

CONGRÈS  
**UROFOCUS**  
Domaine Les Pensières  
ANNÉCY

# UNE RCP : CELA SE PRÉPARE !

SYMPOSIUM  
**ASTELLAS**

Domaine les Pensières • Salle Charles Mérieux

**Président :** Jean-Luc DESCOTES, CHU de Grenoble



# Actualités 2017 dans la prise en charge du cancer de la prostate du stade localisé au stade métastatique

**François Rozet**, Institut Mutualiste Montsouris, Paris



# Liens d'intérêts

- Astellas
- Ipsen
- Ferring
- Janssen
- Sanofi
- GSK
- Takeda
- Amgen
- Intuitive Surgical

[www.urofoc.us.fr](http://www.urofoc.us.fr)

# Dépistage



## > UN DÉPISTAGE QUI N'EST PAS RECOMMANDÉ

Il n'existe pas en France, ni dans aucun autre pays, de programme national de dépistage du cancer de la prostate s'adressant aux hommes de manière systématique. En effet :

**Le bénéfice du dépistage du cancer de la prostate n'est pas clairement démontré** : il n'est pas certain que ce dépistage permette d'éviter des décès liés au cancer de la prostate. Les deux plus importantes études scientifiques internationales ont des résultats contradictoires sur ce point ;

# ERSPC : 21 % réduction mortalité PCa

Biology of Human Tumors

Clinical  
Cancer  
Research

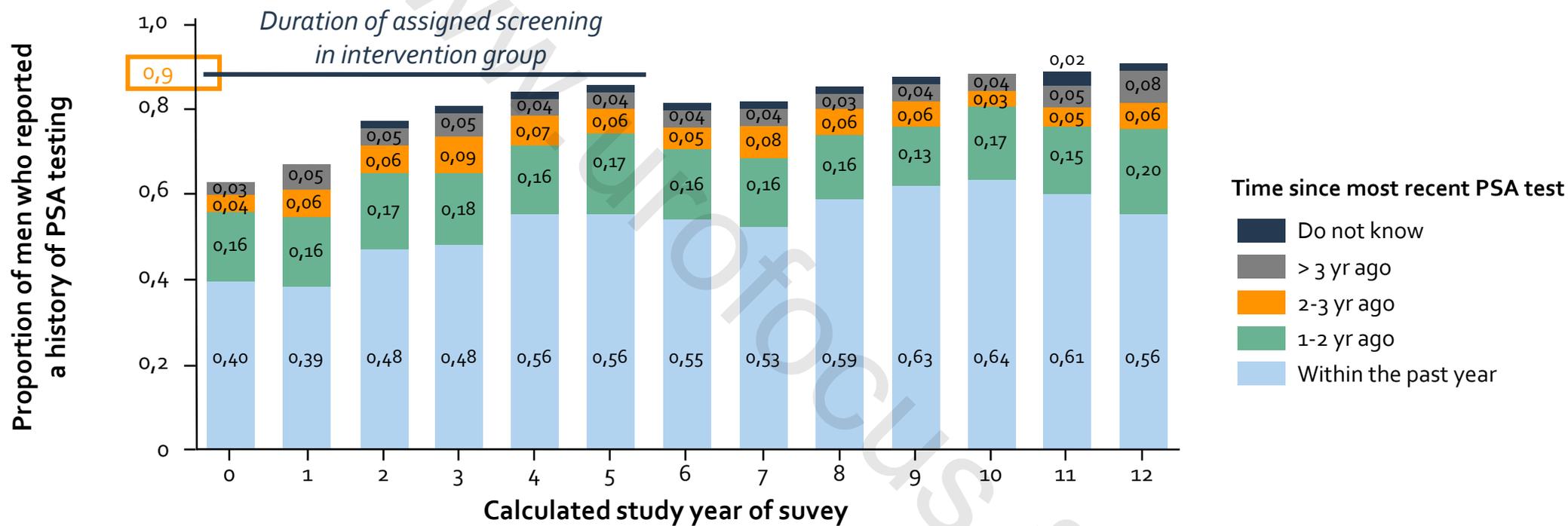
## Absolute Effect of Prostate Cancer Screening: Balance of Benefits and Harms by Center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening

Anssi Auvinen<sup>1</sup>, Sue M. Moss<sup>2</sup>, Teuvo L.J. Tammela<sup>3</sup>, Kimmo Taari<sup>4</sup>, Monique J. Roobol<sup>5</sup>, Fritz H. Schröder<sup>5</sup>, Chris H. Bangma<sup>5</sup>, Sigrid Carlsson<sup>6,7</sup>, Gunnar Aus<sup>5</sup>, Marco Zappa<sup>8</sup>, Donella Puliti<sup>8</sup>, Louis J. Denis<sup>9</sup>, Vera Nelen<sup>9</sup>, Maciej Kwiatkowski<sup>10,11</sup>, Marco Randazzo<sup>10,12</sup>, Alvaro Paez<sup>13</sup>, Marcos Lujan<sup>14</sup>, and Jonas Hugosson<sup>5</sup>

**Table 4.** Prostate cancer mortality by arm, with mortality reduction and NNI by ERSPC center

Center	Cumulative prostate cancer mortality, %		Mortality reduction ( $M_c - M_s$ ), %
	Screening, $M_s$	Control, $M_c$	
The Netherlands	0.49	0.72	0.24
Belgium	0.42	0.54	0.12
Sweden	0.64	1.04	0.40
Finland	0.53	0.59	0.05
Italy	0.36	0.44	0.08
Spain	0.19	0.35	0.16
Switzerland	0.32	0.28	-0.04

# Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EMBARGOED FOR RELEASE UNTIL 5:00 PM ET ON  
MONDAY, SEPTEMBER 4, 2017

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

## Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials

Alex Tsodikov, PhD; Roman Gulati, MS; Eveline A.M. Heijnsdijk, PhD; Paul F. Pinsky, PhD; Sue M. Moss, PhD; Sheng Qiu, MS; Tiago M. de Carvalho, MS; Jonas Hugosson, MD; Christine D. Berg, MD; Anssi Auvinen, MD; Gerald L. Andriole, MD; Monique J. Roobol, PhD; E. David Crawford, MD; Vera Nelen, MD; Maciej Kwiatkowski, MD; Marco Zappa, PhD; Marcos Luján, MD; Arnauld Villers, MD; Eric J. Feuer, PhD; Harry J. de Koning, MD; Angela B. Mariotto, PhD; and Ruth Etzioni, PhD

### Réduction du risque de décès par cancer :

- 25 % to 31 % - ERSPC
- 27 % to 32 % - PLCO

# Détection – IRM + BP

Multiparametric MRI cannot predict clinically significant prostate cancer outside the index lesion: implications for extended biopsy templates

- 244 biopsies ciblées (PIRADS  $\geq 3$ ) + biopsies en sextant
- Lésion significative : Gleason  $\geq 7$
- 34 % BP + en dehors de la lésion index
  - LI +  $\rightarrow$  30 %
  - LI -  $\rightarrow$  10 %
- Réalisation de biopsies ciblées + biopsies en sextant

# MRI First, évaluer la valeur ajoutée de l'IRM avant la 1<sup>ère</sup> biopsie

## Étude multicentrique prospective

- 225 patients
- < 75 ans, PSA < 20 ng/mL, < T2C

## Méthode

- **Mp-IRM avant biopsies**
- **Biopsies par 2 opérateurs :**
  - 12 biopsies systématisées + 2 optionnelles sur zones hypo échogènes
  - 3 biopsies par lésion IRM guidées / 2<sup>e</sup> opérateur
  - anapath centralisée

## Critère d'évaluation

- Pourcentage CaP détecté par SB et TB

3 définitions de CaP significatif :

A (ISUP>1 ou 1 et LT>7)

B (ISUP>1)

C (ISUP>2)

# MRI First, évaluer la valeur ajoutée de l'IRM avant la 1<sup>ère</sup> biopsie

- 30 IRM négative : 7 CaP (5 significatifs) → **VPN 93 %**
- Les biopsies ciblées augmentent la détection des sCaP de **8 %**
- Ne pas réaliser les SB conduirait à manquer **5 %** des sCaP

	TB seul	SB seul	TB+SB
CsPCa Def A: ISUP GG $\geq 2$ ou ISUP GG 1 avec MCCL $\geq 6$ mm	19 pts (8,4 %)	15 pts (6,7 %)	62 pts (27,6 %)
CsPCa Def B: ISUP GG $\geq 2$	18 pts (8 %)	12 pts (5,3 %)	57 pts (25,3 %)
CsPCa Def C: ISUP GG $\geq 3$	15 pts (6,7 %)	3 pts (1,3 %)	29 pts (12,8 %)

IRM avant biopsie permet de mieux détecter des sCaP  
Les biopsies ciblées seules ne suffisent pas

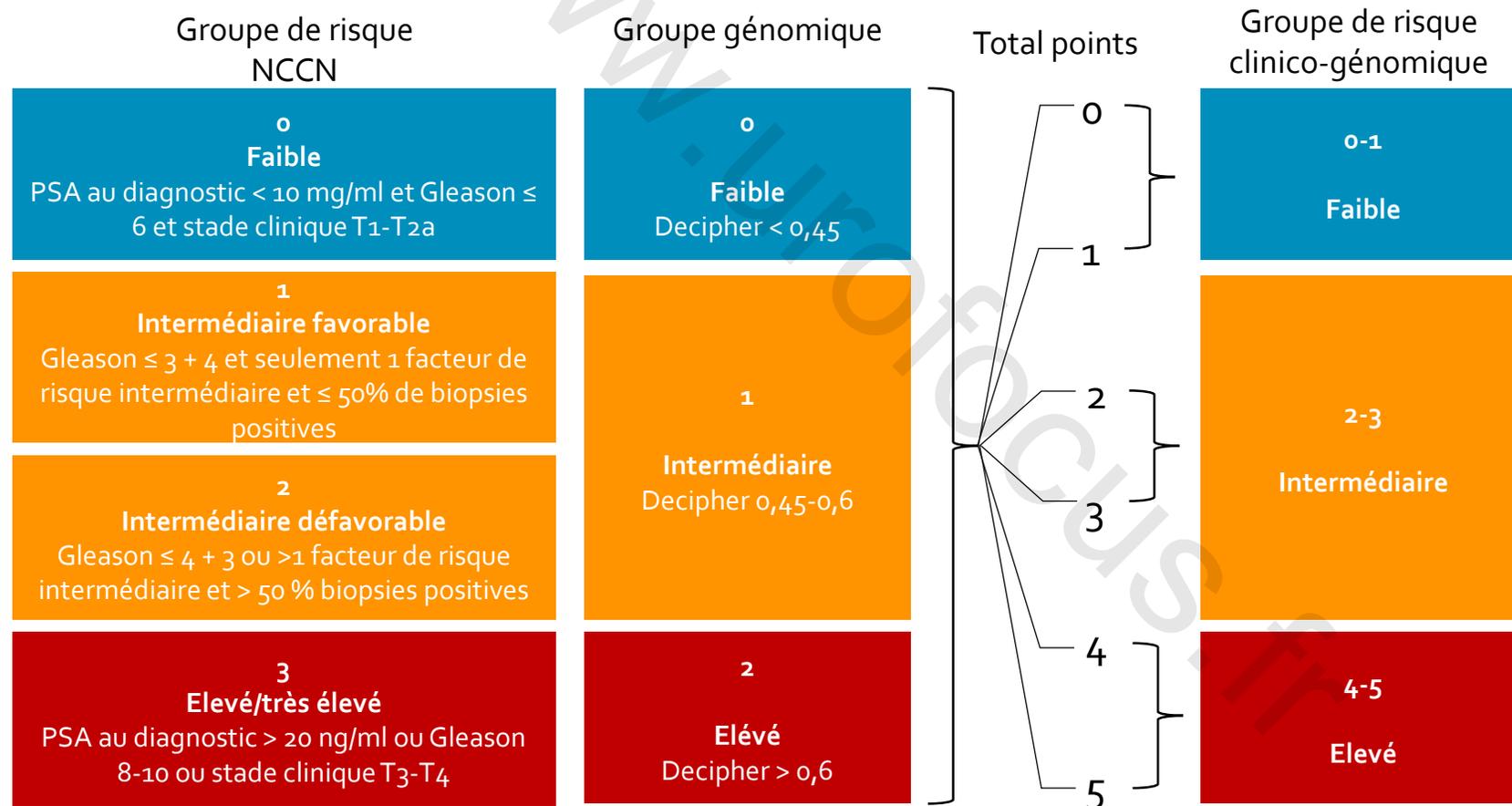
# Quelle fusion ?

THE SMARTTARGET BIOPSY TRIAL: A PROSPECTIVE PAIRED BLINDED TRIAL WITH RANDOMISATION TO COMPARE VISUAL-ESTIMATION AND IMAGE-FUSION TARGETED PROSTATE BIOPSIES

- Fusion cognitive vs fusion echo / IRM : essai prospectif randomisé
- Biopsies de stadification par voie périnéale
  - 1<sup>ère</sup> série de PB transrectale
  - IRM lésion PIRADS 3-5
  - 3BP cognitive et 3 BP fusion sur chaque patient (n=129) / 2 opérateurs
  - Recherche de CaP GS  $\geq 7$  ou longueur  $\geq 4$ mm
- **Résultats similaires : 86 % de détection dans chaque bras**

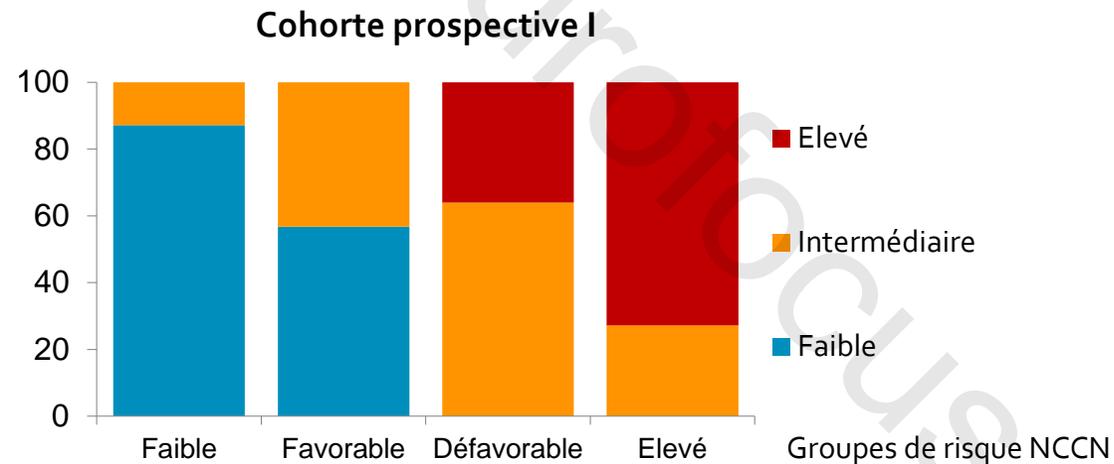
# Classification pronostique des cancers de la prostate localisés

Création de 3 groupes de risque clinico-génomique :



# Classification pronostique des cancers de la prostate localisés

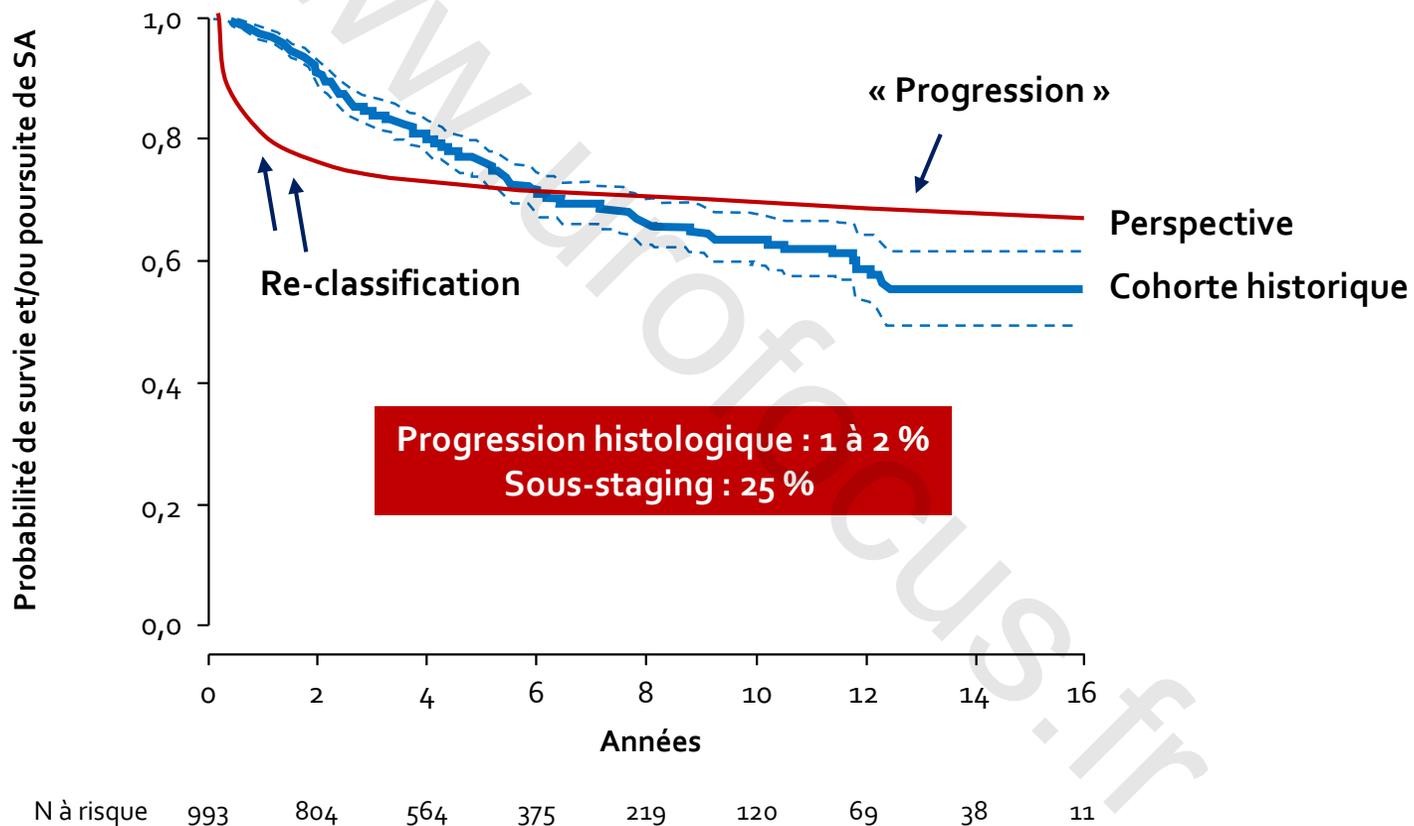
- Risque faible : 0-3 % de risque de métastases et de mortalité spécifique à 10 ans
- Risque intermédiaire : risque de métastases 30 % et mortalité spécifique 15 % à 10 ans
- Risque élevé : risque de métastases 60 % et mortalité spécifique 40 % à 10 ans
- Reclassification de 33,4 % des patients : 13 % des risques faibles, 48 % des risques intermédiaires, et 27 % des risques élevés



