



REVUE DE PRESSE

L'équipe de la revue de presse se réunit une fois par mois.

Chaque membre se voit attribuer une revue et y sélectionne un article de son choix, qu'il a trouvé important, original, novateur...

La revue de presse n'a pas vocation à être exhaustive mais plutôt à faire découvrir des articles et à amener discussion et réflexion.

Bonne découverte !

ONCOLOGIE UROLOGIQUE

Par Arthur PEYROTTE

Analyse commentée réalisée par Arthur Peyrottes et révisée par le Dr Charles Dariane dans le cadre de la veille bibliographique du CCAFU-Prostate.



Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis: Final Results of the Randomized PERFECT trial (CCAFU-PR1) G. Ploussard et al, Eur Urol Oncol 2024

Justificatifs et objectifs

La démarche diagnostique du cancer de la prostate (CaP) passe désormais par la réalisation d'une IRM prostatique associée à des biopsies ciblées si cette dernière met en évidence une lésion significative (1). La voie transrectale (TR) a longtemps été recommandée pour la réalisation des biopsies prostatiques (BP), qu'elles soient randomisées ou ciblées. Elle pourrait cependant être suboptimale pour la détection de certaines lésions, et serait associée à des effets secondaires plus fréquents et plus sévères que la voie transpérinéale (TP) (2). Les biopsies TP apporteraient à ce titre une réduction du taux de complications notamment septiques, et un meilleur échantillonnage de la zone transitionnelle à l'origine d'une meilleure détection des CaP cliniquement significatifs (CaPcs) (3). C'est dans ce contexte que l'essai français PERFECT (CCAFU-PR1) a comparé l'efficacité et la sécurité des BP ciblées TR et TP.

Méthodes

Il s'agit d'un essai randomisé de non-infériorité ayant comparé la voie d'abord TR à la voie TP pour la réalisation de BP ciblées. Les patients suspects d'avoir un CaP ayant réalisé une IRM biparamétrique avec au moins une lésion PIRADS 4 ou 5 étaient éligibles. Ces derniers devaient pouvoir bénéficier de BP TR et TP afin de respecter le principe d'équipoise. Un PSA >20 ng/mL ou une tumeur localement avancée ($\geq cT3a$) représentaient des critères d'exclusion. Concernant les BP ciblées, 3 biopsies par lésion (maximum 2 lésions échantillonnées) étaient réalisées, avec un système de fusion d'image. Les biopsies randomisées étaient faites à la discrétion de l'opérateur.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec un CaPcs (ISUP ≥ 2) dans les BP ciblées. Les critères de jugement secondaires étaient des analyses de sécurité, de qualité de vie et des analyses de sensibilité de critères oncologiques.

Résultats

De janvier 2022 à mars 2023, 270 patients ont été randomisés sur 5 sites français, 136 dans le groupe TP et 134 dans le groupe TR. Les caractéristiques des patients ne différaient pas à l'inclusion en dehors d'une légère asymétrie de PIRADS 5 à la faveur du groupe TR (33,6 % vs 27,9 %). Les résultats sur le critère de jugement principal ne montraient **pas de différence significative avec 47.2 % de CaPcs dans les BP ciblées du groupe TP contre 54.2 % dans le groupe TR** ($p=0,62$). Le seuil de non-infériorité n'a pas été atteint avec une différence de -7 %, à savoir 2 % en dessous de la marge statistique déterminée a priori. L'essai est donc négatif sur son critère de jugement principal.

De manière intéressante, des analyses exploratoires basées non plus sur le patient mais sur la lésion (20 % de la population présentait plus d'une lésion) ont montré que le taux de détection de CaPcs ne différait pas avec la voie d'abord (46,4 % TP vs

51,9 % TR, $p=0,34$), mais qu'il était **influencé par la localisation de la lésion**. En effet, les biopsies transpérinéales échantillonnaient mieux les lésions antérieures que les biopsies transrectales (59 % vs 44,3 %, $p=0,04$), et les BP TR semblaient mieux détecter les lésions postérieures (40,6 % vs 26,5 %, $p=0,22$). Enfin, il n'y avait pas de différence entre les groupes sur le taux de détection de CaP tout ISUP confondu, ni sur le taux de détection de CaP par les BP systématiques. À noter qu'il y avait plus de détection d'ISUP 1 avec la voie TP que la voie TR (23 % vs 9,4 %, $p=0,0034$). Concernant les critères de sécurité, 99 (39,1 %) patients ont rapporté un effet indésirable de grade ≥ 2 , 46 (35,7 %) dans le groupe TP et 53 (40,5 %) dans le groupe TR ($p=0,42$). Six patients ont présenté une rétention urinaire (4 dans le groupe TR et 2 dans le groupe TP), et seulement 1 patient (0,8 %) du groupe TR a présenté une infection urinaire (IU) de grade 3. Aucune différence n'a été rapportée concernant la fonction urinaire ou sexuelle durant l'étude, ni même sur la douleur per et post-procédure. Enfin, il n'y avait pas de différence sur les questionnaires de qualité de vie (EORTC QLQ-C30).

