d'agressivité

M0 – Pas de métastases osseuses sur scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse

Nouvellement diagnostiqué

- N+ ou
- N0 et ≥ 2 parmi :
 - stade T3 ou T4
 - PSA ≥ 40 ng/mL
 - score de Gleason 8, 9 ou 10

Rechute après prostatectomie ou RT

- N+
- PSA ≥ 4 ng/mL, temps de doublement < 6 mois
- PSA ≥ 20 ng/mL

Tous patients

Consentement éclairé
Éligibles à tous les protocoles de traitement et au suivi

Critères d'inclusion sur : www.stampetrial.org

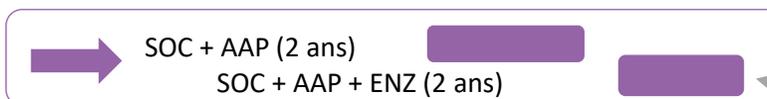
- Bras de référence : ADT ± RT ; regroupement des cohortes ADT + abiratérone (AAP) et cohorte ADT + AAP + enzalutamide (ENZ)

(n = 1 974)

2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016

R

1:1



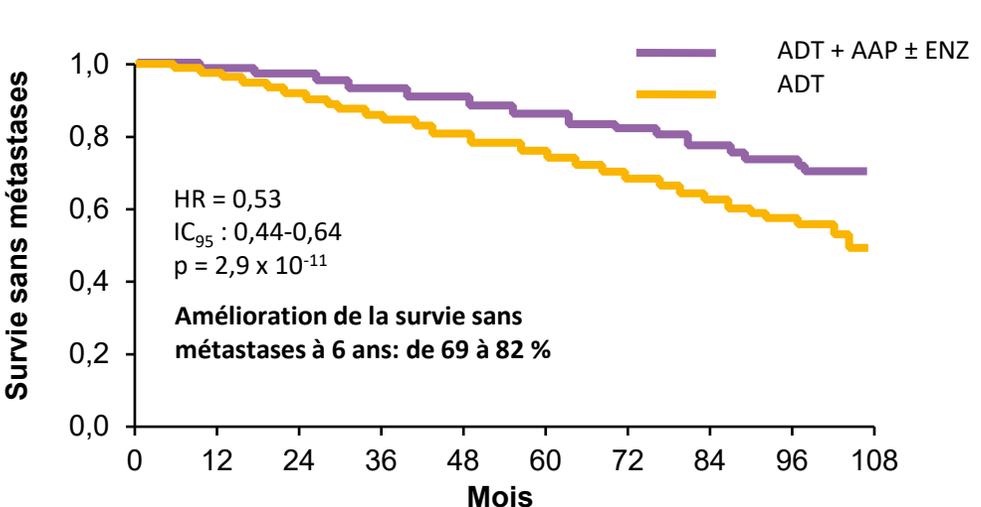
Périodes de recrutement

Critère principal : survie sans métastases
(critère intermédiaire de la SG)

Abiratérone ± enzalutamide dans le CPHS non métastatique à haut risque : résultats de STAMPEDE

Résultats : survie sans métastases

- 1 974 patients
 - Âge médian : 68 ans
 - PSA médian : 34 ng/mL
 - N1 : 39 %
 - RT pour 99 % des nouvellement diagnostiqués N0, 71 % des nouvellement diagnostiqués N1 et 7 % des prétraités
- Suivi médian : 72 mois