- Amélioration du pouvoir discriminant, notamment pour le groupe à risque intermédiaire
- Doit être validé dans des essais thérapeutiques prospectifs

# Surveillance active et survie sans traitement

Klotz et al., JCO 33(3):272-7 2015



# Traitement focal

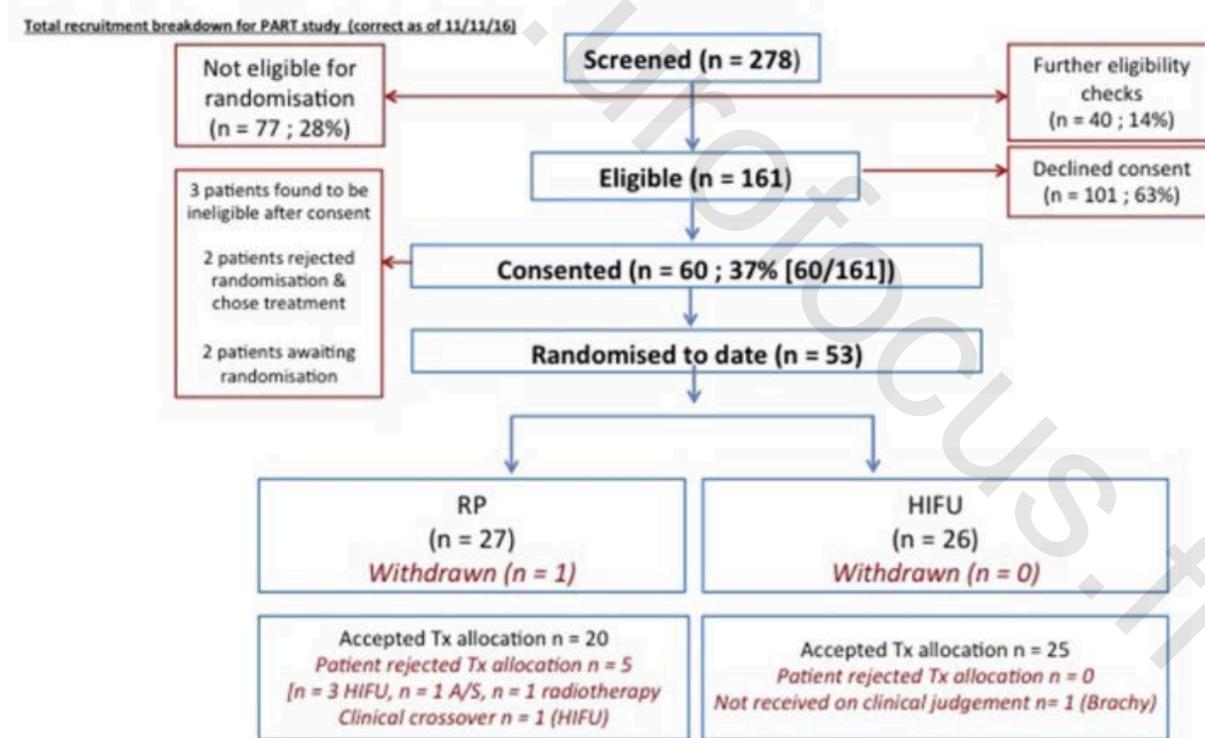
## CROSSFIRE: CONTROVERSIES IN UROLOGY. FOCAL THERAPY FOR THE PROSTATE CANCER IS THE FUTURE, AND THE FUTURE IS NOW

- Discussion en session plénière des arguments pour ou contre le traitement focal en 2017
- Arguments pour :
  - Demande des patients d'une stratégie du juste milieu entre la surveillance active et le traitement total
  - Traitement partiel d'un organe courant en oncologie, et en urologie (RTUV, N partielle)
  - Possibilités de traitement complémentaire
  - Expériences cliniques publiées avec une faible morbidité
- Arguments contre :
  - Traitement de la lésion index  $\neq$  lésion agressive
  - La lésion index ne reflète pas la biologie tumorale
  - Cancer polyclonal
  - Métastase monoclonale
  - Sous évaluation de la tumeur par l'IRMmp

→ **STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'AVENIR COURS D'ÉVALUATION**

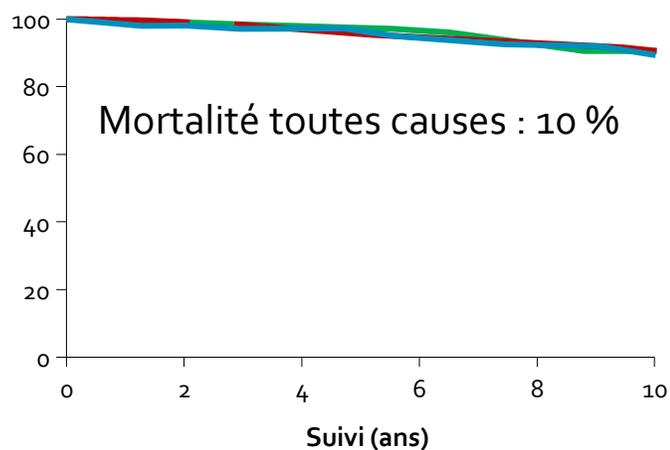
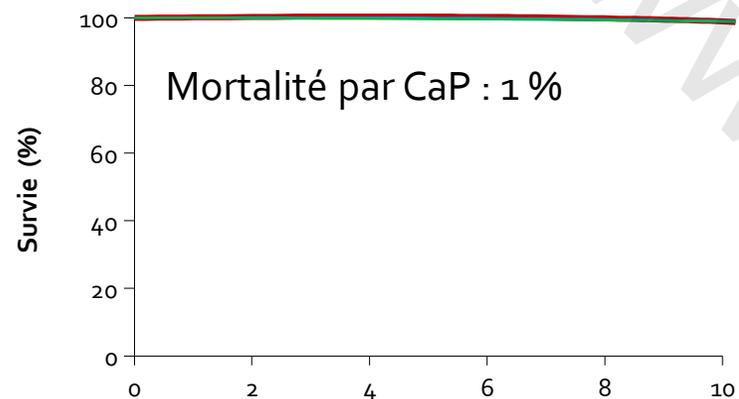
# Traitement focal

## THE PART TRIAL - A PHASE III STUDY COMPARING PARTIAL PROSTATE ABLATION VERSUS RADICAL PROSTATECTOMY (PART) IN INTERMEDIATE RISK PROSTATE CANCER e EARLY DATA FROM THE FEASIBILITY STUDY

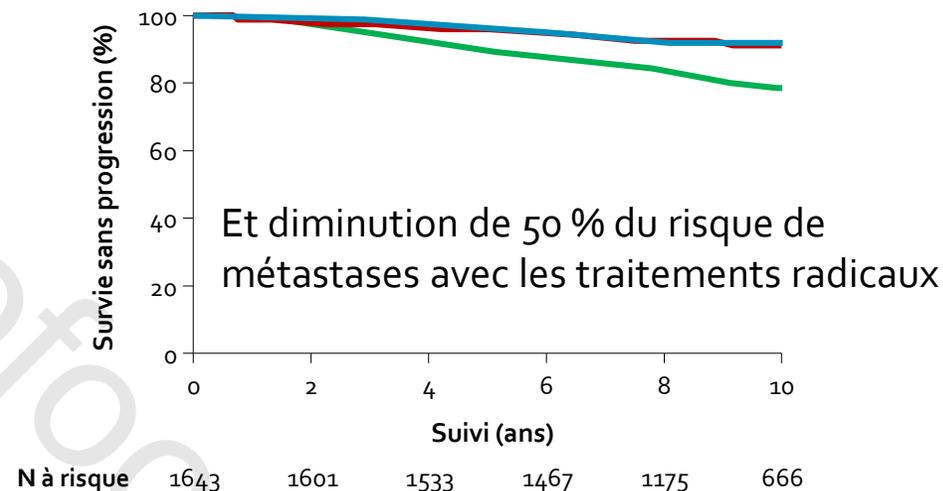


# ProtecT : Résultats à 10 ans

## SURVIE SPÉCIFIQUE



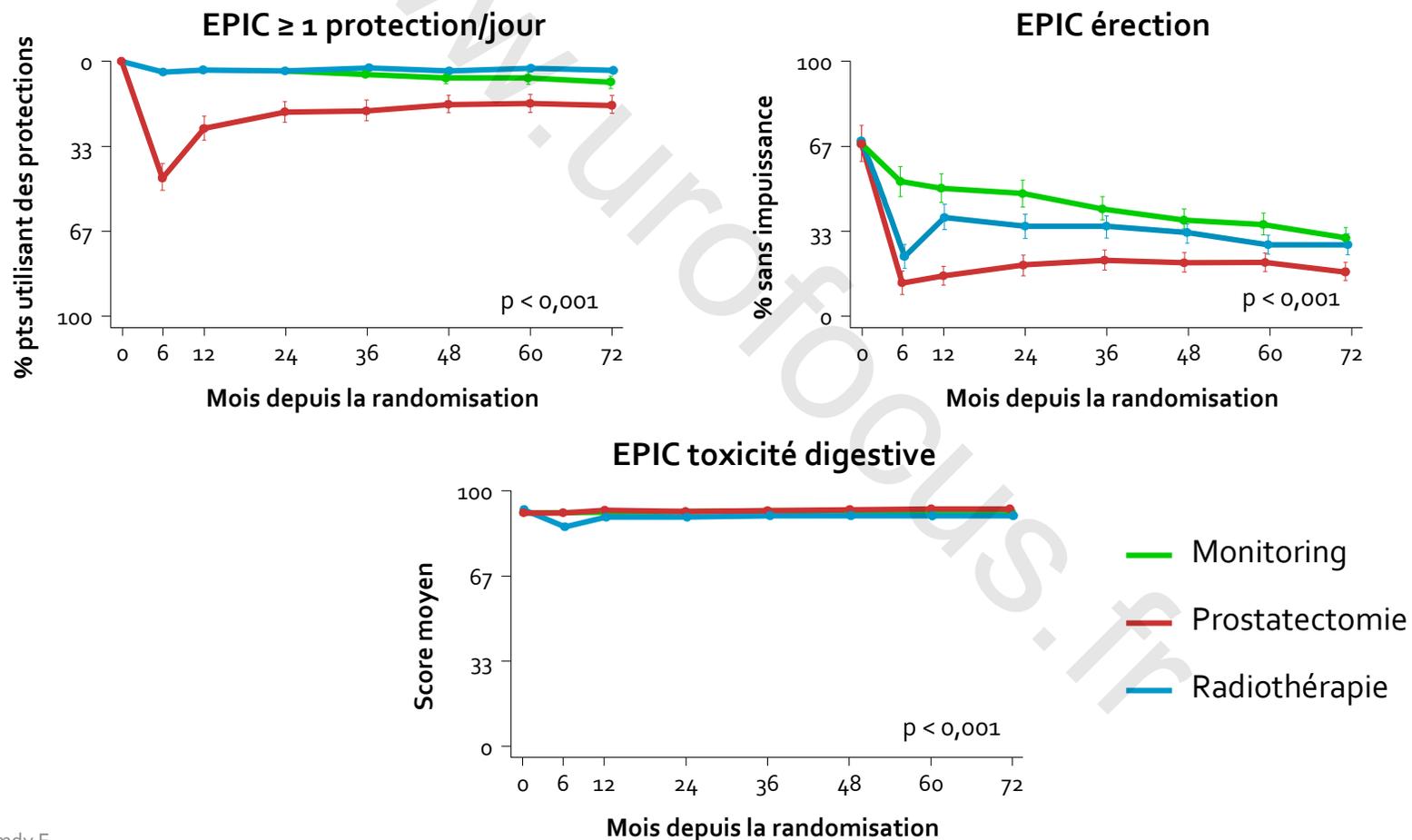
## SURVIE SANS PROGRESSION



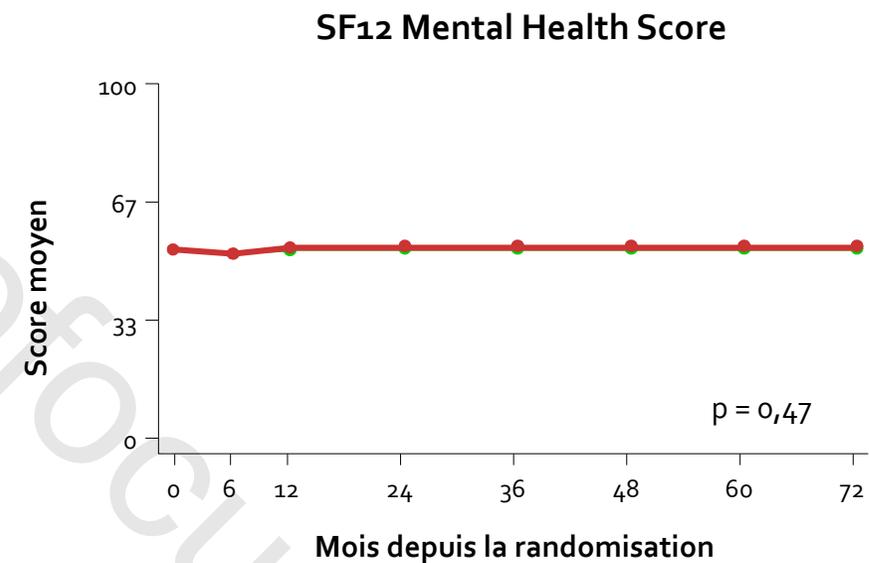
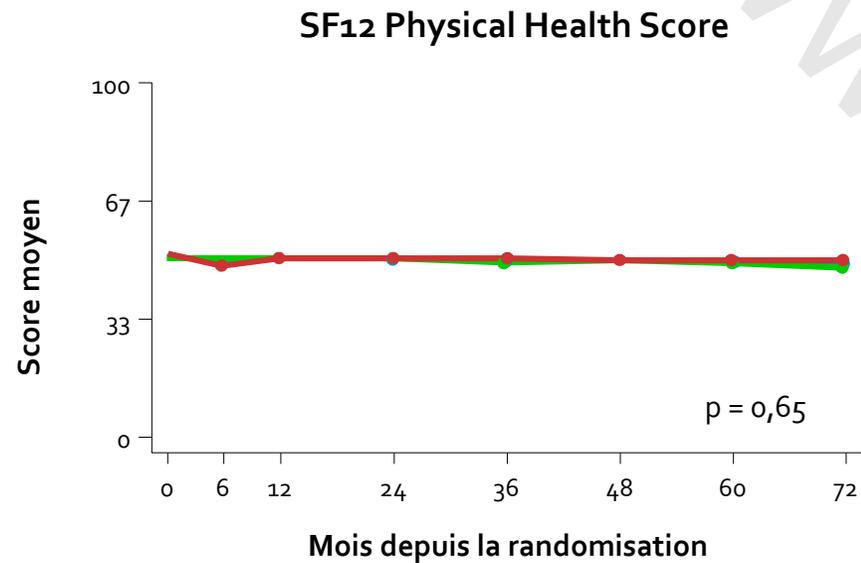
- Active monitoring
- Chirurgie
- Radiothérapie

# Profil de tolérance

## Incontinence urinaire, dysfonction érectile, morbidité intestinale



# Qualité de vie, anxiété et dépression



- Monitoring
- Prostatectomie
- Radiothérapie

# PT ouvertes vs coelio vs robot / PMSI

	PR coelio + robot	PR ouvertes	Total	% coelio	PR Ambu
<b>2010</b>	10351	11378	21725	47,6%	
<b>2011</b>	12519	10679	23192	54,0%	
<b>2012</b>	11213	8280	19488	57,5%	
<b>2013</b>	10607	6964	17564	60,4%	0
<b>2014</b>	11125	6420	17285	64,4%	2
<b>2015</b>	12507	6373	18879	66,2%	12
<b>2016</b>	13491	6423	19911	67,8%	34

Données PMSI 2010 - 2016 / ONDU (H Bensadoun)

PMSI : Pas de code chirurgie robot-assistée

Saisine HAS → obtention d'un code CCAM / prostatectomie totale robot-assistée

JOUM 2017.