Avis d'expert

Cet essai randomisé français n'a pas réussi à montrer la non-infériorité des BP ciblées transpérinéales par rapport aux biopsies transrectales sur la détection de CaPcs. À l'heure où les BP TP prennent de plus en plus de place dans la démarche diagnostique du CaP (1, 4), cette étude vient donner du grain à moudre à un sujet d'actualité.

À ce jour les biopsies prostatiques, qu'elles soient ciblées ou randomisées, peuvent être effectuées par voie TR et TP. Deux méta-analyses ont comparé les résultats oncologiques des différentes voies d'abord avec des résultats discordants (3, 5). La plus récente réalisée par Uleri et al. ne montrait pas de différence significative sur le taux de détection des CaPcs (OR 1,11 ; 0,98-1,25 ; $p=0,1$). À l'inverse, la méta-analyse de Tu et al. était à la faveur de la voie TP pour la détection de CaPcs (sensibilité de 86 % dans le groupe TP contre 73 % dans le groupe TR). De manière intéressante, ces 2 études montraient un meilleur échantillonnage des lésions antérieures par la voie TP dans des analyses exploratoires. Ces résultats bien que divergeant restent en accord avec ceux de l'essai PERFECT où la seule différence significative réside dans le sous-groupe des lésions antérieures.

Concernant les effets indésirables, la littérature rapporte une diminution du risque infectieux avec les biopsies transpérinéales à tel point que l'antibioprophylaxie n'est plus recommandée (6-8), au prix de davantage de douleur et d'inconfort (9). L'essai randomisé américain ProBE-PC a cherché à montrer une différence en termes d'événements indésirables entre BP TP et TR. Cette étude ne montrait pas d'avantage d'une voie par rapport à l'autre sur le taux d'infection urinaire. Au total, 9 (2,6 %) participants ont développé une infection urinaire dans les 30 jours dans le groupe TR contre 10 (2,7 %) dans le groupe TP (OR 1,06 ; 0,43 - 2,65 ; $P=0,99$). Par ailleurs, aucun patient n'a développé de sepsis. L'essai PREVENT a récemment confirmé ces données en ran-

dominant 658 patients entre BP TR et TP avec pour objectif principal le taux d'infection urinaire post geste (10). Dans cette étude, aucune infection urinaire n'a été rapportée dans le groupe TP contre 4 dans le groupe TR ($p=0,059$). Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans l'essai PERFECT. À noter que ces essais n'utilisaient pas (ou exceptionnellement) d'antibioprophylaxie dans le groupe TP. Ces données sont d'autant plus importantes que la Commission Européenne a récemment émis des conditions réglementaires concernant les fluoroquinolones, en suspendant leur indication en antibioprophylaxie péri-opératoire, notamment dans le cadre des BP.

L'essai PERFECT, bien qu'associé à un niveau de preuve important, présente quelques limites. Premièrement l'absence de revue centralisée des IRM et des lames de biopsies a pu entraîner un biais de mesure quant à la détermination des scores PIRADS et ISUP. Une légère asymétrie de distribution des tumeurs « agressives » était retrouvée à l'inclusion. En effet, il y avait plus de patients $> cT1$ et de PIRADS 5 dans le groupe TR que TP, ce qui a pu favoriser la détection de lésions cliniquement significatives dans le groupe TR. Par ailleurs, les patients inclus sont tous issus de centres experts ce qui peut limiter la généralisation des résultats à l'échelle nationale. Enfin, il semblerait que l'essai ait manqué de puissance pour mettre en évidence une différence sur le critère de jugement principal. En effet, le taux de détection de CaPcs dans le groupe TP a été estimé *a priori* à 70 % (2) contre 55 % dans le groupe TR (11). Les résultats ont montré un taux de détection de 47,2 % soit plus de

20 % de différence avec ce qui était escompté ! L'essai a donc pu être limité par l'effet de fluctuation d'échantillonnage. Au vu des résultats des analyses secondaires notamment celles basées sur la localisation de la lésion, une stratification à l'inclusion sur la loca-

lisation tumorale aurait peut-être permis de pallier ce manque de puissance.