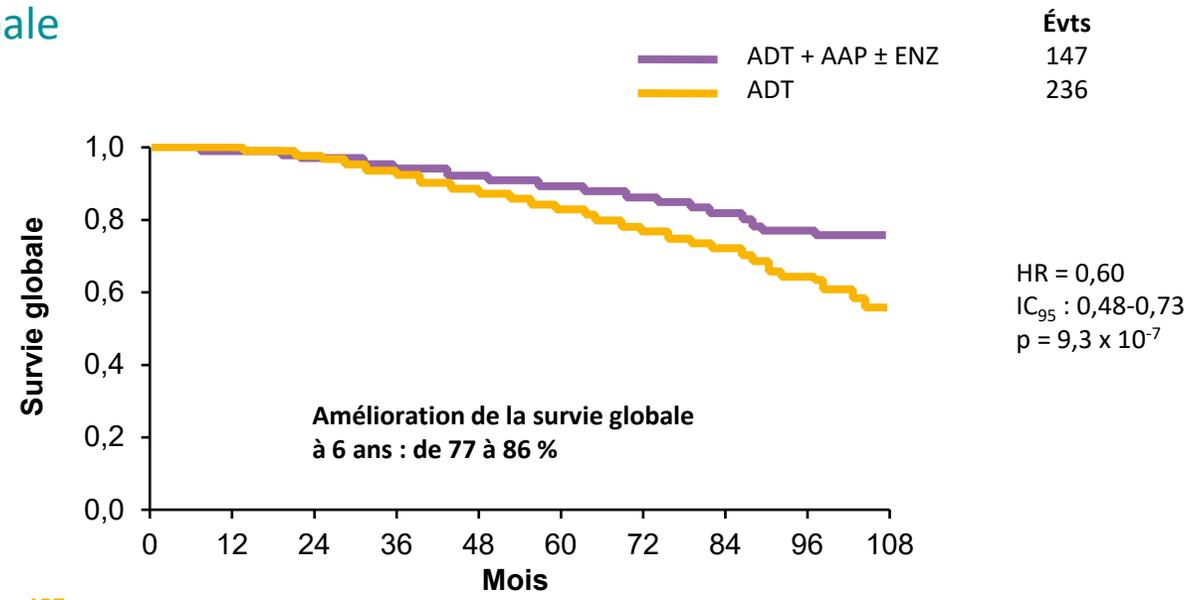
Évts
180
306

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
ADT										
n	988	950	894	836	767	550	329	172	53	9
Censurés	0	8	11	14	26	201	387	522	632	673
Évts	0	30	83	138	195	237	272	294	303	306
ADT + AAP ± ENZ										
n	986	948	917	884	839	622	369	198	71	14
Censurés	0	21	28	31	45	225	460	615	737	792
Évts	0	17	41	71	102	139	157	173	178	180

- Analyse en sous-groupes : bénéfique de l'hormonothérapie sans tous les sous-groupes, significatif sauf pour ECOG PS 2 (effectif faible)
- Analyse selon la période de randomisation :
 - ADT + AAP versus ADT : HR = 0,54 ; IC₉₅ : 0,43-0,68 ; p = 3,2 x 10⁻⁷
 - ADT + AAP + ENZ versus ADT : HR = 0,53 ; IC₉₅ : 0,39-0,71 ; p = 2,1 x 10⁻⁵
 - Test d'interaction : HR = 1,2 ; p = 0,91

Abiratérone ± enzalutamide dans le CPHS non métastatique à haut risque : résultats de STAMPEDE

Résultats : survie globale



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
ADT										
n	988	974	947	901	837	610	368	200	63	10
Censurés	0	8	11	14	28	216	421	568	693	742
Évts	0	6	30	73	123	162	199	220	232	236
ADT + AAP ± ENZ										
n	986	956	928	899	861	645	386	205	74	16
Censurés	0	21	29	32	46	234	477	641	766	823
Évts	0	9	29	55	79	107	123	140	146	147

- Analyse selon la période de randomisation :
 - ADT + AAP versus ADT : HR = 0,63 ; IC₉₅ : 0,48-0,8268 ; p = 0,0005
 - ADT + AAP + ENZ versus ADT : HR = 0,54 ; IC₉₅ : 0,39-0,76 ; p = 0,00043

Abiratérone ± enzalutamide dans le CPHS non métastatique à haut risque : résultats de STAMPEDE

Résultats : autres critères

- Survie spécifique :
 - ADT + AAP ± ENZ versus ADT : HR = 0,49 ; IC₉₅ : 0,37-0,65 ; p = 1,3×10⁻⁶
 - Survie à 6 ans de 93 et 85 %, respectivement
- Survie sans progression :
 - ADT + AAP ± ENZ versus ADT : HR = 0,44 ; IC₉₅ : 0,36-0,54 ; p = 5,2×10⁻¹⁵
- Tolérance

Grade de toxicité le plus élevé dans les 2 premières années	ADT seule (comparaison AAP)		ADT seule (comparaison AAP + ENZ)		AAP		AAP + ENZ	
	(n = 454)	%	(n = 530)	%	(n = 456)	%	(n = 522)	%
3	118	26	160	30	151	33	277	53
4	12	3	12	2	17	4	23	4
5	0	0	0	0	3	1	4	1