Cette présentation peut contenir des données issues d'analyses exploratoires qui ne sont pas incluses dans les RCP des médicaments ou des informations concernant des produits en développement.

# Prostatectomie totale

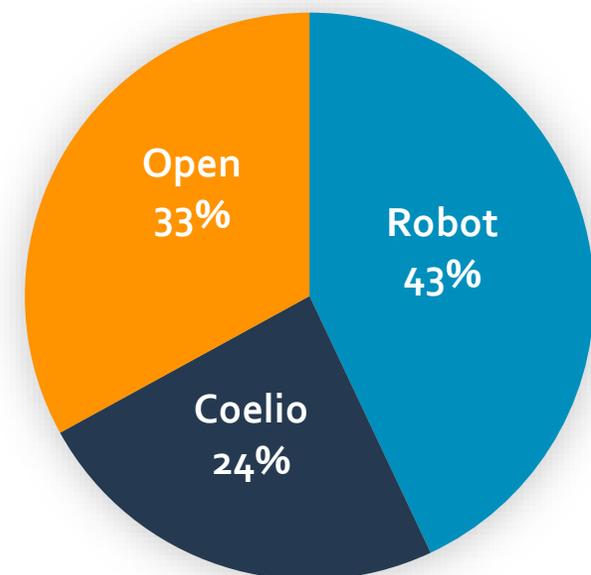
## PMSI + Industriel

Tableau 1. Estimation du nombre d'actes réalisés pour la vésiculoprostatectomie par an en France et 2014

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2016
Vésiculoprostatectomie totale par laparotomie	14 643	13 412	11 550	10 854	8 407	7 075	6 423
Vésiculoprostatectomie totale par cœlioscopie	94 37	10 140	10 485	12 646	11 357	10 732	4 851
<u>Dont</u> vésiculoprostatectomie assistée par robot chirurgical**	1 500	2 238	3 608	5 727	6 299	6 055	8 540
<b>TOTAL</b>	<b>24 080</b>	<b>23 552</b>	<b>22 035</b>	<b>23 500</b>	<b>19 764</b>	<b>17 807</b>	<b>19 911</b>

\*Pour l'année 2014, activité de janvier à avril

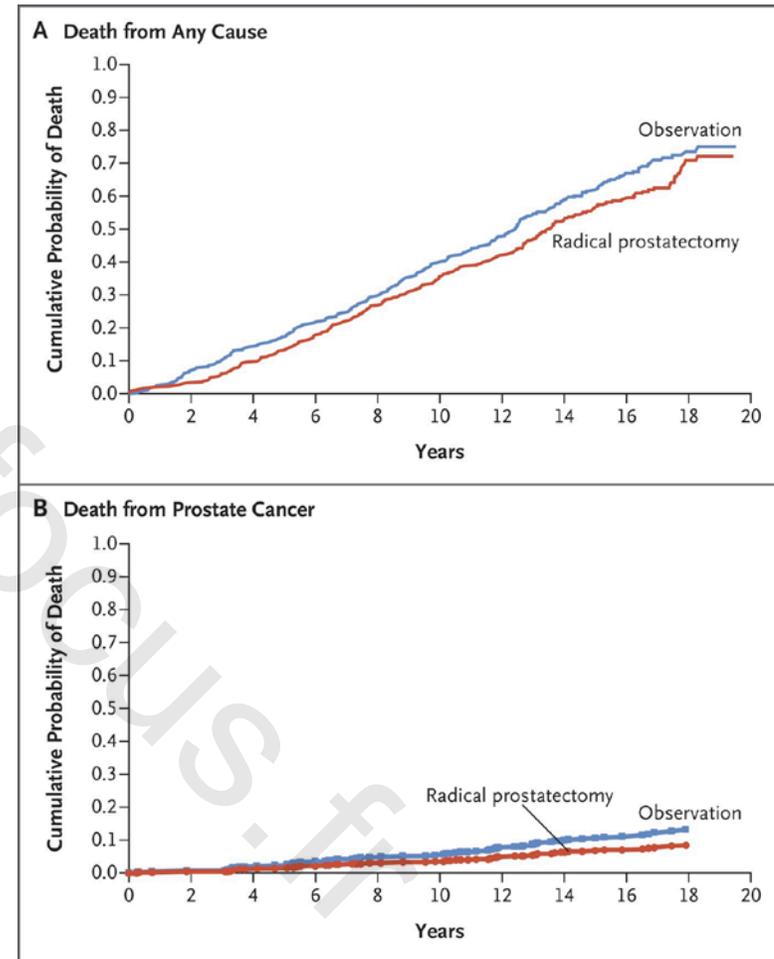
\*\*Source : Intuitive Surgical Inc.



■ Robot 43% ■ Coelio 24% ■ Open 33%

# Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer

- PR (364) vs observation (367), update : 20 ans FU
- Décès : 223/364 (**61 %**) versus 245/367 (**67 %**)  
HR = 0.84, 95%CI, 0.70-1.01; p = 0.06
  - ARR : 5,5 %
  - ARR CaP LR : 0,7 %
  - ARR CaP IR : 14,5 %
- Décès CaP : 27 (**7 %**) vs 42 (**11 %**)  
HR = 0.63, 95 % CI, 0.39-1.02; P = 0.06



# Prostatectomie totale

## 5 YEARS FOLLOW-UP OF A PROSPECTIVE RANDOMISED CONTROLLED TRIAL COMPARING LAPAROSCOPIC VERSUS ROBOT-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY: ONCOLOGICAL AND FUNCTIONAL OUTCOMES

- Résultats oncologiques et fonctionnels à 5 ans d'une étude prospective randomisée lap vs robot
- 60 lap vs 60 robot
- Chirurgien unique
- Post learning curve
- **SRB à 5 ans : 81,5 % identique**
- **Supériorité du robot pour les résultats fonctionnels**
  - **Continence** : OR 2.47,  $p < 0.021$
  - **Fonction érectile** : OR 2.35,  $p < 0.028$

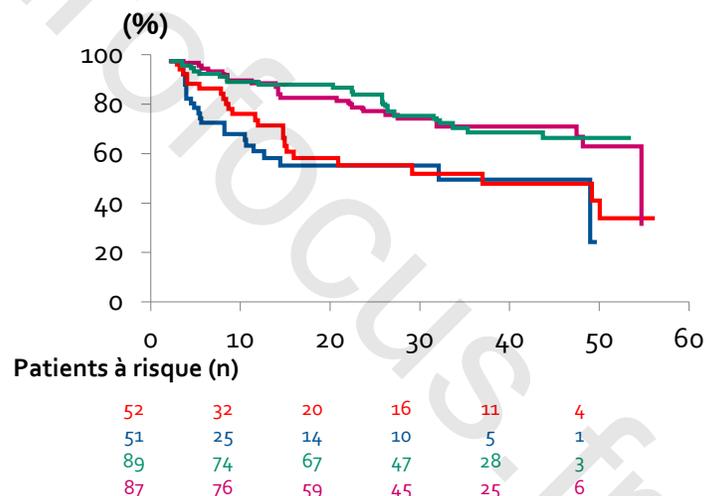
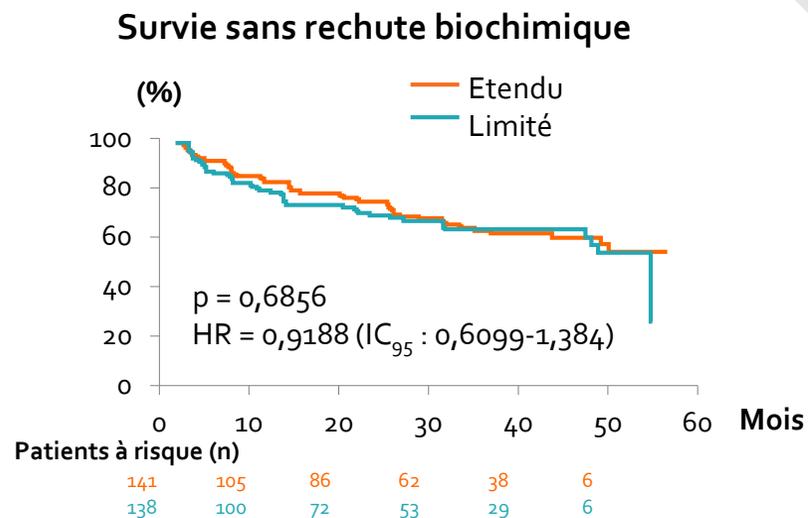
# Prostatectomie totale

## PROSPECTIVE MULTICENTER COMPARISON OF OPEN AND ROBOTIC RADICAL PROSTATECTOMY: THE PROST-QA/RP<sub>2</sub> CONSORTIUM

- Étude prospective randomisée multicentrique robot (n = 549) versus open (545)
- Apport significatif de l'approche robotique
  - Saignement : 192 vs 805 mL;  $p < 0.01$
  - Transfusion : 1 % vs 4 %;  $p < 0.01$
  - Infection : 1 % vs 4 %;  $p < 0.01$
  - Thrombose : 0.5 % vs 2 %;  $p < 0.04$
  - Hospitalisation : 1.6 vs 2.1 days;  $p < 0.01$
- **Qualité de vie (HRQOL) similaire**

# Curage ganglionnaire : limité ou étendu ?

- 4 fois plus de métastases ganglionnaire avec le CGE ( $p < 0,001$ )
- Pas de différence significative de rechute biochimique (population totale ou stratifiée sur le risque), ni de fréquence de la radiothérapie (sauvetage ou adjuvant), ni de suppression androgénique (sauvetage ou adjuvant), ni de métastases osseuse ni de décès



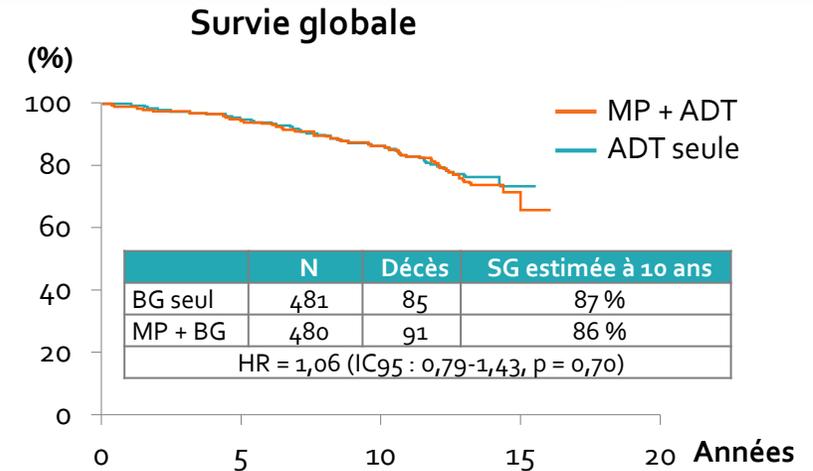
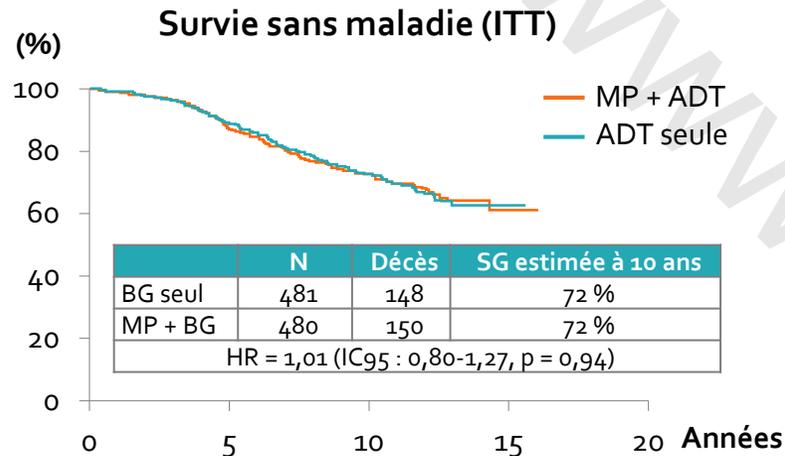
291 patients  
FU 35 mois

Haut risque  
 $p = 0,4236$   
 $HR = 0,7823$  ( $IC_{95} : 0,4288-1,427$ )

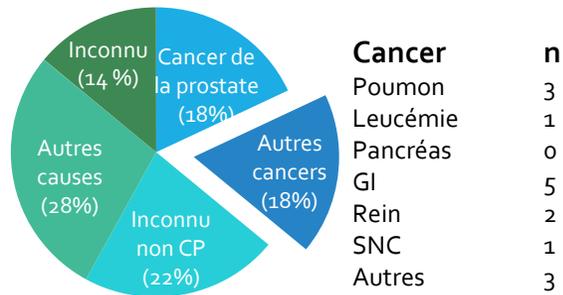
Risque intermédiaire  
 $p = 0,9101$   
 $HR = 0,972$  ( $IC_{95} : 0,5423-1,725$ )

- Chez les patients avec cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé, le curage ganglionnaire étendu n'apporte pas de bénéfice oncologique mais est associé à une morbidité plus élevée

# Traitement adjuvant de suppression androgénique ± chimiothérapie dans le cancer localisé à haut risque: étude de phase III S9921

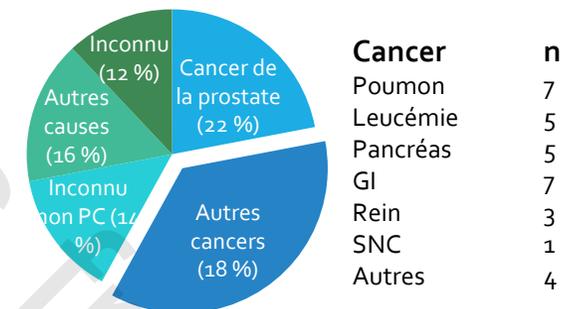


Bicalutamide + goséréline (n = 85/481)



Causes de décès

Bicalutamide + goséréline + M/P (n = 91/480)



15/481 vs. 32/480 "autres cancers" comparaison des décès bilatérale p = 0,011

Survie globale plus longue qu'attendue dans les 2 bras (rôle de l'ADT?). La chimiothérapie n'apporte pas de bénéfice mais augmente la toxicité. Un traitement adjuvant de 2 ans par suppression androgénique pourrait être la bonne option dans le cancer à haut risque

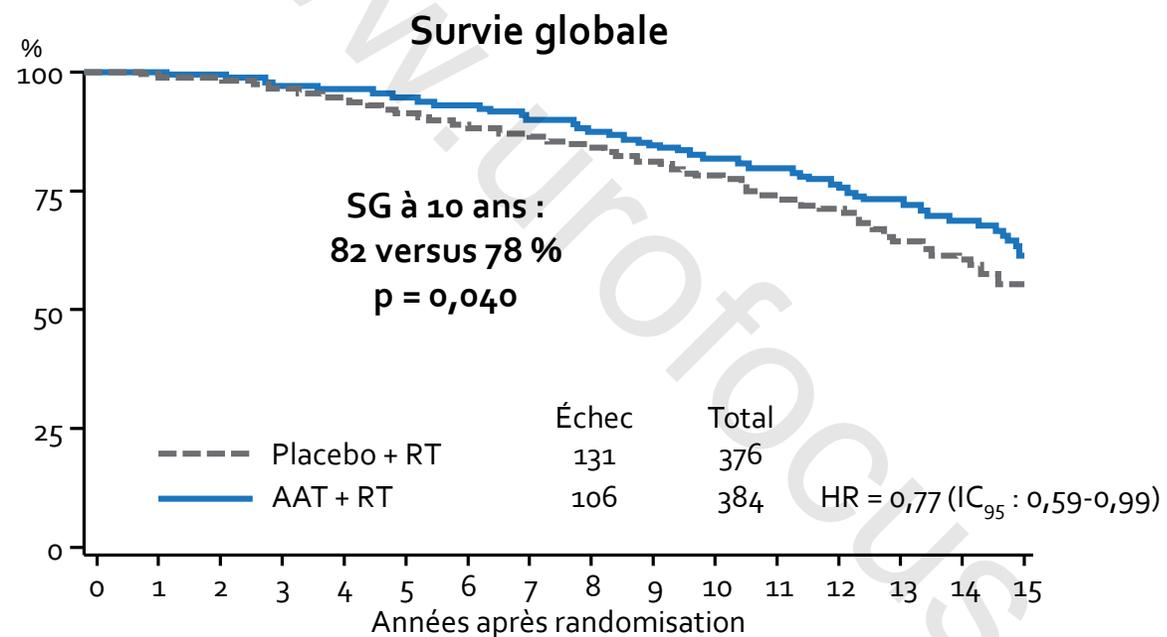
# Radiothérapie conventionnelle vs hypofractionnée

## 3 Essais de non infériorité

- CHHiP\*
  - N = 3 216 patients CaP T1b-T3a, PSA < 30, No, Mo
  - Risque d'invasion des vésicules séminales inférieur à 30 %
- RTOG 0415
  - 1 092 CaP à bas risque < T2a, score de Gleason  $\leq$  6, PSA < 10
- PROFIT\*
  - 1206 CaP T1-2, Gleason  $\leq$  7 PSA < 20
- Amélioration de la survie sans récurrence clinique
- Toxicité équivalente\*
- Durée des traitements réduite de 50 %

# Cancer de la prostate localisé

## Échec biologique après prostatectomie totale : RTOG 96-01 (2)



Bénéfice significatif en survie globale et SSM en faveur du traitement combiné

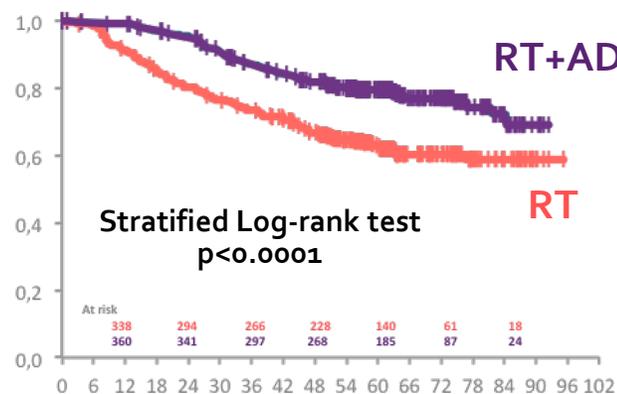
# GETUG AFU 16

## Rechute Biologique RT ou RT + Hormono

- Cancer de prostate opéré en Rechute Biologique (PSA $\geq$ 0.2)
  - Etude de phase 3 randomisée 2006-2010, 743 patients
  - RT seule (66 Gy Loge+/- pelvis) vs RT + Goséréline 6 mois
  - Age médian 67 ans, pT2 : 54%, pT3=46%, R1=51%, pT3b=13%
  - Obj I : Survie sans progression
- Résultats
  - Qualité de vie identique dans les 2 bras
  - Résultats positifs dans tous les sous Groupes (Ht vs bas risque, PSA > ou < à 1, TD du PSA...)