Le match opposant biopsies transrectales et transpérinéales reste donc sans issue, tant sur la détection de cancers significatifs

que sur les effets indésirables (Figure 1). C'est pourquoi les recommandations européennes fraîchement publiées dans *European Urology* ne se positionnent pas, les 2 voies d'abord pouvant être utilisées (12).

Fig. 2 Summary of key issues in prostate biopsy technique which may favour either biopsy modality, along with current levels of evidence. (Level 1b = RCT; Level 3a = case-series; Level 4 = expert opinion). Figure created with Biorender.com.

© 2024 The Authors. BJ International published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of BJU International.

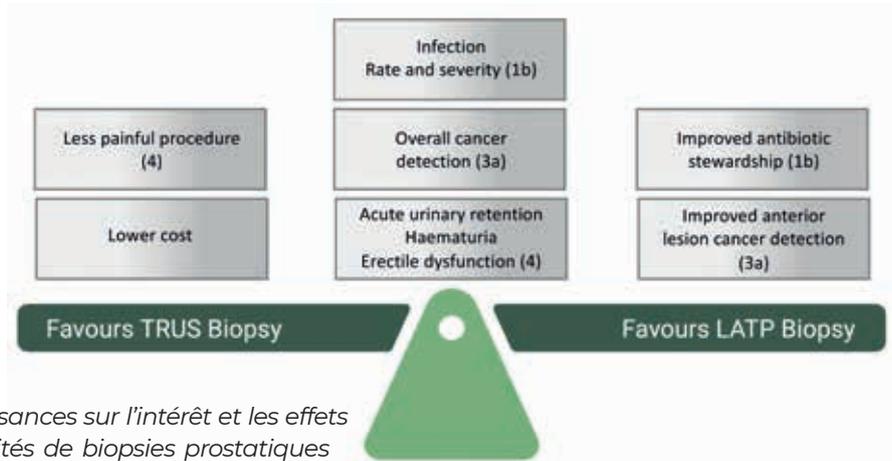


Figure 1. État des lieux des connaissances sur l'intérêt et les effets secondaires des différentes modalités de biopsies prostatiques

D'après Berridge C, Omer A, Lopez F, Bryant RJ, Lamb AD. Perspectives on technology - prostate cancer: is local anaesthetic transperineal prostate biopsy really better than transrectal biopsy? *BJU Int.* 2024 Apr 8. doi: 10.1111/bju.16349.

Références

1. Ploussard G, Fiard G, Barret E, Brureau L, Créhange G, Dariane C, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. *Progrès en Urologie.* 2022 Nov;32(15):1275-372.
2. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Urology.* 2021 Mar;205(3):653-63.
3. Uleri A, Baboudjian M, Tedde A, Gallioli A, Long-Depaquit T, Palou J, et al. Is There an Impact of Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy in Clinically Significant Prostate Cancer Detection Rate? A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Oncology.* 2023 Dec;6(6):621-8.
4. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology.* 2021 Feb;79(2):243-62.
5. Tu X, Liu Z, Chang T, Qiu S, Xu H, Bao Y, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2019 Oct;17(5):e860-70.
6. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *European Urology Focus.* 2019 Jan;5(1):20-8.
7. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology.* 2017 Jun;104:11-21.
8. Mian BM, Feustel PJ, Aziz A, Kaufman RP, Bernstein A, Avulova S, et al. Complications Following Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy: Results of the ProBE-PC Randomized Clinical Trial. *Journal of Urology.* 2024 Feb;211(2):205-13.
9. Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, Jameson C, Punwani S, Moore C, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Sep;20(3):311-7.
10. Hu JC, Assel M, Allaf ME, Ehdaie B, Vickers AJ, Cohen AJ, et al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Prostate Biopsy to Prevent Infectious Complications: The PREVENT Randomized Trial. *European Urology.* 2024 Jan;S0302283823033420.
11. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology.* 2019 Jan;20(1):100-9.
12. Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent.