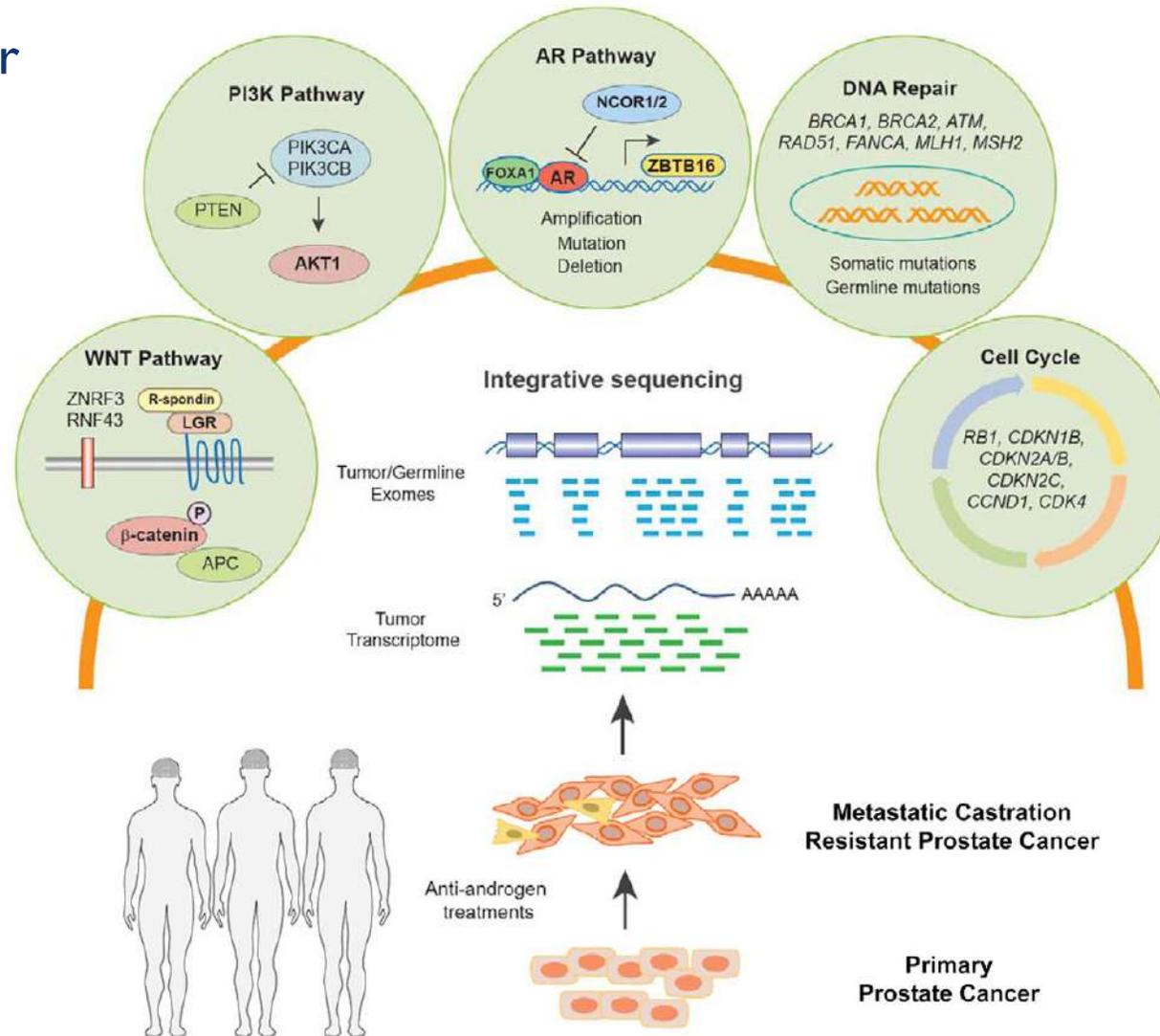
- Un traitement de 2 ans par abiratérone en association à la déprivation androgénique améliore la survie sans métastases et la survie globale dans le cancer de la prostate M0 à haut risque
- L'ajout de l'enzalutamide n'apporte pas de bénéfice supplémentaire



PERSPECTIVES

« Donner le bon traitement au bon patient »

- Le plus souvent à partir des caractéristiques moléculaires



Robinson et al. Cell 2015

● Cabozantinib en association à l'Atézolizumab chez des patients avec CPRCm : Résultats de l'expansion de cohorte 6, phase 1b : Etude COSMIC-021

Neeraj Agarwal, et al., ESMO® 2021, Abs #LBA24

Design de l'étude d'expansion de la cohorte 6 pour CPRC

CPRCm

- Progression radiologique dans les tissus mous après enzalutamide et/ou abiraterone
- Maladie mesurable par RECIST v1.1
- ECOG PS 0 ou 1
- Chimiothérapie antérieure non promise hormis docetaxel pour CPHSm