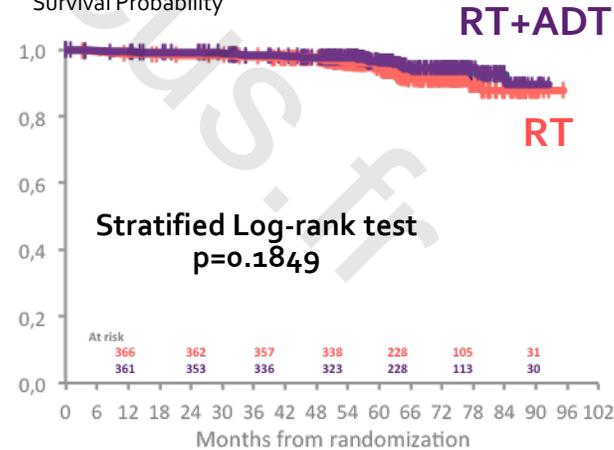
### SURVIE SANS PROGRESSION

Survival Probability



### SURVIE GLOBALE

Survival Probability



- L'essai est positif pour le critère principal
- Les données de survie globale ne sont pas matures

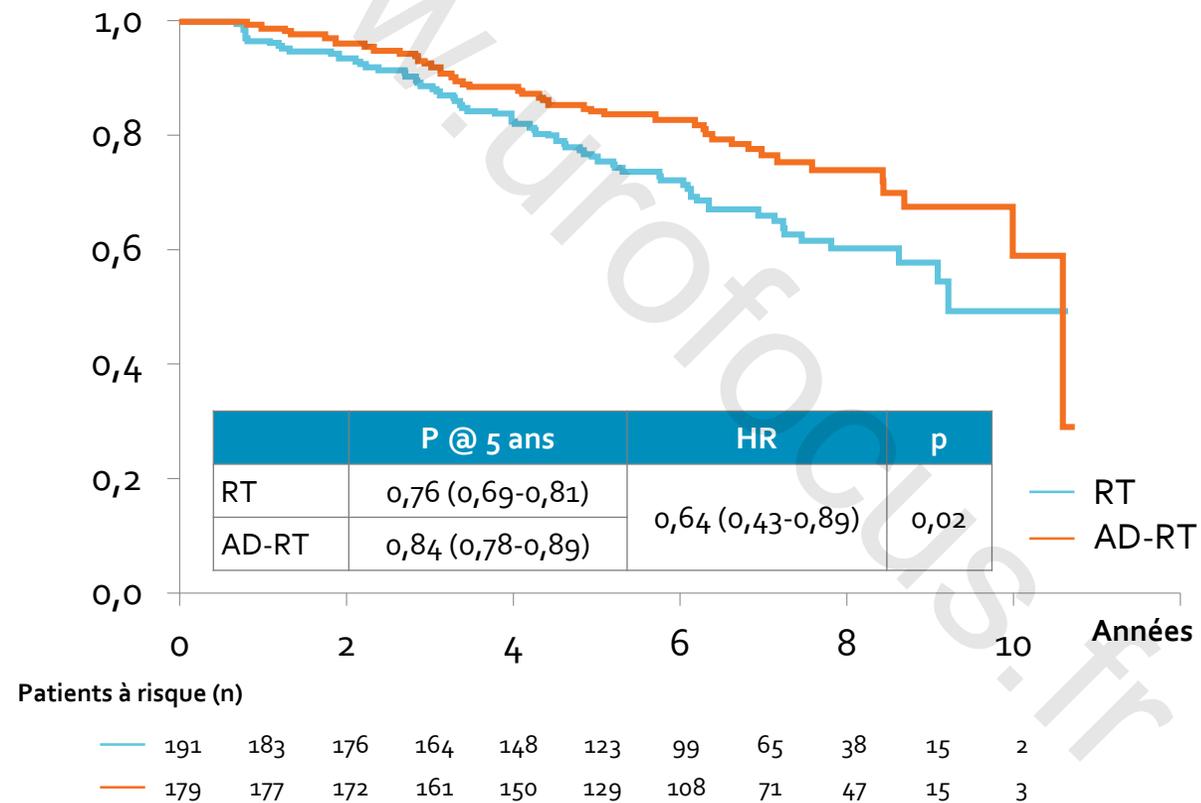
Carrie C et al. ASCO 2015, Abstract 5006

Cette présentation peut contenir des données issues d'analyses exploratoires qui ne sont pas incluses dans les RCP des médicaments ou des informations concernant des produits en développement.

# Cancer de prostate localisé de risque intermédiaire

## Etude GETUG 14 évaluant la combinaison d'une HT courte avec une RT à fortes doses de 80 Gy vs RT seule

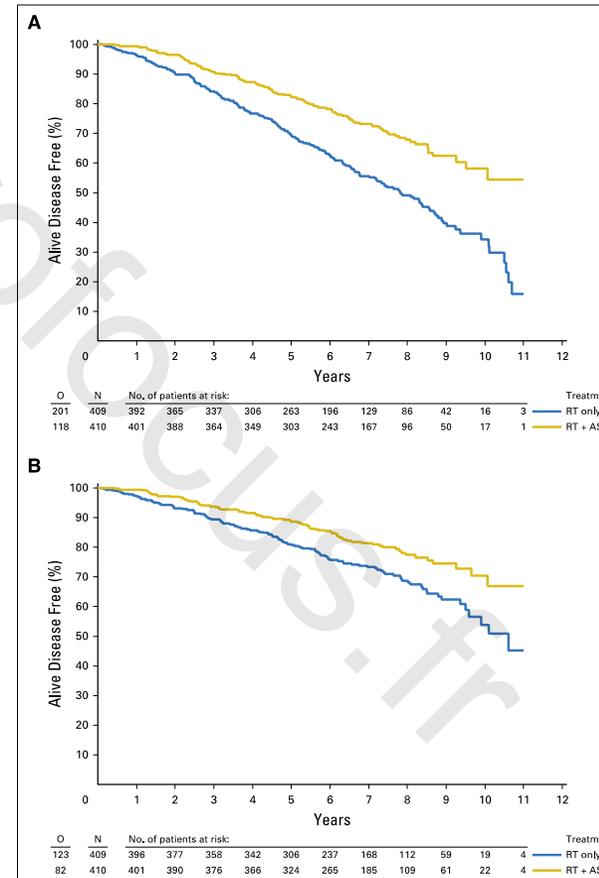
Survie sans progression (rechute PSA ou progression clinique)



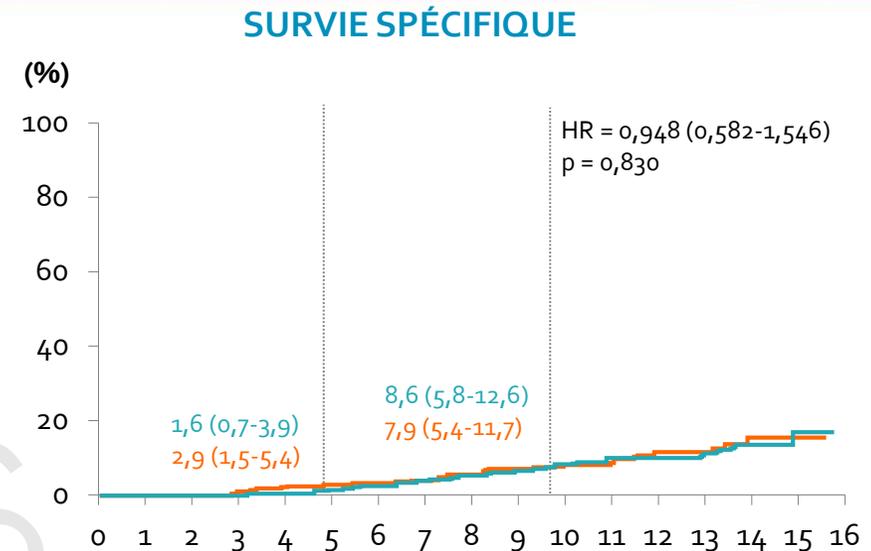
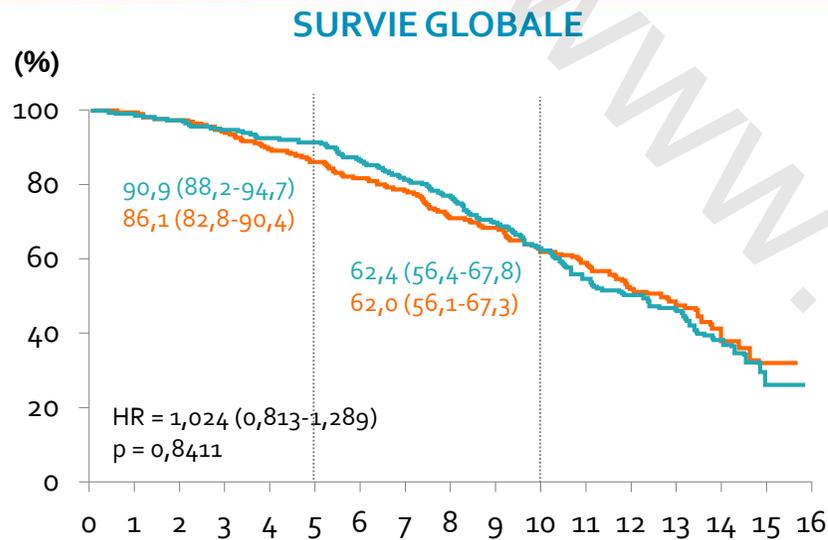
- 75% intermediate risk
- 25% high risk.
- RT vs RT + AS
- 7.2 years median follow-up,

**RT + AS significantly improved biochemical & clinical PFS**

Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991



# Durée de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque

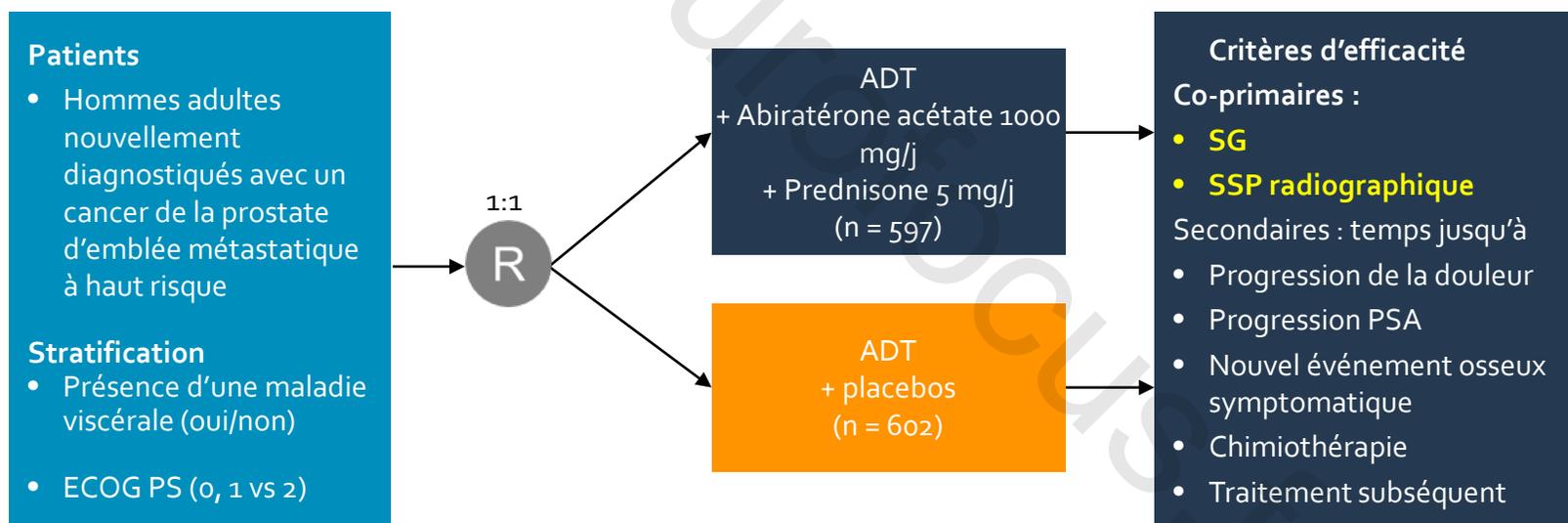


- 83 patients avec rechute (40 dans le bras 36 mois et 43 dans le bras 18 mois), même nombre de patients avec métastases.
- Différence de rechute biochimique en faveur de 36 mois (HR 0,714, IC95% 0,532-0,952, p = 0,024)
- En analyse multivariée, 2 facteurs associés à la SG: âge (HR 1,05, IC95% 1,03-1,07), p<0,0001 et Gleason > 7, HR 1,42 (1,06-1,90), p=0,0205
- Qualité de vie en faveur de l'HT 18 mois, pour 13 items / 55, dont 2 dimensions cliniquement pertinentes (différence ≥ 10 points des scores moyens): flush et qualité de la sexualité

Une HT de 36 mois n'est pas supérieure à une HT de 18 mois et la qualité de vie est meilleure avec une HT de 18 mois

# Étude LATITUDE

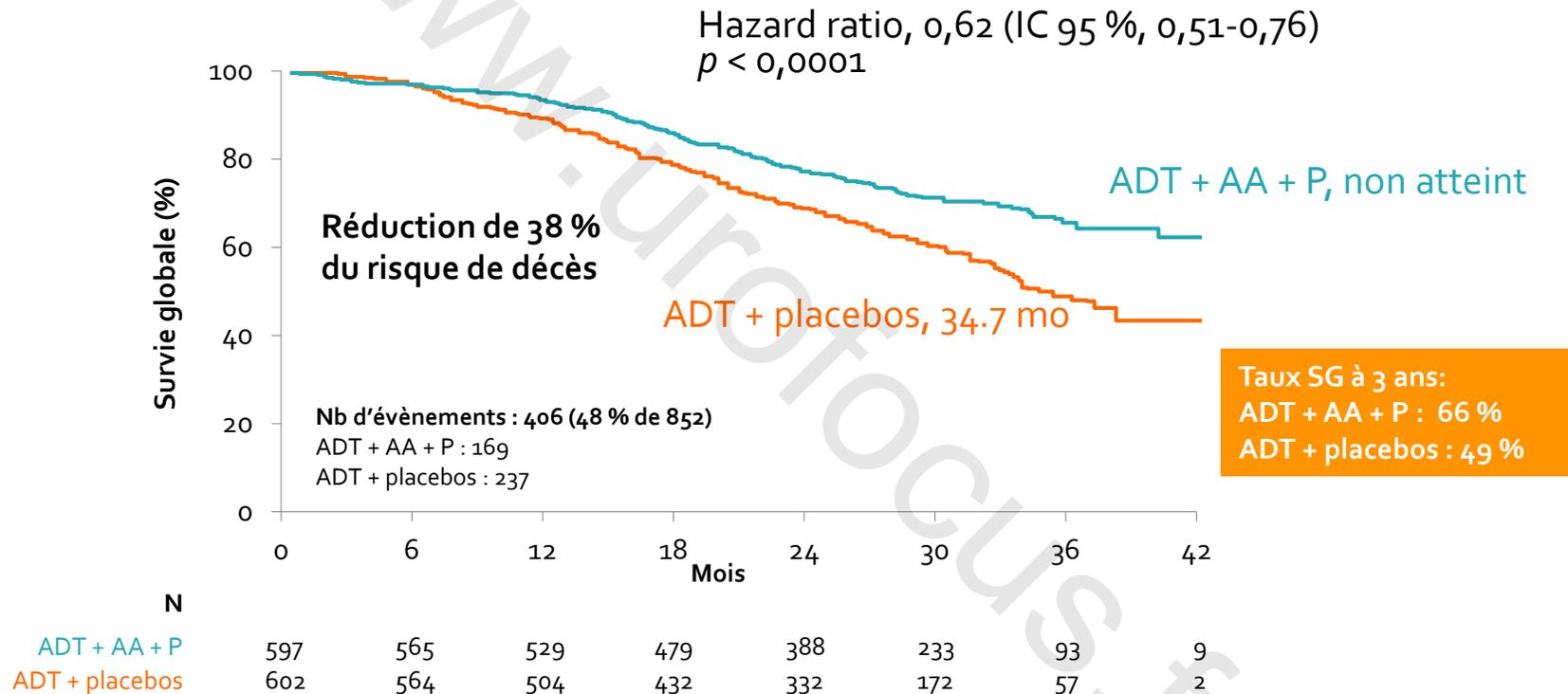
- Étude de phase III randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'abiratérone ajouté à la suppression androgénique chez des patients avec cancer hormonosensible métastatique à haut risque
- 235 sites de 34 pays en Europe, Asie-Pacifique, Amérique Latine et Canada
- Conception et inclusion des patients avant la publication des résultats de CHARTED/STAMPEDE