Par Elliot TOKARSKI et Arthur PEYROTTE

Membres de l'Association Française des Urologues en Formation

Association [177Lu]Lu-PSMA-617 et enzalutamide contre enzalutamide seul dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration : analyse intérimaire de l'essai de phase II ENZA-p

[177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): an open-label, multi-centre, randomised, phase 2 trial, Emmett et al. Lancet Oncol 2024



Justificatifs

Le lutetium-177 Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-617 ou [177Lu]Lu-PSMA-617 est une Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) émergente dans la prise en charge du cancer de la prostate (CaP) métastatique. Ce radiopharmaceutique se fixe aux cellules tumorales par l'intermédiaire du PSMA (exprimé par plus de 90 % des CaP) et délivre localement une irradiation β grâce au radionucléide ¹⁷⁷Lu. Son indication a été validée dans le traitement des CaP métastatiques résistants à la castration (mCRPC) à la suite des essais VISION (1) et TheraP (2). En parallèle, l'enzalutamide, une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) superagoniste des récepteurs aux androgènes a fait la preuve de son efficacité en survie globale chez les CaP métastatiques au stade hormonosensible (3, 4) et hormonorésistant (5, 6). Malgré l'évolution rapide du paysage des molécules disponibles à la phase de résistance à la castration, certains patients échappent rapidement aux thérapies systémiques et nécessitent des traitements ultérieurs, engageant leur pronostic. À ce titre la question de l'intensification en première ligne de traitement du mCRPC semble

de plus en plus intéressante. Il semblerait par ailleurs que les récepteurs aux androgènes et du PSMA aient une relation intracellulaire étroite, et des données suggèrent un bénéfice complémentaire s'ils sont ciblés simultanément (7). C'est à cet effet que l'étude ENZA-p a comparé l'association [177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide à l'enzalutamide seul en première ligne chez des patients avec un CaP mCRPC.

Méthodes

Il s'agit d'un essai randomisé de phase 2 en ouvert, mené dans 15 hôpitaux australiens. Les patients étaient éligibles s'ils étaient majeurs et atteints d'un CaP mCRPC, n'ayant pas reçu préalablement de docetaxel ou d'HTNG au stade CRPC. Les critères d'inclusion comprenaient une maladie [68Ga]PSMA-PET positive, un ECOG inférieur à 3, et au moins deux facteurs de risque de progression précoce sous enzalutamide (comprenant notamment un temps de doublement du PSA inférieur à 84 jours, la découverte d'une maladie métastatique synchrone, un délai entre diagnostic du CaP et évolution métastatique de moins de 3 ans en cas de maladie métachrone, un antécédent de traitement par abiraterone au

stade hormonosensible, plus de 5 métastases osseuses ou au moins une métastase viscérale). Le critère de jugement principal était la survie sans progression biochimique définie comme le temps entre la randomisation et la réascension du PSA, ou initiation d'une autre ligne thérapeutique à visée oncologique ou décès toute cause du patient. Les critères de jugement secondaires comprenaient la survie sans progression radiologique, la survie sans progression clinique et des critères de toxicité et de qualité de vie.

Résultats

Cent soixante-deux patients ont été randomisés entre 2020 et 2022 (83 dans le groupe enzalutamide plus [177Lu]Lu-PSMA-617 group et 79 dans le groupe enzalutamide seul). La durée médiane de suivi était de 20 mois (espace interquartile 18–21). La médiane de survie sans progression biochimique était de 13 mois (intervalle de confiance à 95 % CI (95 % CI) 11–17) dans le groupe enzalutamide plus [177Lu]Lu-PSMA-617 group contre 7,8 mois (95 % CI 4,3–11) dans le groupe contrôle (hazard ratio (HR) 0,43, 95 % CI 0,29–0,63, p<0,001) (figure 1). La proportion de patients avec une



réduction du PSA > 50 % était de 93 % dans le groupe enzalutamide plus $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, contre 68 % dans le groupe enzalutamide seul. De plus, 78 % des patients dans le groupe traitement combiné ont montré une réduction de PSA > 90 % contre 37 % dans le groupe enzalutamide seul.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents étaient la fatigue (75 %), la nausée (47 %) et la sécheresse buccale (40 %) dans le groupe enzalutamide plus $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ et la fatigue (70 %), la nausée (27 %) et la constipation (23 %) dans le groupe enzalutamide seul. Trente-deux patients (40 %) ont

eu un effet indésirable de grade 3-5 dans la cohorte évaluée contre 32 (41 %) dans le groupe enzalutamide seul. Aucun effet indésirable de grade 4 ou 5 n'a été attribué au traitement dans chacun des deux groupes.