Cabozantinib 40 mg QD PO +
Atezolizumab 1200 mg Q3w IV
(n=30)

Première
expansion (n=50)

Deuxième
expansion (n=50)

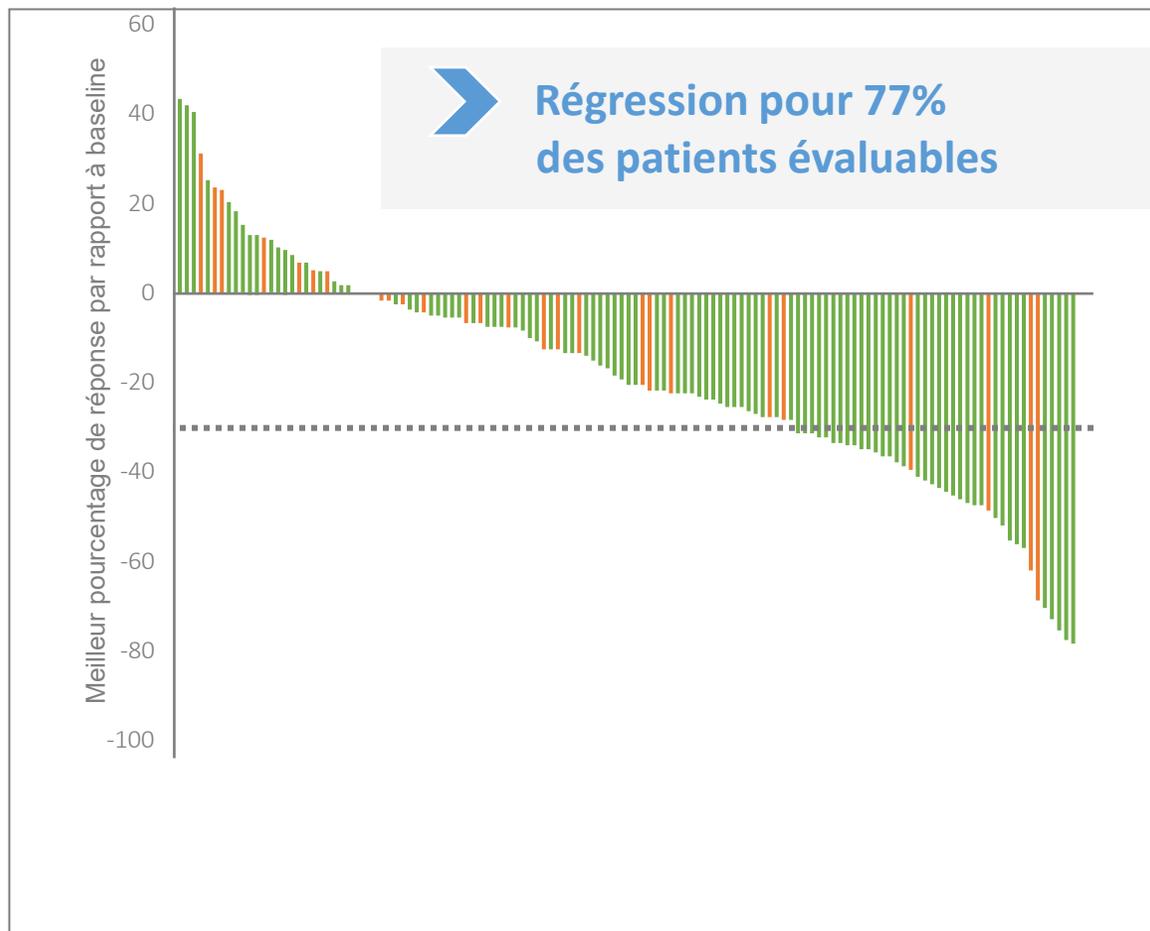
Confirmation des résultats initiaux

Evaluation tumorale par RECIST v1.1 par l'investigateur toutes les 6 semaines pour la 1^{ère} année et toutes les 12 semaines ensuite; traitement poursuivi jusqu'à progression ou intolérance.