- Haut risque : au moins 2 des 3 caractéristiques suivantes : Gleason  $\geq 8$ , au moins 3 lésions à la scintigraphie osseuse, présence de lésion(s) viscérale(s) mesurable(s)

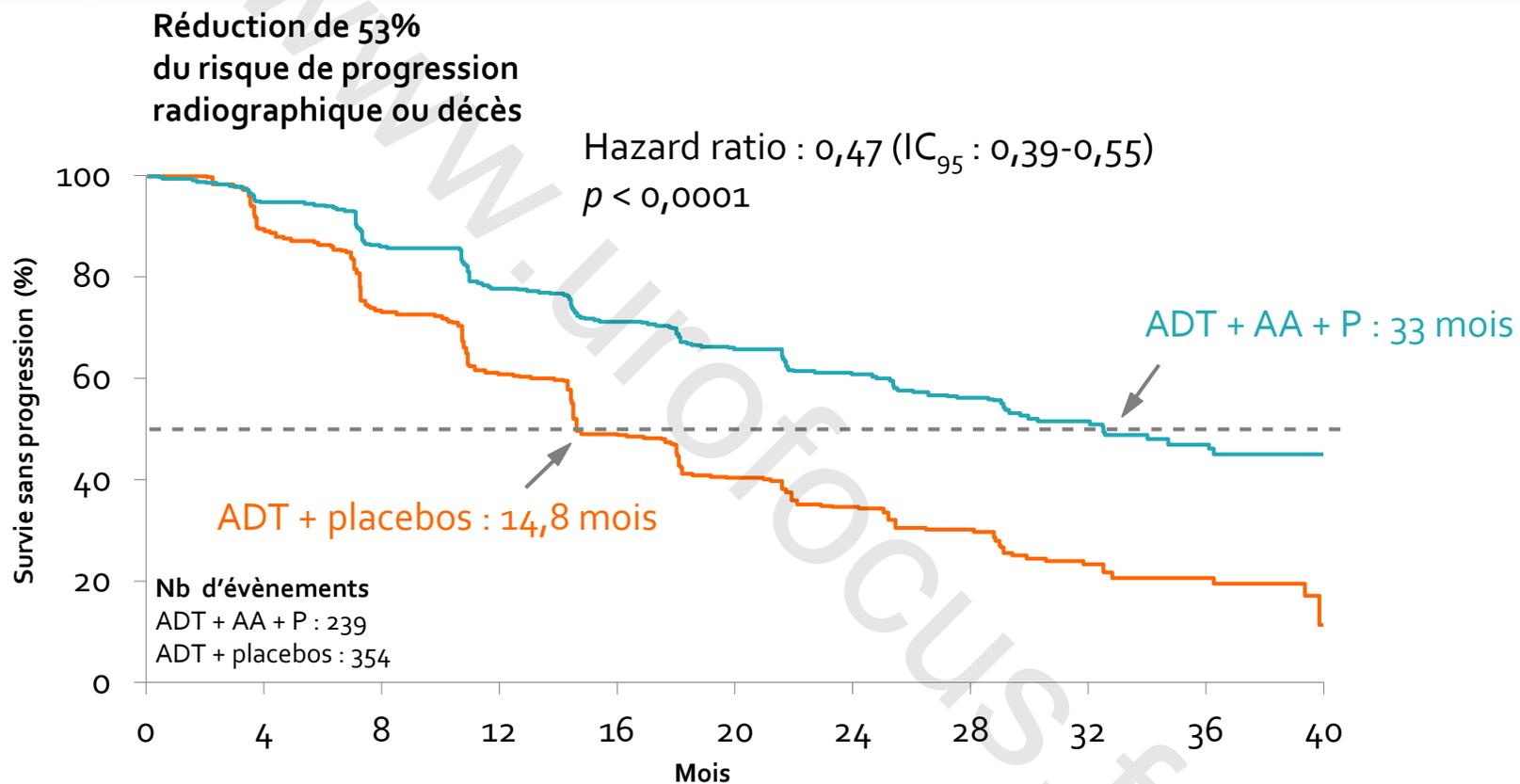
# Étude LATITUDE : survie globale

Suivi médian : 30,4 mois



Bénéfice constaté dans tous les sous-groupes prédéfinis (ECOG, lésions viscérales, Gleason, nombre de métastases osseuses)

# Étude LATITUDE : survie sans progression radiographique



N											
ADT + AA + P	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
ADT + placebos	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7

# STAMPEDE : comparaison suppression androgénique + abiratérone vs suppression androgénique seule (SOC)

**NOVEMBRE 2011 – JANVIER 2015,  
1917 PATIENTS INCLUS**

- 957 patients SOC
- 960 SOC + Acétate d'abiratérone + prednisone (SOC+AAP)

## CARACTÉRISTIQUES :

- PS 1 (21 %), PS2 (1 %), âge médian 67 ans (39-85),
- M1 (52 % dont 88 % os), N+Mo (20%), NoMo (28 %), analogues de la LHRH (99 %),
- Radiothérapie programmée 41% (96 % NoMo, 62 % N+Mo),
- Traitement local antérieur (5 %)

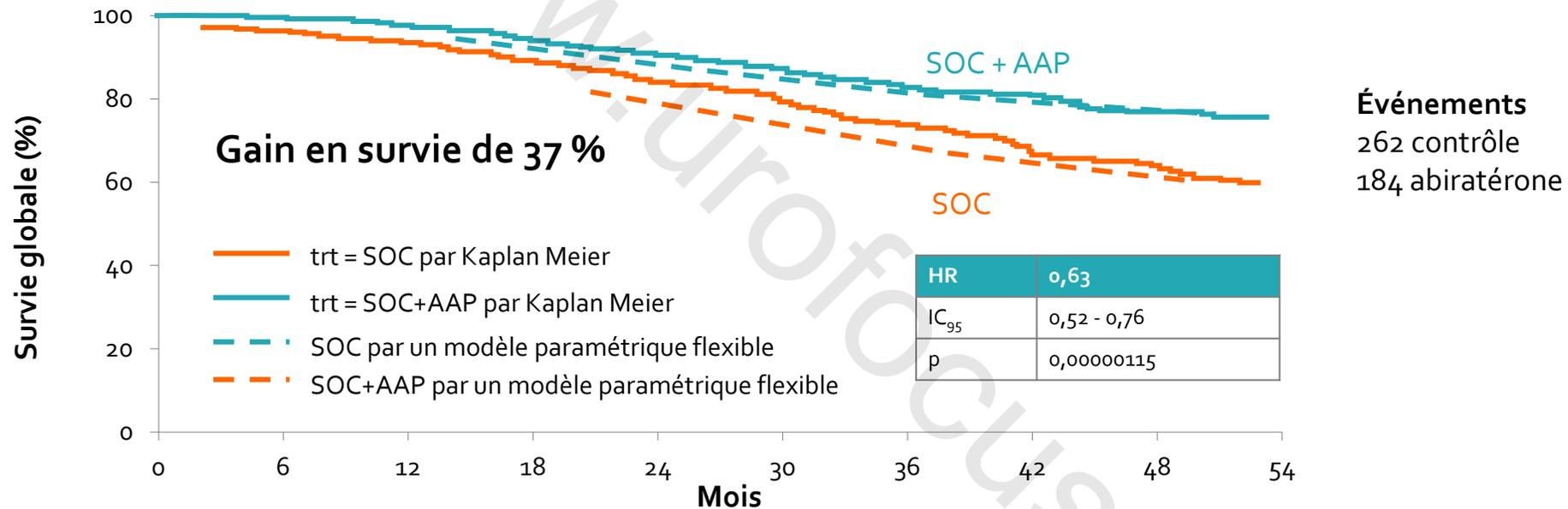
**CRITÈRE PRINCIPAL :**  
Survie globale

## CRITÈRES SECONDAIRES :

- Survie sans rechute: échappement biologique (baisse PSA <50 %, ou baisse PSA ≥50 % si > 4 et +50 % à 24 sem du nadir)
- Rechute locale, rechute ganglionnaire, métastases à distance, décès spécifique
- Toxicité, qualité de vie, évènements secondaires osseux, coût-efficacité

# STAMPEDE : comparaison suppression androgénique + abiratérone vs suppression androgénique seule (SOC)

## SURVIE GLOBALE



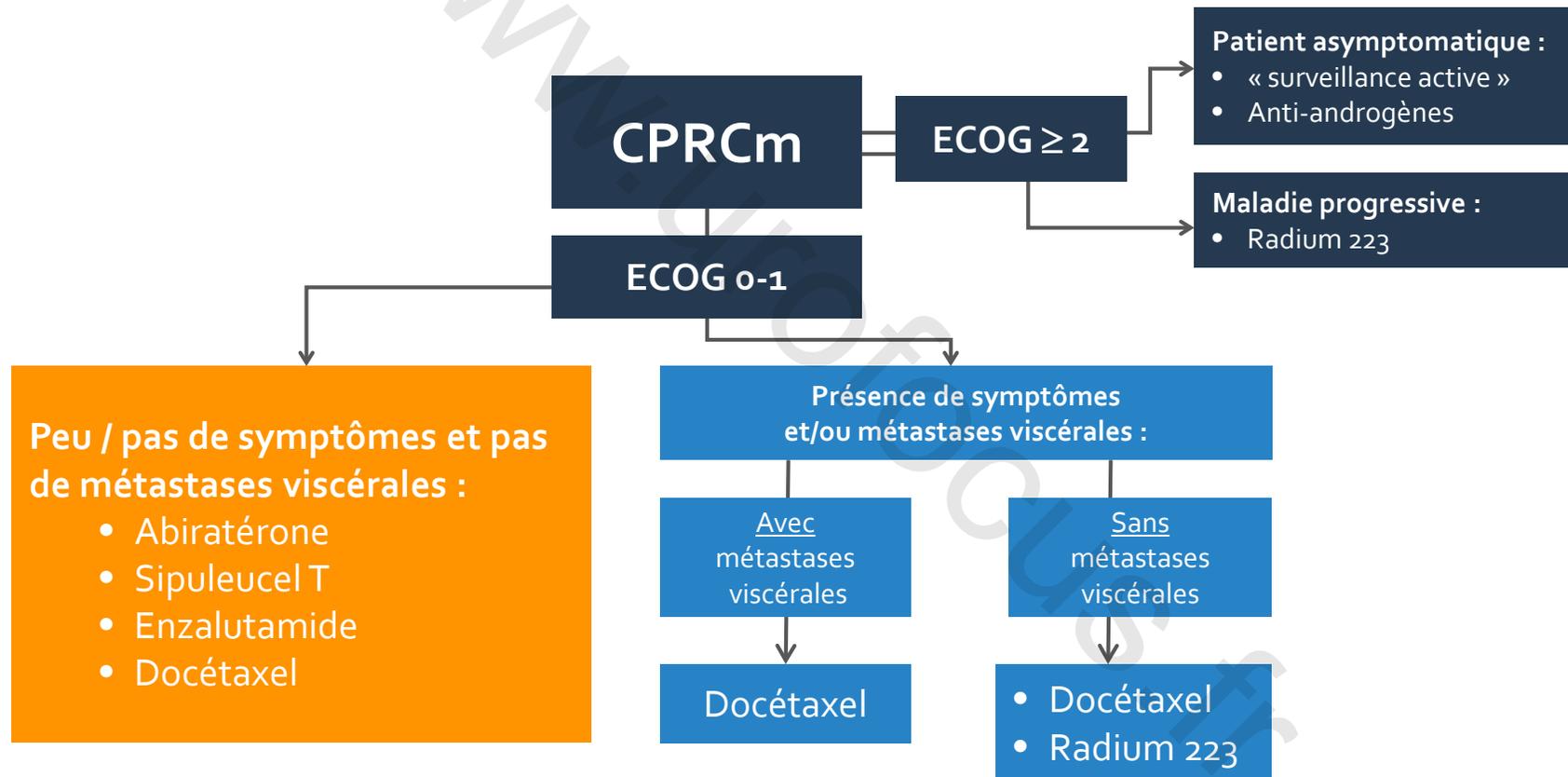
### Nombre de patients

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
SOC	957	(37)	909	(88)	806	(92)	491	(36)	123	
SOC+AAP	960	(26)	917	(63)	840	(67)	541	(25)	161	

Survie à 3 ans : 83 % SOC + AAP vs. 76 % SOC. Différence de SG significative chez les patients M<sub>1</sub>, pas de différence de SG chez les patients M<sub>0</sub> mais nombre d'évènements très faible (HR 0,75, IC<sub>95</sub>% 0,48-1,18)

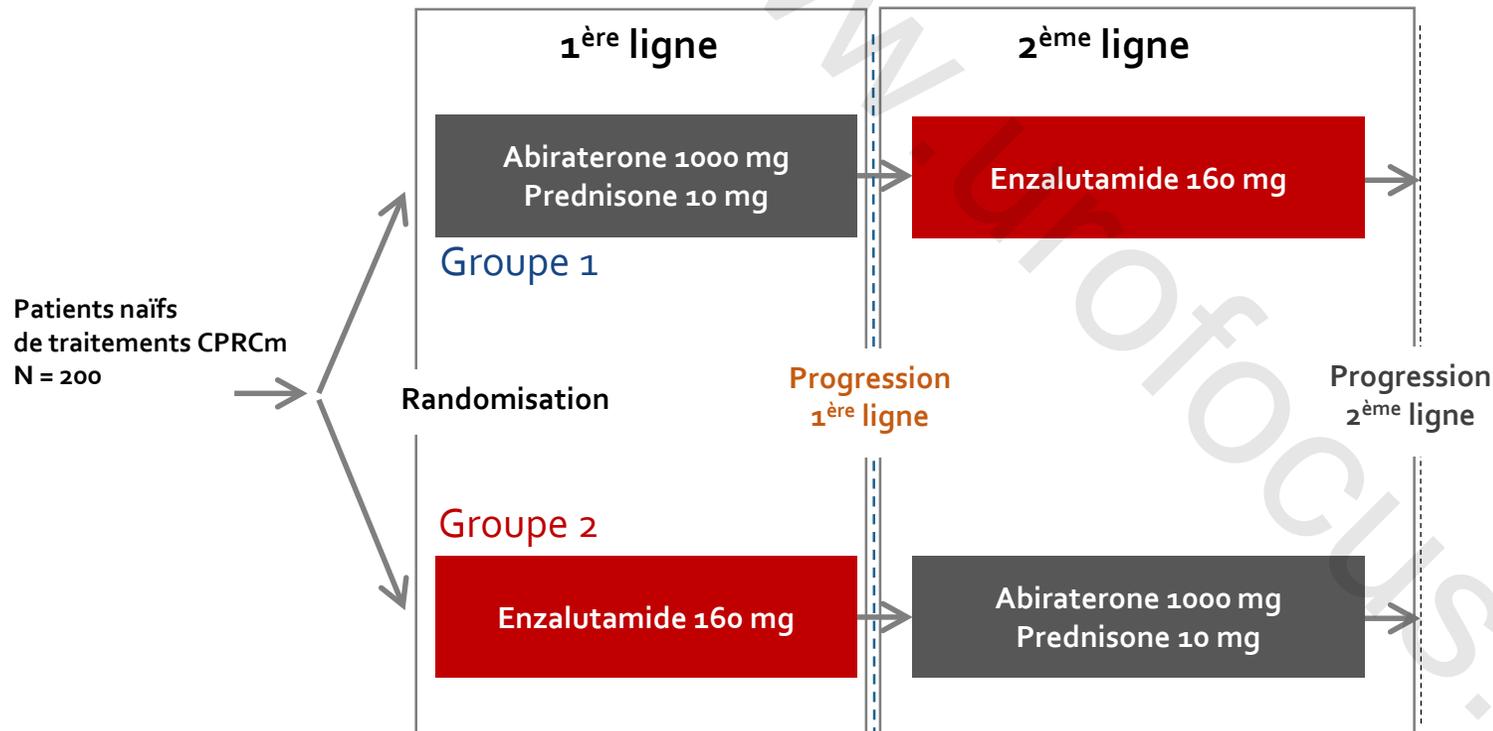
# CRPCm : données récentes et choix de 1<sup>ère</sup> ligne

- Enzalutamide ou Acétate d'Abiratérone ?