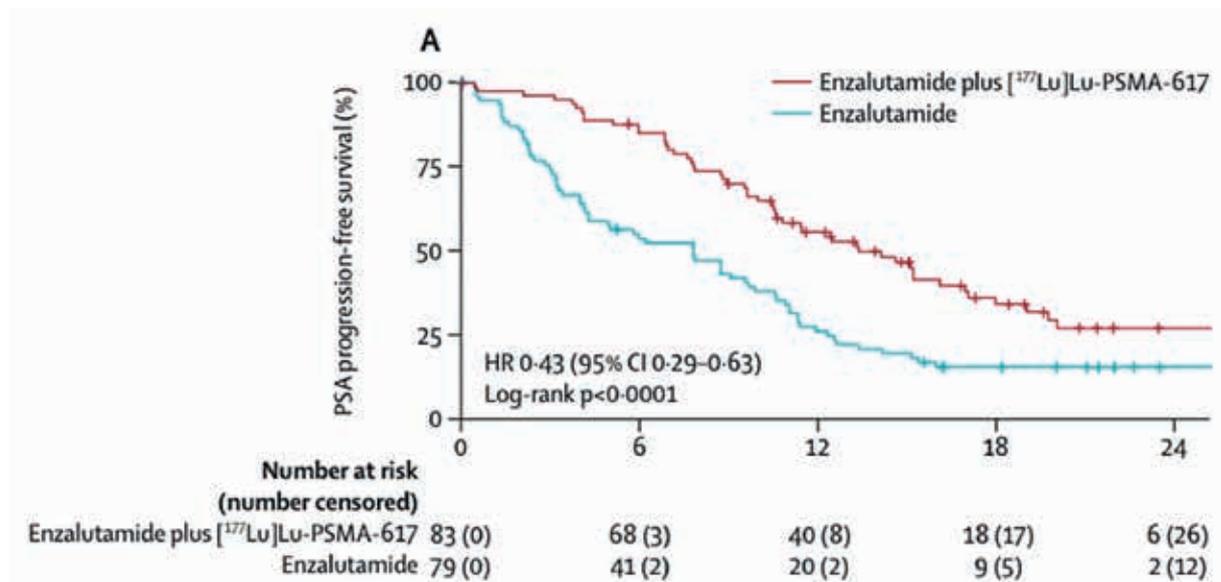


Figure 1. *Survie sans progression biochimique et hazard ratio associé*

Commentaire

Dans cet essai randomisé de phase 2, les auteurs ont montré la supériorité de l'association [177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide versus enzalutamide seul sur la survie sans progression biochimique de patients présentant un mCRPC.

Le [177Lu]Lu-PSMA-617 est actuellement positionné en deuxième voire troisième ligne du traitement du CaP mCRPC selon les recommandations internationales (8), après échec d'au moins une HTNG et d'une chimiothérapie par taxane. L'étude ENZA-p vient apporter du grain à moudre à l'idée de l'intensification par combinaison HTNG plus RIV et

à un stade précoce de l'hormonorésistance, offrant ainsi une nouvelle perspective dans le traitement du mCRPC. Le rationnel d'une telle stratégie se base sur l'hypothèse d'une synergie de traitement à cibler les récepteurs aux androgènes et la voie PI3K-AKT-mTOR (via le récepteur au PSMA), jouant ainsi sur l'hétérogénéité tumorale. Cette approche permet d'atteindre différents sous-types tumoraux, améliorant la réponse anticancéreuse grâce à l'effet multiplicatif des deux traitements. Ces résultats préliminaires semblent prometteurs, d'autant plus que leur toxicité semble limitée. Il faut toutefois rappeler que cet essai a été élaboré sur un critère de

jugement non validé comme surrogat de la survie globale dans le cancer de la prostate, d'autant plus que les résultats sur la survie sans progression radiologique semblent non significatifs dans cet essai (HR 0,68, 95 % CI 0,45–1,03).

Cette étude permet d'envisager une place plus précoce du [177Lu]Lu-PSMA-617 chez les patients ayant un CaP métastatique, et pose la question de la synergie RIV-HTNG. Les résultats de l'essai de phase III PSMAddition (NCT04720157) évaluant l'association [177Lu]Lu-PSMA-617 plus HTNG à la phase hormonosensible sont vivement attendus !

Références

1. Sartor O. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *n engl j med*. 2021;
2. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021 Feb;397(10276):797-804.
3. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121-31.
4. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO*. 2019 Nov 10;37(32):2974-86.
5. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard JAO, Cort AM, Ebeling SH, et al., editors. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33.
7. Rosar F, Bader H, Bartholomä M, Maus S, Burgard C, Linxweiler J, et al. Addition of Standard Enzalutamide Medication Shows Synergistic Effects on Response to [177Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in mCRPC Patients with Imminent Treatment Failure—Preliminary Evidence of Pilot Experience. *Cancers*. 2022 May 29;14(11):2691.
8. Tilki D, Van Den Bergh RCN, Briers E, Van Den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *European Urology*. 2024 Apr;S0302283824023066.