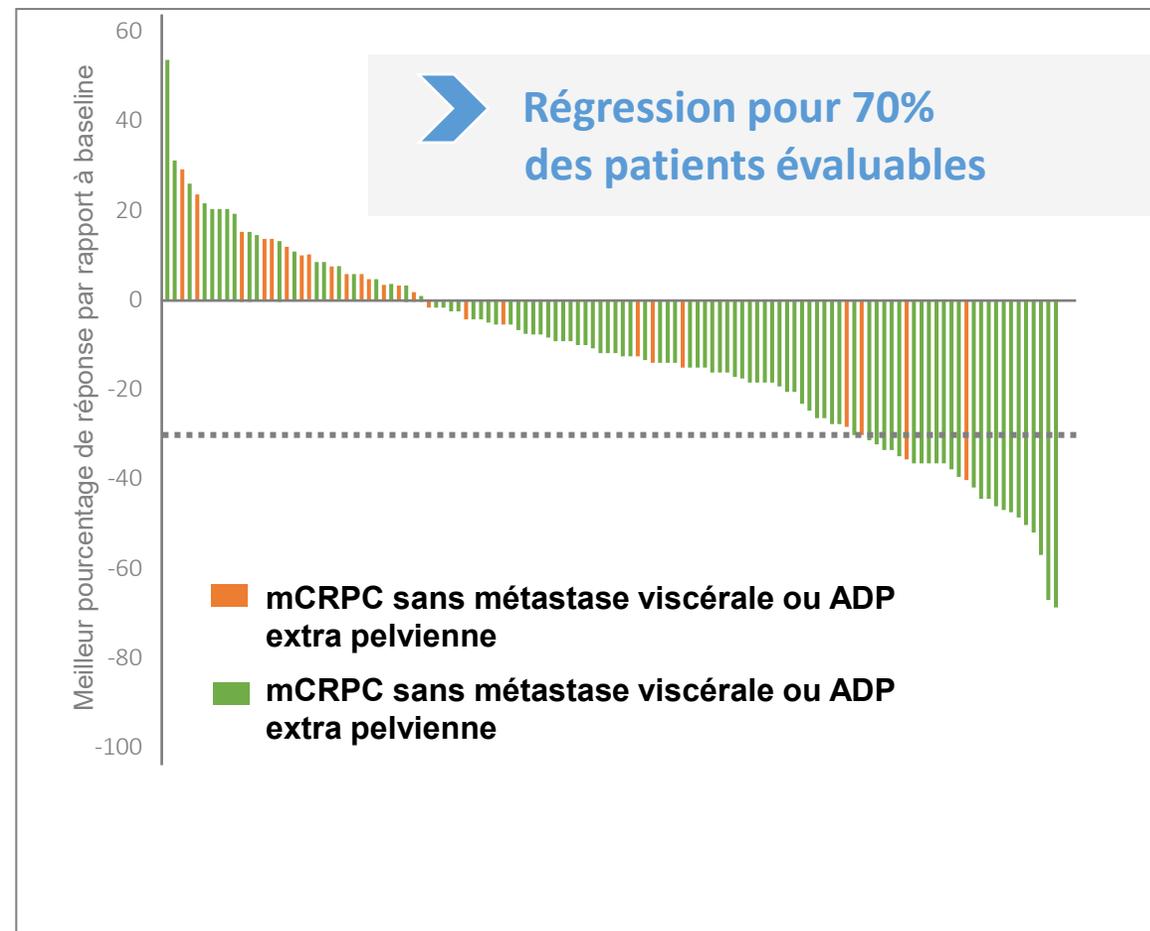
- Objectif principal: ORR évalué par l'investigateur par RECIST v1.1
- Objectif secondaire: Tolérance incluant effets indésirables (EI) et EI d'intérêt particulier (EIIP)
- Eléments exploratoires: SSP, SG, et analyse de biomarqueurs
- Métastases viscérales et/ou adénopathies extrapelviennes (Visc/EPLN) un sous-groupe clé
- ORR et SSP aussi analysé par comité de revue indépendant (BIRC)
- Données au 19/02/2021; 132 patients inclus avec un suivi médian de 15,2 mois (range, 57,-33,9)