# Etude sur les séquences d'HTNG : ASCO 2017

- Phase II, prospective, multicentrique



## CRITÈRE PRINCIPAL :

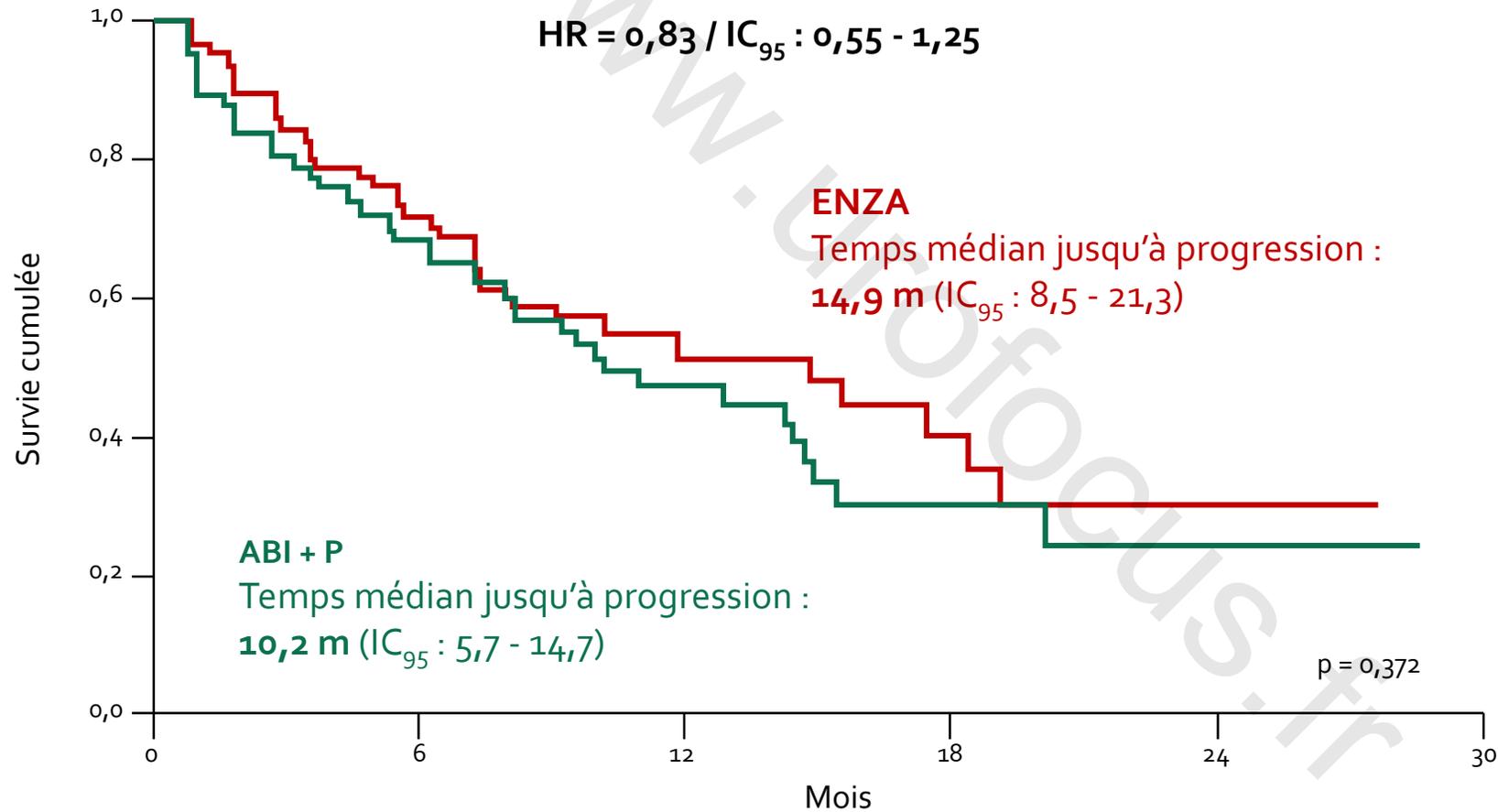
Réponse et temps à la progression du PSA (TTPP), après la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement

## CRITÈRES SECONDAIRES :

- TTPP avec la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement
- Chute du PSA / inclusion
- Corrélation avec le séquençage ciblé profond du ctDNA

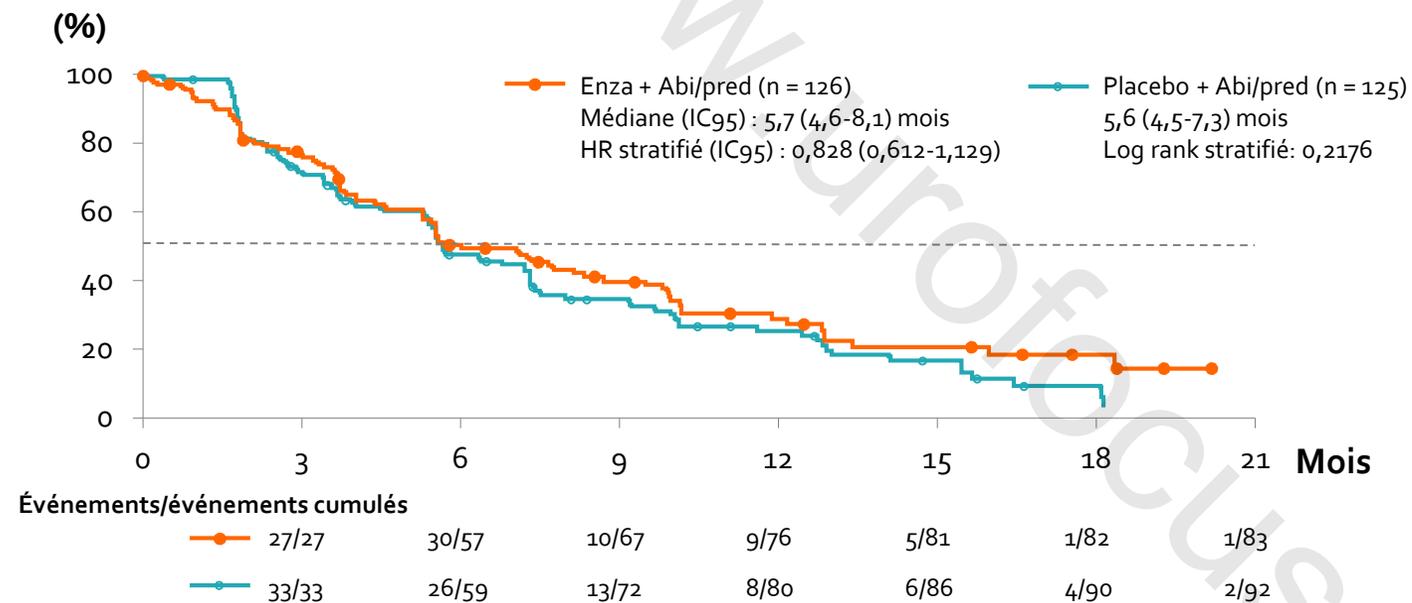
# Etude sur les séquences d'HTNG : ASCO 2017

## Temps médian jusqu'à progression du PSA



# Séquences : poursuite de l'enzalutamide après progression et instauration de l'abiratérone ? L'étude PLATO

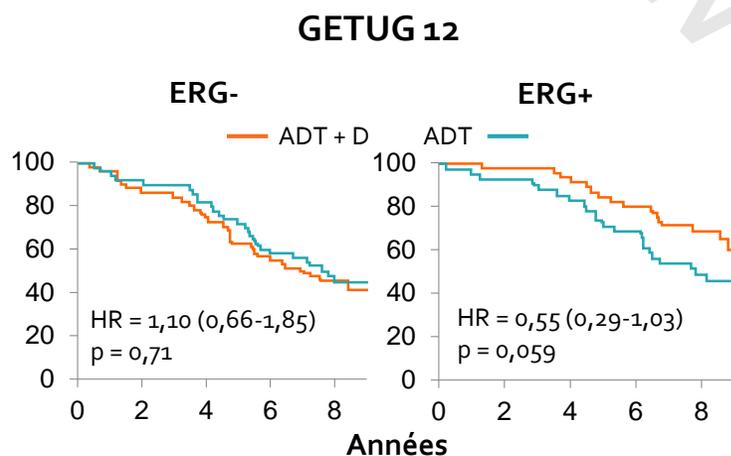
- 231 patients randomisés : 126 Enza + Abi/pred et 125 placebo + Abi/Pred
- Pas de différence significative de SSP



- Tox : plus d'EI<sub>s</sub> grade  $\geq 3$  sous Enza + Abi (45% vs. 37%,)
- **Traitement combiné : non efficace et toxique**
- **ENZA – ABI : gain de SSP < 6 mois**

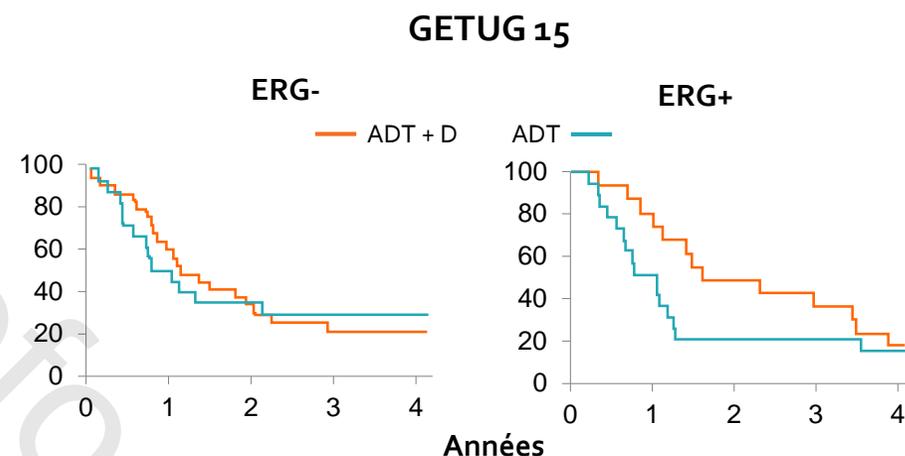
# Un nouveau marqueur de réponse à la chimiothérapie ?

Meilleure réponse au docétaxel pour les tumeurs ERG+ dans les 2 études



SSP médiane, mois (IC95%)

Bras	ERG-	ERG+
ADT	45,9 (33-59,3)	48,6 (34-63,4)
ADT + D	48,3 (35,1-65,9)	68,5 (53,8-80,3)



SSP médiane, mois (IC95%)

Bras	ERG-	ERG+
ADT	10,6 (4,8-25,3)	10,7 (6,5-14,3)
ADT + D	13,2 (9,4-24)	18,8 (9,8-41)

Meilleure réponse au docétaxel pour les tumeurs ERG+ dans les 2 études

## Participez à une RCP autour de cas pratiques

- **Michel Bolla**, [CHU de Grenoble](#)
- **Jean-Luc Descotes**, [CHU de Grenoble](#)
- **Gaëlle Fiard**, [CHU de Grenoble](#)
- **Géraldine Pignot**, [Institut Paoli Calmettes, Marseille](#)



# Liens d'intérêt

- JL. Descotes
  - Astellas, Astra Zeneca, GSK, Ipsen, Janssen, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Takeda, General electrics, Bouchara recordati
- M. Bolla
  - Astellas, Janssen, Ipsen
- G. Fiard
  - Astellas, Ferring
- G. Pignot
  - Astellas, Janssen, Ipsen, Pfizer, Roche, Novartis, Sanofi

# CAS CLINIQUE



urofocus.fr

# Mr G., né en juillet 1945

- Antécédents :
  - Sarcoïdose 1993
  - Migraine
  - Cure de hernie inguinale bilatérale
  - Appendicectomie
- Mode de vie : retraité, ancien cuisinier

# Mr G., à 64 ans

- 2009 :
  - PSA = **7.13**, T2b G
  - 14/10/2009 : 8 biopsies+/12
  - IRM : suspicion T3a milieu G, pas d'adénopathie
  - Scintigraphie osseuse négative
- 2010 :
  - 8/01/2010 : prostatectomie radicale + curage  
**pT3b No (0/10) R1 Gleason 7 (4+3)**

# Mr G., à 65 ans

- PSA post-opératoire :
  - 04/2010 : 0,49 ng/ml
  - 07/2010 : 0,77 ng/ml
  - 08/2010 : 0,78 ng/ml
- Cliniquement :
  - Fuites à l'effort minimales
  - OMS 0
  - Loge souple

# Que proposez-vous ?

1. Radiothérapie de la loge de prostatectomie
2. Radiothérapie de la loge et des aires ganglionnaires pelviennes
3. Surveillance
4. Radio-hormonothérapie
5. Hormonothérapie isolée

# Avis des experts

- pT3 No R+
- Situation de PSA post-opératoire détectable
- Données du RTOG 9601 (n=760)
- Rxttt + HT (bicalutamide 150mg pdt 24 mois) > Rxttt seule
- Bénéfice en PFS et OS
- Rationnel pour l'utilisation concomitante de la Rxttt et de l'HT
- Données de phase III chez le localement avancé :
  - **RT + HT > RT seule** (Bolla, Lancet Oncol 2010)
  - **RT + HT > HT seule** (Widmark, Lancet 2009 ; Warde, Lancet 2011)

## → RADIO-HORMONOTHERAPIE

	Rxttt seule	Rxttt + HT (bicalutamide)	p
PFS	77 %	85.5 %	HR = 0.63 p = 0.005
OS à 5 ans	71.3 %	76.3 %	HR = 0.77 p = 0.04

### ANDROGENS PROMOTE DNA REPAIR → RATIONALE FOR COMBINING RT AND ADT

RESEARCH ARTICLE

A Hormone-DNA Repair Circuit Governs the Response to Genotoxic Insult

Jonathan F. Goodwin,<sup>1</sup> Matthew J. Schwaner,<sup>1</sup> Jeffrey L. Dean,<sup>1</sup> Bradley S. Schmeichel,<sup>1</sup> Dennis Wu-Lewer,<sup>1</sup> Simon Hart,<sup>1</sup>

Castration radiosensitizes prostate cancer tissue by impairing DNA double-strand break repair

Firas L. Tarish,<sup>1,2</sup> Niklas Schultz,<sup>3</sup> Anna Tanoglidis,<sup>3</sup> Hans Hamberg,<sup>4</sup> Henry Letocha,<sup>5</sup> Katalin Karasi,<sup>6</sup> Freddie C. Hamdy,<sup>6</sup> Torvald Granfors,<sup>2\*</sup> Thomas Helleday<sup>1\*</sup>

# Mr G., à 67 ans

- 2/11-21/12/2010 : irradiation loge 66Gy + analogue LHRH
- PSA :
  - 2/04/2011 : <0,003 ng/ml
  - 26/10/2011 : <0,01 ng/ml
  - 05/2012 : <0,01 ng/ml
  - 11/2012 : < 0,01 ng/ml : arrêt agoniste LHRH
  - 03/2013 : 0,14 ng/ml
  - 06/2013 : **0,48 ng/ml** : proposition surveillance et scintigraphie Fcholine dès que >2ng/ml
  - 9/2013 : 1,55 ng/ml
  - 12/2013 : 2,37 ng/ml

# Mr G., à 69 ans

- 01/2014 :
  - PSA = 3,59 ng/ml
  - Patient asymptomatique
  - OMS 0
  - TR loge plate
  - 19/12/2013 : Scintigraphie osseuse



# Que proposez-vous ?

1. Reprise hormonothérapie
2. Biopsie osseuse
3. Hormonothérapie + irradiation

# Avis des experts

- Situation : oligo-métastatique hormono-sensible

## Reprise de l'HT + irradiation stéréotaxique de la métastase osseuse

- Essai GETUG à venir
- PEACE-5 : Phase III randomized controlled trial of local ablative treatment of metastases in patients with oligometastatic hormone-naïve prostate cancer.



**Reprise analogue LHRH**

**Radiothérapie stéréotaxique aile iliaque  
(20Gy en 4 fractions)**

# Mr G.

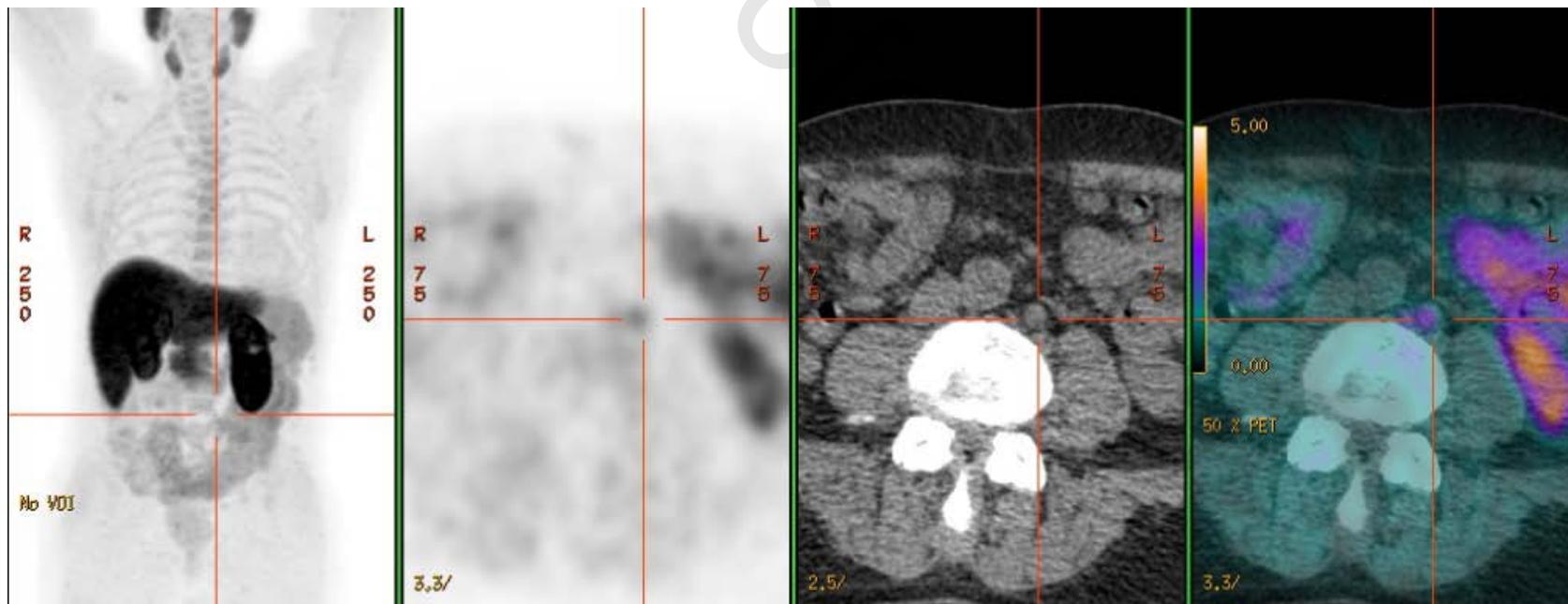
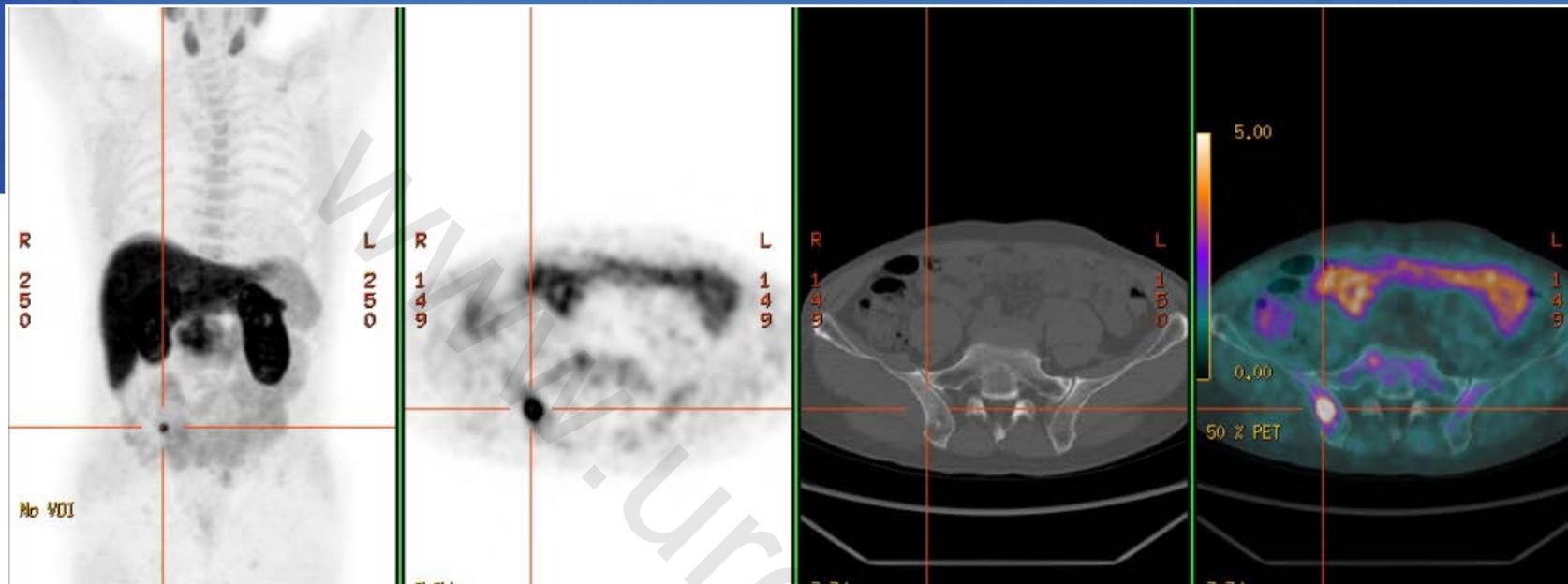
- PSA :

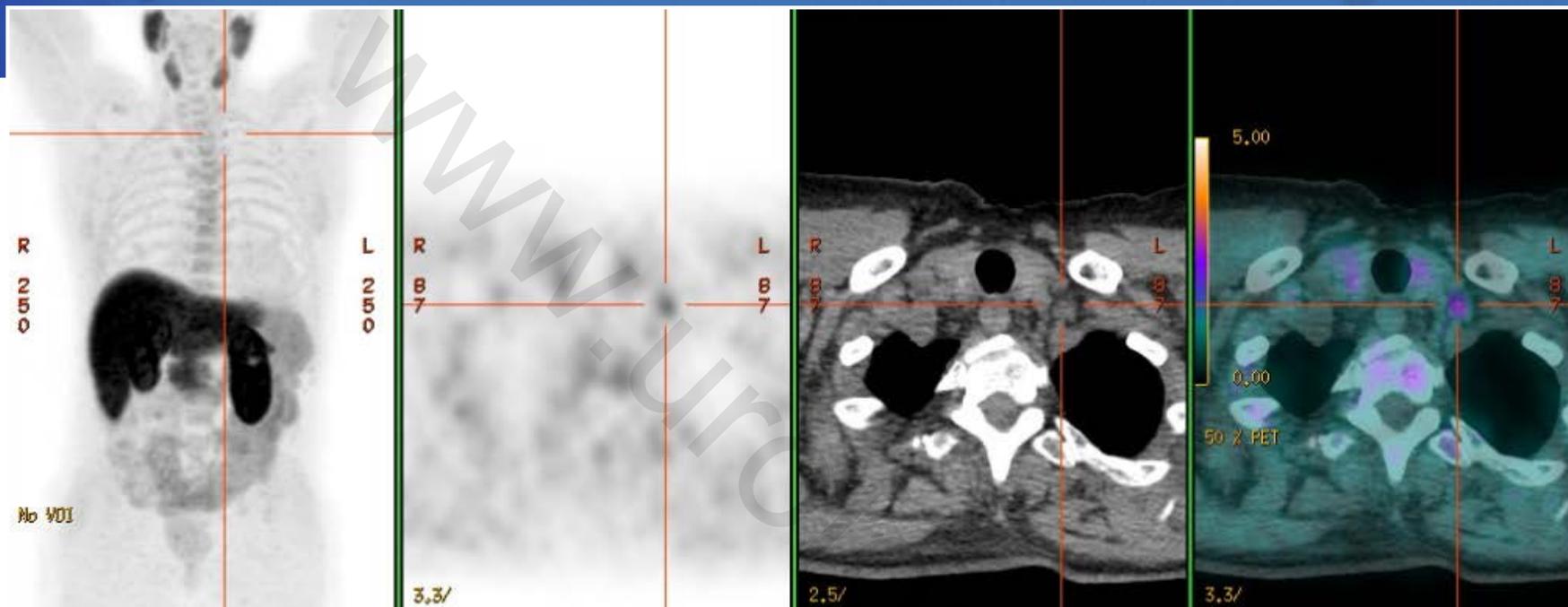
- 14/02/2014 : 1,82 ng/ml
- 10/04/2014 : 0,11 ng/ml
- 16/06/2014 : 0,06 ng/ml
- 5/01/2015 : 0,06 ng/ml
- 3/07/2015 : 0,27 ng/ml
- 5/10/2015 : 0,28 ng/ml
- 12/01/2016 : 0,67 ng/ml
- **3/08/2016 : 3,2 ng/ml**

**TDM + scinti normales,**  
proposition surveillance et scinti  $^{18}\text{F}$ choline **quand PSA > 2**

Mr G.

- 09/2016 :
  - Asymptomatique
  - OMS o
  - Loge plate
  - 22/09/2016 : scintigraphie à la  $^{18}\text{F}$ Choline





## Fixation aile iliaque Droite, lombo-aortique et sus-claviculaire Gauche

# Que proposez-vous ?

1. Hormonothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne
2. Chimiothérapie

# Avis des experts

- Patient asymptomatique
- Métastases < 5 et pas de métastase viscérales

Plutôt HT de 2<sup>ème</sup> génération

- Mais attention : durée d'hormonosensibilité = 18 mois (à la ré-introduction)
- DONC : surveillance stricte sous HT de 2<sup>ème</sup> génération
- Ne pas perdre la chance d'un traitement par chimiothérapie en cas de non-réponse ou progression rapide

# Prescription initiale : L'ORDONNANCE

- Traitement par acétate d'abiratérone
  - 1000 mg (4 x 250 mg) en 1 seule prise quotidienne à distance des repas (2h après - 1h avant, sinon risque d'augmentation de l'exposition systémique à l'abiratérone)
  - + Prednisone 5 mg x 2/j (éviter le soir)
  - aLHRH maintenus pendant le traitement
  - Bilan cardiaque avant prescription (+++ si terrain à risque)
  - Contre indication : insuffisance hépatique sévère

# Prescription initiale : L'ORDONNANCE

- **Traitement par enzalutamide**
  - 160 mg (4 x 40 mg) en 1 seule prise quotidienne indépendamment des repas
  - aLHRH maintenus pendant le traitement
  - Précautions si antécédents de convulsions

# Surveillance sous enzalutamide

- **Avant traitement**
  - Examen clinique
  - ATCD + Traitements concomitants
  - ECG
- **A 1 mois**
  - Examen clinique
  - Bilan biologique : NFS, plaquettes
- **Puis tous les 3 mois**
  - Examen clinique
  - Bilan biologique : NFS, plaquettes
  - PSA

Mentions légales enzalutamide

Cette présentation peut contenir des données issues d'analyses exploratoires qui ne sont pas incluses dans les RCP des médicaments ou des informations concernant des produits en développement.

# Surveillance sous abiratéron

- **Avant traitement**
  - Examen clinique
  - ATCD + Traitements concomitants
  - HTA, ECG
- **A 15 jours**
  - Examen clinique
  - Bilan biologique : NFS, plaquettes, ionogramme sanguin (kaliémie)
  - Bilan hépatique (bilirubine)
- **Tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois**
  - Examen clinique
  - Bilan biologique : NFS, plaquettes, ionogramme sanguin (kaliémie)
  - Bilan hépatique (bilirubine)
- **Puis tous les mois**
  - Examen clinique
  - Bilan biologique : NFS, plaquettes, ionogramme sanguin (kaliémie)
  - Bilan hépatique (bilirubine)

Mentions légales abiratéron

Cette présentation peut contenir des données issues d'analyses exploratoires qui ne sont pas incluses dans les RCP des médicaments ou des informations concernant des produits en développement.

Mr G.

- Début traitement par Enzalutamide le 25/01/17
- PSA :
  - 6/03/2017 : 0,69 ng/ml
  - 9/05/2017 : 0,82 ng/ml
  - 14/06/2017 : **2,6 ng/ml**

# Que proposez-vous ?

1. Réévaluation de l'imagerie
2. Poursuite de l'Enzalutamide
3. Switch pour acétate d'abiratérone
4. Chimiothérapie

## Réévaluation par imagerie : TDM TAP + scinti os

### Guidelines on Prostate Cancer

N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), R.C.N. van den Bergh (Guidelines Associate), M. Bolla, N.J. van Casteren (Guidelines Associate), P. Cornford, S. Culine, S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel

**Une progression isolée du PSA ne suffit pas à documenter l'arrêt du traitement par NHT**



**2 des 3 critères suivant doivent être réunis :**

- Progression biologique
- Progression radiologique (2 méta)
- Progression clinique

**OU**

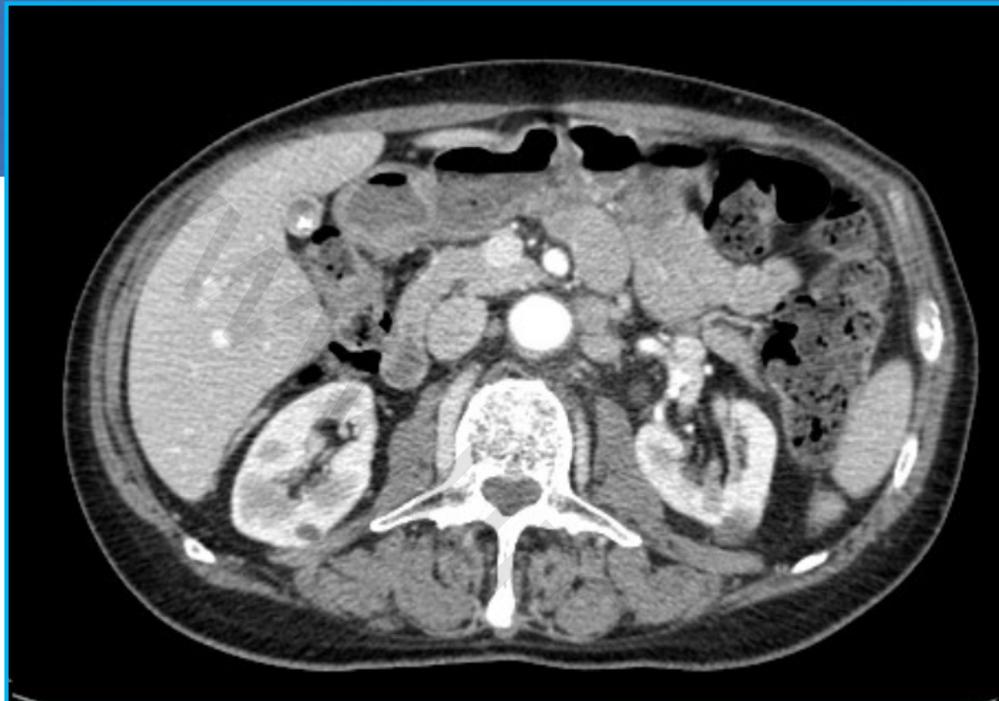
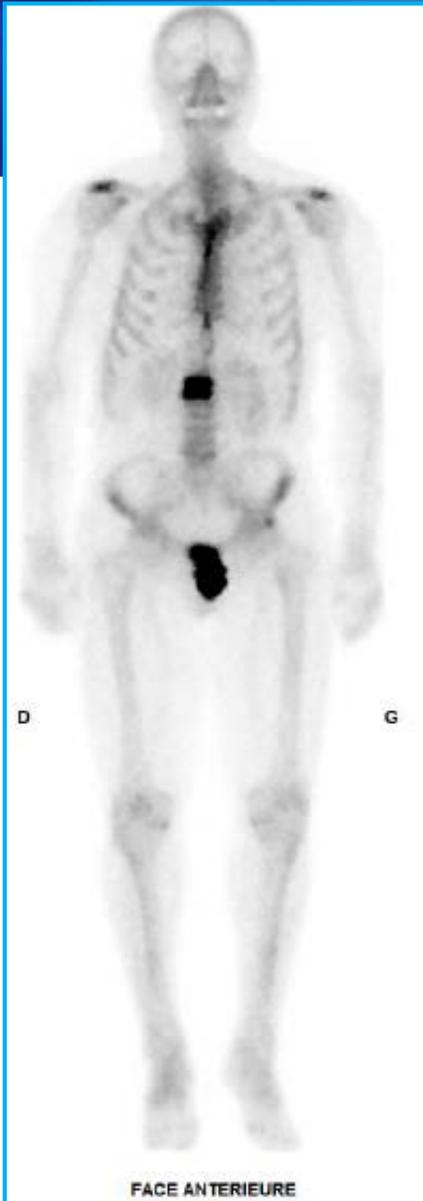
**Progression clinique sans équivoque**

**OU**

**Progression viscérale sans équivoque**

# Mr G.

- 08/2017 :
  - AEG perte 6kgs en 1 mois
  - Douleurs dorsales EVA 7/10
  - PSA = 18,26 ng/ml
  - 25/08/2017 : scintigraphie osseuse
  - 01/09/2017 : scanner