Meilleure réponse par rapport à baseline sur la somme des lésions cibles

Meilleure réponse selon investigateur

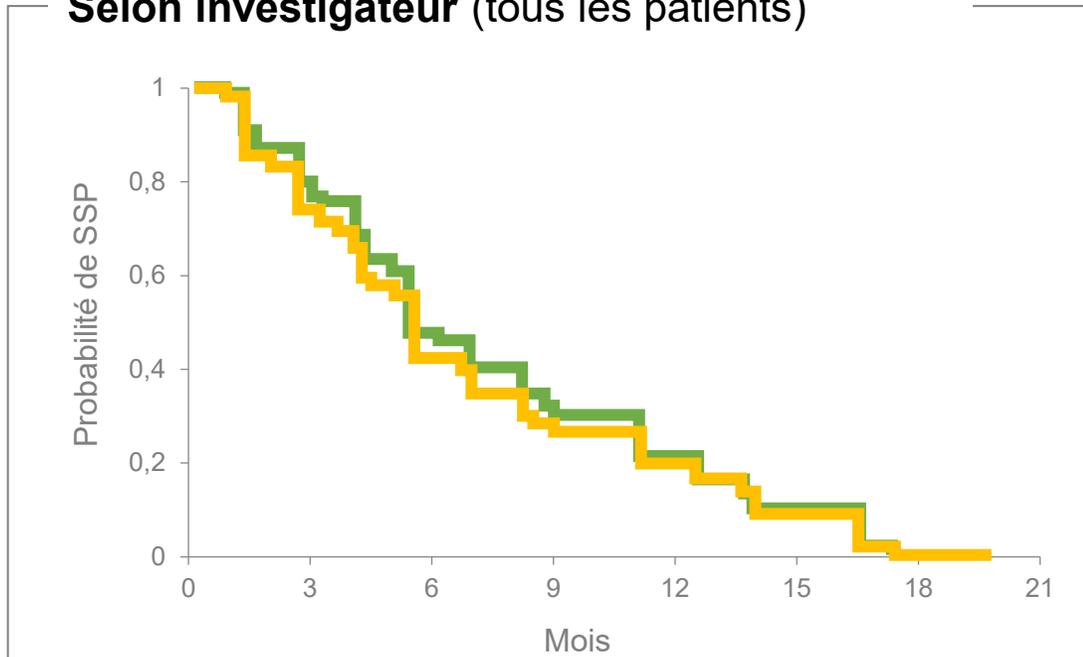


Meilleure réponse centralisée



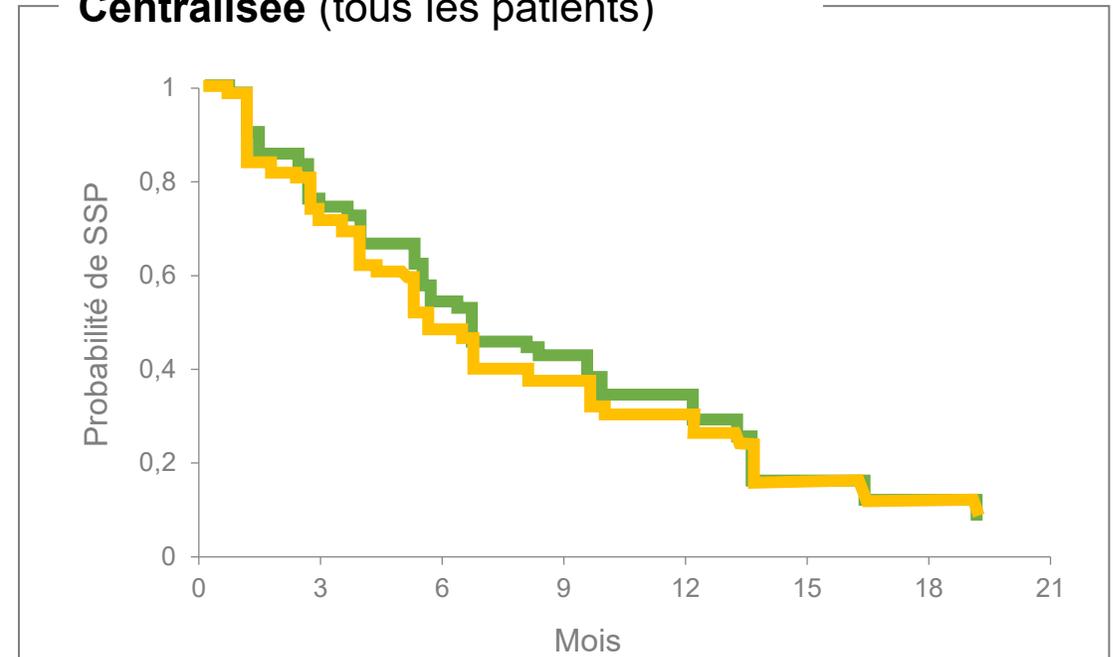
Survie Sans Progression selon RECIST v1.1

Selon investigateur (tous les patients)