Apparition lésion L2

Augmentation taille adénopathies  
sus claviculaires et lomboaortiques

Apparition adénopathies coeliaques

# Que proposez-vous ?

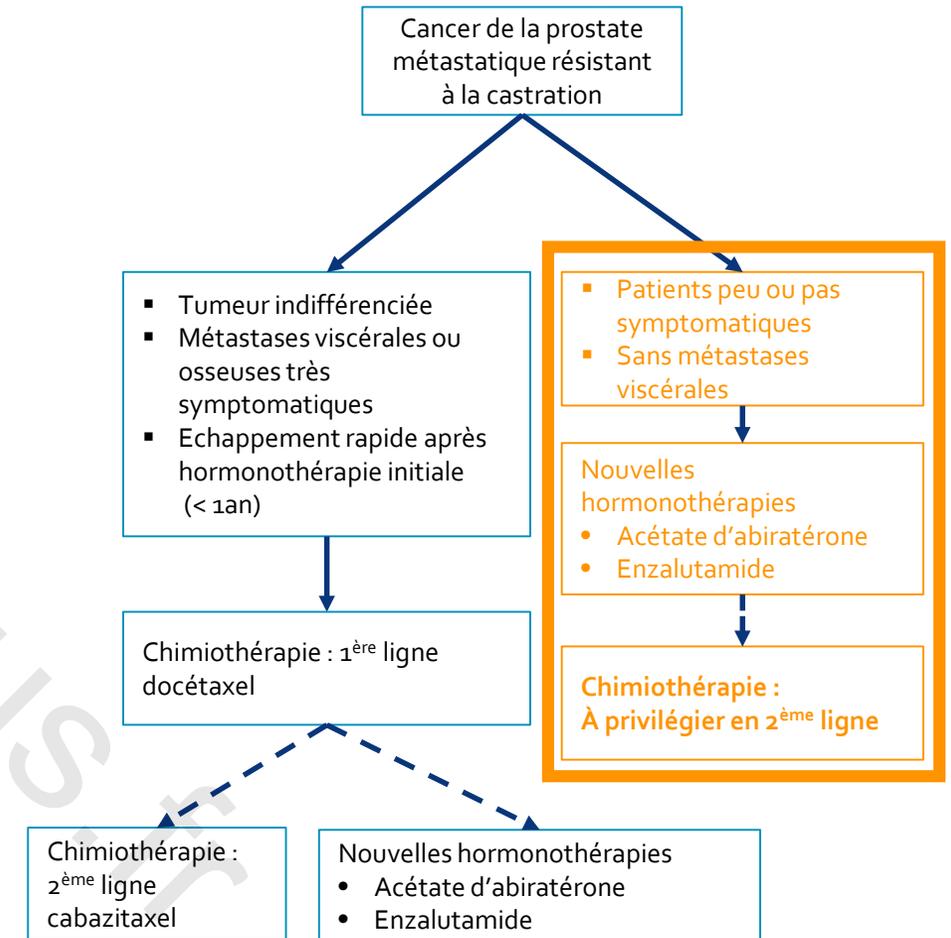
1. Biopsie ganglionnaire
2. Switch hormonothérapie 2<sup>ème</sup> ligne  
(acétate d'abiratérone)
3. Chimiothérapie

# Avis des experts

- Situation HR, traité en 1<sup>ère</sup> ligne par NHT
- Progression radiologique → **CHIMIOThERAPIE**
- Résistances croisées entre NHT
- Etude CL410 (Enzalutamide après Abi)
  - rPFS : 7,9 mois (IC95% : 5,5-10,8)
  - Taux réponse PSA >50 % : 25,8%
- Etude PLATO (Abiratérone après Enza)
  - r/cPFS : 7,0 mois (IC95% : 5,6-7,9)
  - Taux réponse PSA > 50% : 2,5%
- **RECO CCAFU 2016**

## Seconde ligne de traitement

« Il faudra tenir compte des résistances croisées entre abiraterone et enzalutamide et privilégier une chimiothérapie si la 1ere ligne de traitement était une HT de 2e génération. »



**Merci de votre attention**



urofocus.fr

# CAS CLINIQUE



urofocus.fr

# Mr M., né en décembre 1946

- Antécédents :
  - 1996 : accident de travail, traumatisme bras Dt avec séquelles motrices, en invalidité
  - 2001 : appendicectomie pour appendicite aiguë (carcinoïde de la pointe de l'appendice avec 2 localisations intra-parietals de 5 et 3mm sans embols)
  - 2008 : décompression du nerf cochléaire suite à conflit artério-veineux
  - 2009 : ulcère solitaire du rectum avec mini-rectum manométrique
  - 2010 : cure chirurgicale d'hémorroïdes (stade III)
  - 2011 : cure de hernie inguinale dte avec prothèse
  - HTA traitée par Lercanidipine et syndrome Ménièreiforme bilatéral
  - Tabagisme actif

# Mr M., né en décembre 1946

- Mode de vie :
  - Vit seul depuis le décès de son épouse (TM cérébrale)
  - Sédentaire
  - Tabac = o OH = o

www.urofoc.us.fr

# Mr M., 64 ans

- **02/2010 :**
  - Patient asymptomatique OMS o
  - 1m74, 59 kgs
  - Pas de SFU
- **Anomalie du TR + PSA= 68 ng/ml**
  - cT2b gauche
  - 12 biopsies +/-12 Gleason 3+3, 80 % matériel envahi
  - IRM T3a G, pas d'adénopathie
  - Scintigraphie osseuse + TDM TAP : sans anomalie

Mr M., 64 ans

Proposition de **curage ganglionnaire** de stadification afin de moduler le champ d'irradiation et la durée d'hormonothérapie

- 28/06/10 : 2 ganglions envahis /12 dont 1 avec rupture capsulaire du côté G : cT3a pN1 Mo

**Radiothérapie 78 Gy** 27/09/2010-26/11/2010 avec modulation d'intensité guidée par l'image (grains d'or) + **hormonothérapie** par analogues LHRH (prévue 5 ans)

# Mr M., 69 ans

- PSA

- 03/2011 : 0,61 ng/ml
- 06/2011 : 0,4 ng/ml
- 09/2011 : 0,25 ng/ml
- 09/2013 : **Nadir 0,034** → **arrêt agoniste LHRH** (bouffées vasomotrices, hypertension artérielle, début suivi cardiologique)
- 03/2014 : 0,47 ng/ml
- 09/2014 : 1,32 ng/ml
- 03/2015 : **2,6 ng/ml**
- 05/2015 : 4,6 ng/ml → **récidive biochimique**

Mr M., 69 ans :

Proposez-vous des examens complémentaires avant la RCP ?

1. Scintigraphie osseuse
2. TDM Abdomino pelvienne
3. IRM mp prostatique
4. TEP Fluorocholine
5. Autre : Ga 68 PSMA

# Avis d'experts

## Chez ce patient :

- PSA > 2 ng/ml
- Temps de doublement du PSA = 3 mois
- Vitesse du PSA = 3,5 ng/ml/an

Imagerie complémentaire : OUI

Objectif : détecter/éliminer une localisation métastatique à distance

Excellente sensibilité du PET-TDM à la Choline  
(étude en PACA : PSA > 1 : taux de détection de 87,3 %)

- Patient asymptomatique, OMS o, loge souple
- 6/05/2015 : **scintigraphie à la Fluorocholine sans anomalie**

## RCP ?

1. Surveillance
2. Reprise de l'hormonothérapie

# Avis des experts

- Argument en faveur de la reprise de l'hormonothérapie :
  - Profil évolutif fortement évocateur d'une maladie micro-metastatique (timing, cinétique et temps de doublement du PSA)
  - Gérer le stress du patient
- Arguments en faveur de la surveillance :
  - Pas de bénéfice à l'introduction précoce d'une HT au stade non métastatique chez un patient asymptomatique
  - Eviter les effets secondaires de l'HT au long court
  - Possibilité d'envisager un nouveau PET-TDM à la Choline sans imprégnation hormonale (pouvant fausser les résultats) à la recherche d'une cible pour traitement spécifique

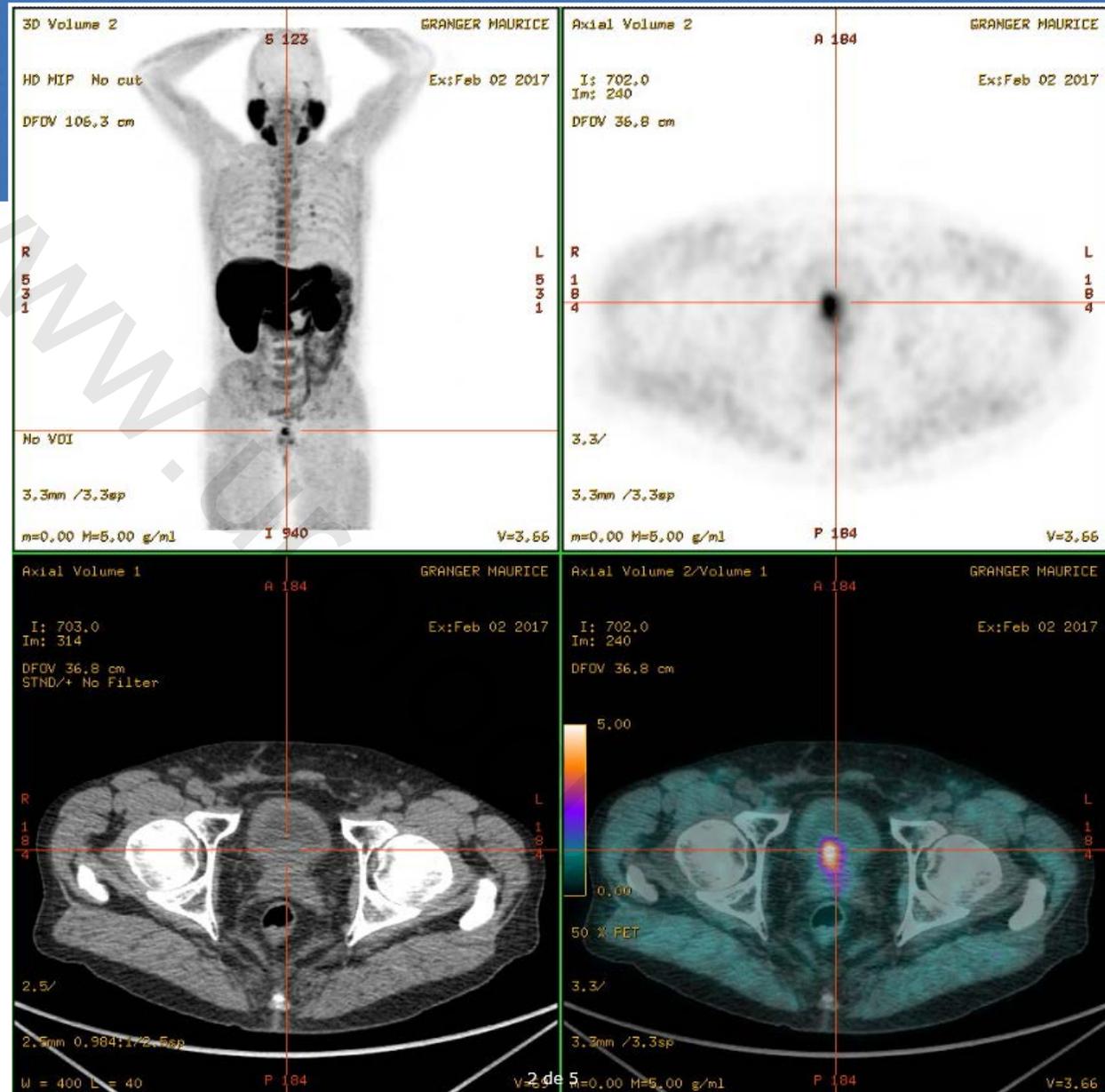
# Nadir atteint en 6 mois

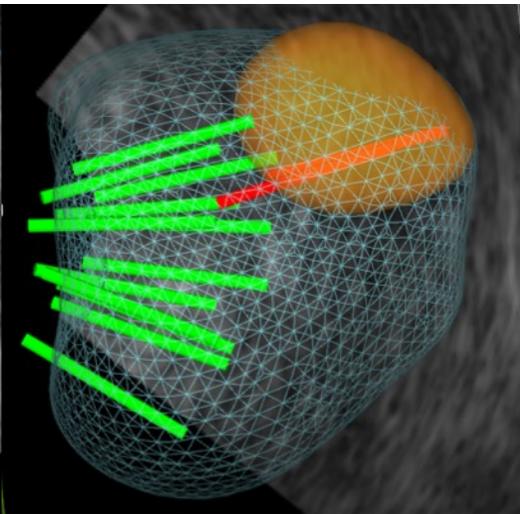
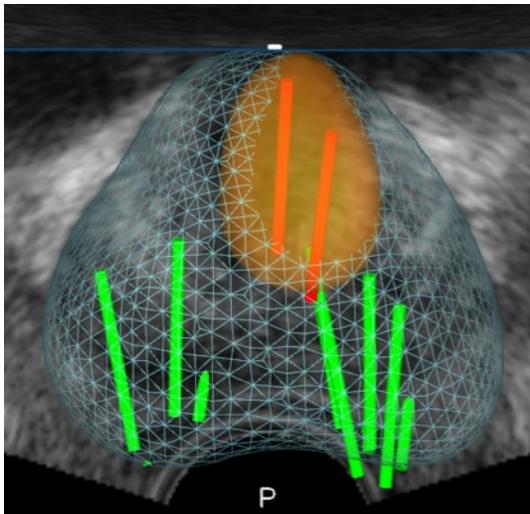
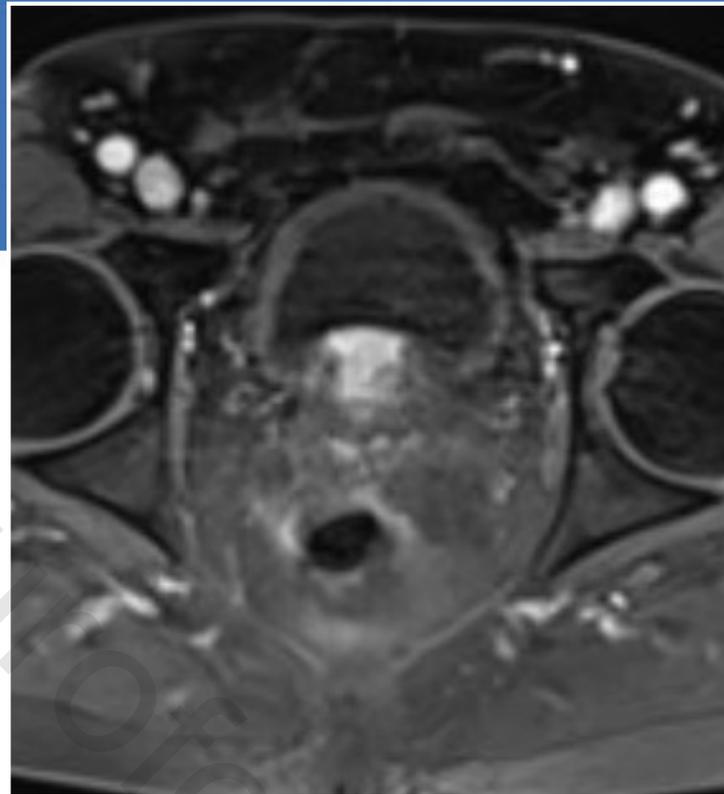
- OMS=0, loge souple
- Pyrosis, épigastalgies, algies neuropathiques pelvi-périnéales séquellaires de l'association radio-chirurgicale, polyexonérations
- 6/05/2015 : scintigraphie à la Fluorocholine sans anomalie
- **11/2015 : PSA = 12ng/ml**
- **Reprise analogue LHRH 11/2015**
- **Bouffées vasomotrices, OMS 1**
- **PSA**
  - 11/2015 : 12 ng/ml 8 ng/ml 12/2015
  - 03/2016 : 1,06 ng/ml
  - 06/2016 : 0,58 ng/ml
  - 09/2016 : 1,57 ng/ml
  - 12/2016 : 8,5 ng/ml → scintigraphie osseuse négative

# Mr M., 71 ans

- 03/2017 :
  - OMS= 1
  - TR petite prostate , loge souple
  - PSA 17ng/ml
  - Scintigraphie à la Fluorocholine 02/2017
  - IRM prostatique 03/2017

Mr M., 16/12/46





**Biopsies ciblées**  
**14/03/2017 : 11 et 3mm**  
**Gleason 3+3**  
Capsule respectée

# Mr M., 71 ans

- 06/2017 : PSA 28 ng/ml
- Patient toujours asymptomatique
- Pas de SFU
- Prostate 31cc

## QUE FAITES-VOUS ?

- 1. Traitement de rattrapage local**  
(curiethérapie ou HIFU, prostatectomie)
- 2. Hormonothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne**
- 3. Chimiothérapie**

# Avis des experts

- Patient sous blocage androgénique complet (LHRHa +50 mg casodex) depuis mars 2017.
- La notion d'un PSA à 34.9 ng/mL (14/09/2017) contre 28.14 ng (16/06/2017) avec une scintigraphie osseuse normale courant septembre, contre indication de la curiethérapie de rattrapage.
- Un scanner TAP ainsi qu'une densitométrie osseuse (LHRHa au long cours) ont été prescrits avant de discuter une hormonothérapie de 2ème génération en RCP

# Avis des experts

- Situation de résistance à la castration (MoCRPC), cinétique PSA rapide ( $> 20$  ng/ml/an), temps de doublement du PSA  $< 3$  mois
- Bénéfice attendu du ttt local de rattrapage moindre dans ce contexte / morbidité élevée
- Ne pas tomber dans le piège des mauvaises indications de traitement local
- Statut Mo peu probable : refaire bilan d'extension +/- PET PSMA (+/- après arrêt HT)
- Discuter introduction d'une HT de 2<sup>ème</sup> génération

**Merci de votre attention**



urofocus.fr