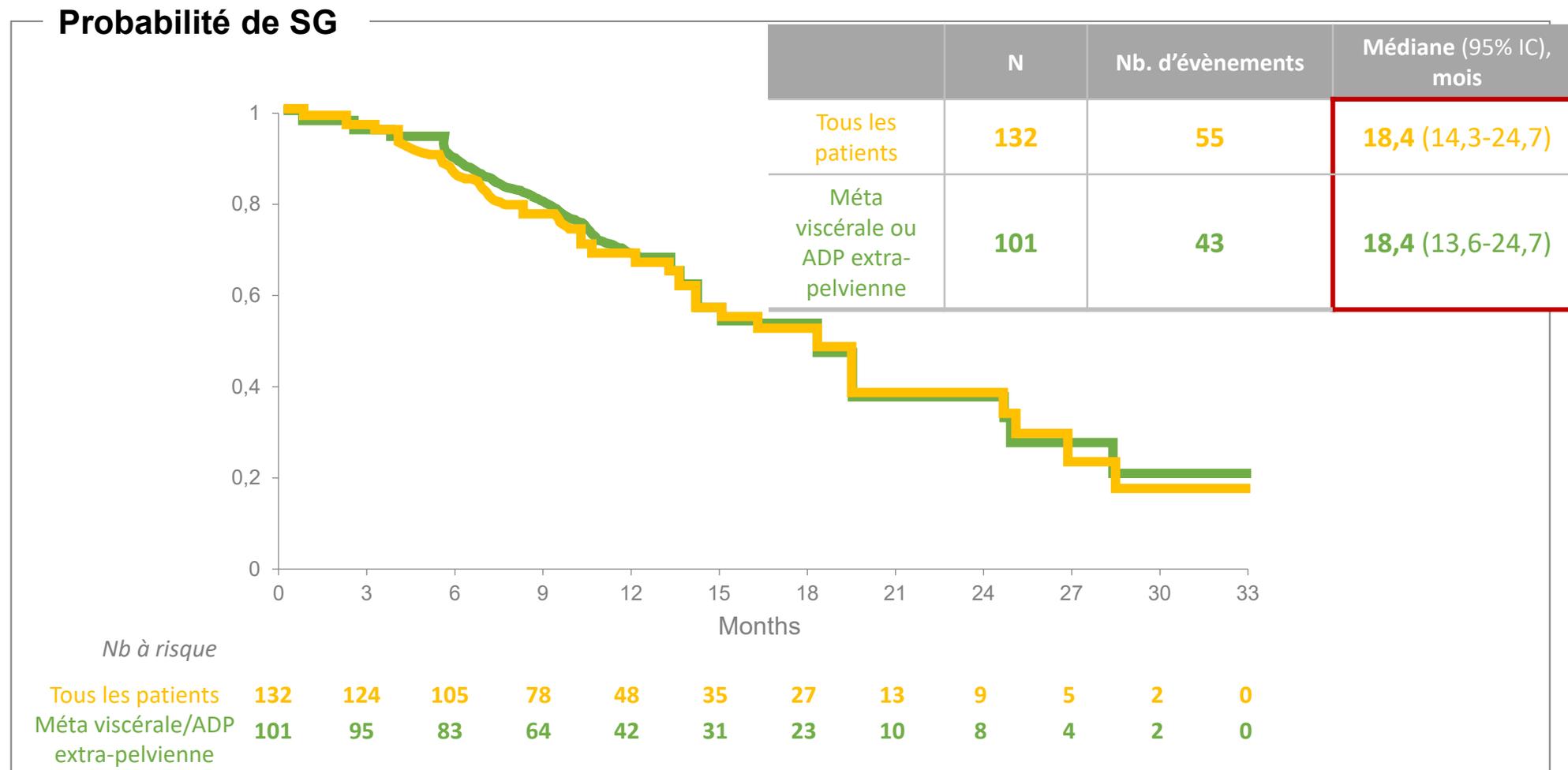
	N	Nb. d'évènements	Médiane (95% IC), mois
Tous les patients	132	101	5,5 (4,3-6,6)
Méta viscérale ou ADP extra-pelvienne	101	77	5,6 (5,4-8,2)

Centralisée (tous les patients)



	N	Nb. d'évènements	Médiane (95% IC), mois
Tous les patients	132	87	5,7 (5,4-7,0)
Méta viscérale ou ADP extra-pelvienne	101	65	6,8 (5,5-9,7)

Survie globale



Effets indésirables associés au traitement chez $\geq 10\%$ des patients

CPRCm (n=132)

	Tout grade	Grade 3/4
Tout EI, %	95	55
Diarrhée	55	6,8
Fatigue	43	6,8
Nausée	42	0,8
Anorexie	34	1,5
Dysgueusie	27	0
Erythrodyesthésie palmo-plantaire	25	2,3
Vomissements	23	1,5

	Tout grade	Grade 3/4
Perte de poids	23	1,5
Élévation des ALAT	20	3,0
Stomatite	16	0,8
Hypertension	14	6,8
Élévation des ASAT	14	3
Dysphonie	13	0
Hypothyroïdie	12	0
Embolie pulmonaire	11	8,3

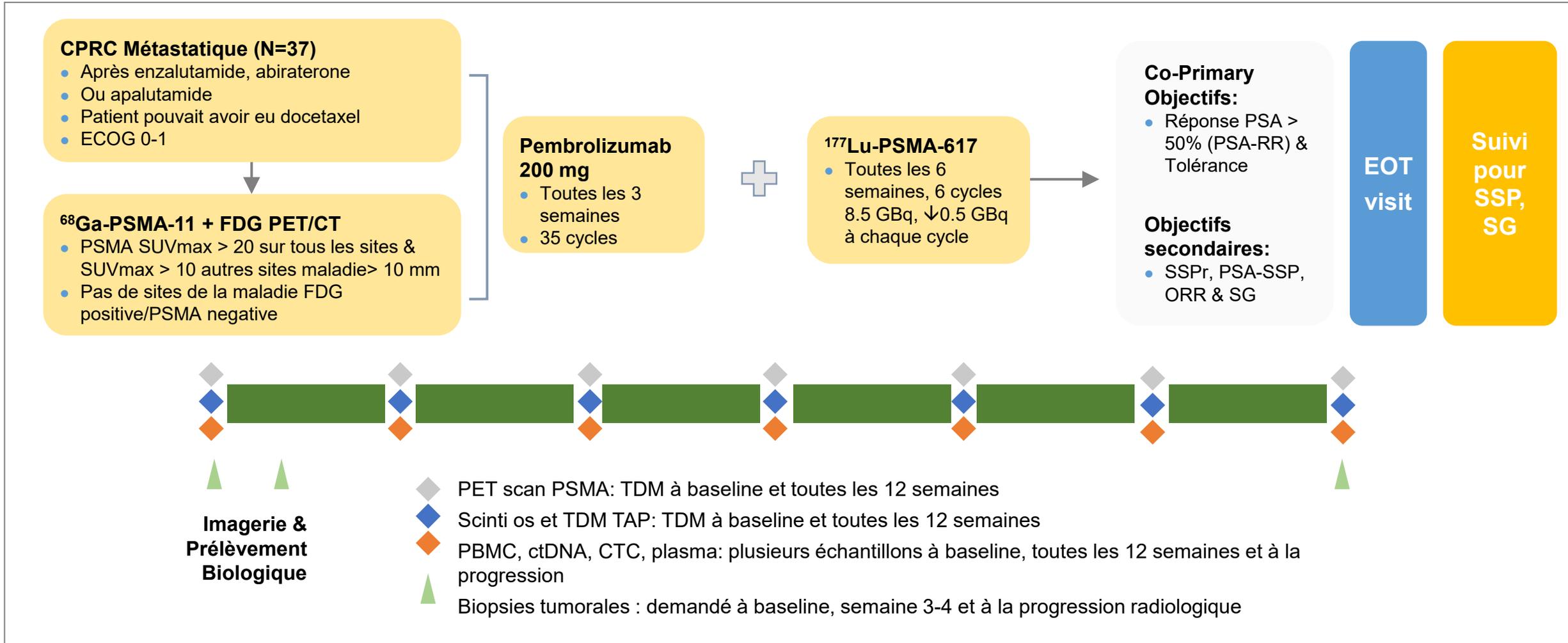
- EI de Grade 4 chez 3%
- Un EI de grade 5 type déshydratation chez un patient de 90 ans



Analyse intermédiaire de l'étude de phase Ib du ^{177}Lu -PSMA-617 en association au Pembrolizumab dans le CPRCm : PRINCE

Shahneen K.Sandhu, et al., ESMO® 2021, Abs #5770

Design de l'étude Lutetium-PSMA Radionucléide thérapie et ImmuNothérie dans le CancEr de prostate (PRINCE)



Conclusion

- Evaluation précoce de l'association Lutétium et Immunothérapie type Pembrolizumab
- Données de réponse très intéressantes (ORR 78%, chute PSA>50% de 73%)
- Profil de tolérance parfaitement rassurant
- On ne connaît pas encore le gain de l'adjonction de l'immunothérapie, cela nécessitera plus de suivi à la recherche d'un plateau en terme de SG

