



HAL
open science

Florilège des actualités oncologiques internationales en 2019

Nicolas Magné, Renaud Sabatier, Marie Wislez, Thierry André, Manuel Rodrigues, Laure Hervé, Antoine Thiery-Vuillemin, Nicolas Penel, Carole Bouleuc, Jacques-Olivier Bay

► To cite this version:

Nicolas Magné, Renaud Sabatier, Marie Wislez, Thierry André, Manuel Rodrigues, et al.. Florilège des actualités oncologiques internationales en 2019. *Bulletin du Cancer*, 2020, 107 (2), pp.148-156. 10.1016/j.bulcan.2020.01.010 . hal-02518020

HAL Id: hal-02518020

<https://hal.science/hal-02518020v1>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

SYNTHESE

Florilège des actualités oncologiques internationales en 2019

2019 international oncology news: a compendium

**Nicolas Magné^{1*}, Renaud Sabatier², Marie Wislez³, Thierry André⁴,
Manuel Rodrigues⁵, Laure Hervé⁶, Antoine Thiery-Vuillemin⁷, Nicolas Penel⁸,
Carole Bouleuc⁹, Jacques-Olivier Bay¹⁰**

1. Département de Radiothérapie ; Département Universitaire de la Recherche et de l'Enseignement ; Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, 108 bis, avenue Albert Raimond - BP 60008, 42270 Saint-Priest en Jarez cedex, France ; Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, Institut de Physique Nucléaire de Lyon (IPNL) - UMR 5822, Faculté de Médecine Lyon-Sud, France,

2. CRCM-Département d'Oncologie Médicale, Institut Paoli-Calmettes, Inserm, CNRS, Aix-Marseille Université, 232 bd Ste Marguerite 13009 Marseille, France

3. Service de Pneumologie, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

4. Sorbonne Université et service d'oncologie médicale, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris F-75012 Paris, France ;

5. Inserm U830, DNA Repair and Uveal Melanoma (D.R.U.M.), Equipe labellisée par la Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, France ; Institut Curie, PSL Research University, Département d'Oncologie Médicale, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris, France

6. Department of Medical Oncology, CHRU Jean Minjot, F-25030 Besançon cedex, France;

7. Department of Medical Oncology, CHRU Jean Minjot, F-25030 Besançon cedex, France; Université de Franche-Comté, UMR1098, SFR IBCT, F-25020 Besançon cedex, France; INSERM, UMR1098, F-25020 Besançon cedex, France;

8. Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, 3 Rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

9. Département de Soins de Support, Institut Curie, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris, France

10. Service Thérapie Cellulaire & Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Giscard d'Estaing, 58 Rue Montalembert, 63000 Clermont Ferrand, France

***Auteur correspondant :** Nicolas Magné

Département de Radiothérapie, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, 108 bis, avenue Albert Raimond - BP 60008, 42270 Saint-Priest en Jarez cedex, France
Email: nicolas.magne@icloire.fr

Conflits d'intérêt

Nicolas Magné : Consultant/advisory role pour Merck Serono, Bristol-Myers Squibb, MSD Oncology, Pierre Fabre, Takeda, Asrellas, Ipsen et voyages pris en charge par Ipsen, Astellas, Merck Serono

Thierry André : Consultant/advisory role pour Amgen, Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD Oncology, Pierre Fabre, Servier et Roche/ Ventana, et voyages pris en charge par Roche/Genentech, MSD Oncology, and Bristol-Myers Squibb

Résumé

Comme chacune de ces dernières années, le monde de l'oncologie bouge et avance. Les résultats de grands essais changent nos pratiques voire les révolutionnent ! Dans ce manuscrit, humblement, le comité éditorial du Bulletin du Cancer fait le focus sur certains d'entre eux qui lui ont semblé importants de connaître peut-être même au-delà de nos spécialités.

Mots clés : Cancers du sein, cancers broncho pulmonaires, cancers digestifs, cancers gynécologiques, cancers de la prostate, cancers de primitifs inconnus, soins palliatifs

Summary

Over the past years, planet oncology has kept changing and moving forward. Recent results of important clinical trials are challenging our daily practices. With modesty, the Editorial Board of Bulletin du Cancer has selected some clinical trials they consider as “must-know about” even if they go beyond our medical fields.

Key words: Breast cancer, lung cancer, digestive cancer, gynaecological cancer, prostate cancer, unknown primary cancer, palliative care

Les cancers du sein

Comme il est maintenant de coutume depuis l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6, l'actualité 2019 des cancers du sein est dominée par les tumeurs ayant une sensibilité hormonale sans surexpression de HER2 (RH+/HER2-). Plusieurs points sont à noter avec la présentation des données de survie globale (SG) pour cette classe thérapeutique, mais aussi l'arrivée d'autres thérapies ciblées pour cette population.

Concernant l'efficacité, de nombreuses données s'accumulent pour certifier que l'ajout des inhibiteurs de CDK4/6 augmente non seulement la survie sans progression (SSP), ce qui était connu et a amené les AMM de ces drogues, mais également la SG.

L'étude MONALEESA-7, qui évaluait la combinaison hormonothérapie-ribociclib en première ligne chez les patientes non ménopausées, avait montré une amélioration de la SSP avec une médiane de 23,8 mois contre 13,0 mois dans le groupe contrôle traité par hormonothérapie et placebo (HR=0,55 ; IC95 % 0,44-0,69 ; $p < 0,0001$) (1). Les résultats d'une analyse intermédiaire de la SG pour les 672 patientes randomisées (R 1:1), prévue par le protocole, ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* en Juillet 2019 (2). Après un suivi médian de 34,6 mois, la survie globale est significativement améliorée dans le groupe ribociclib, avec un taux de survie à 42 mois de 70 % (IC95 % 64-76) contre 46 % (IC95 % 32-59) dans le groupe placebo. Le Hazard Ratio est de 0,70 (IC95 % 0,50-0,98). Ces résultats sont semblables quelle que soit l'hormonothérapie utilisée (tamoxifène ou anti-aromatases). Les nouvelles données de toxicité sont similaires à celles décrites dans les précédentes publications.

Des communiqués de presse ont récemment été publiés signifiant que les études MONALEESA-3 (ribociclib associé aux anti-aromatases en première ligne de traitement) et MONARCH-2 sont également positives en SG, avec des magnitudes qui ont été présentées au congrès de l'ESMO. L'essai MONARCH-2 testait l'association abémaciclib – fulvestrant/placebo chez les patientes dont la maladie métastatique était hormonorésistante (progression en cours ou rapidement après le traitement adjuvant ou après une première ligne d'hormonothérapie pour la maladie avancée) (3). On savait que la SSP était améliorée par l'ajout de l'abémaciclib (médiane de 16,4 *versus* 9,3 mois, HR=0,55 ; IC95 % 0,45-0,68). Il apparaît maintenant aussi que la SG est augmentée. L'étude MONALEESA-3 ciblait des patientes ménopausées naïves d'hormonothérapie ou ayant reçu une ligne de traitement pour leur maladie avancée, avec la combinaison ribociclib-fulvestrant (4). Le gain en SSP était de huit mois en médiane (20,5 *versus* 12,8 mois ; HR=0,57 ; IC95 % 0,43-0,74). Cet essai est donc lui aussi positif pour la SG (objectif secondaire).

Toujours pour les patientes avec un cancer du sein métastatique RH+/HER2-négatif, une des nouveautés de 2019 est l'arrivée de l'alpelisib, inhibiteur spécifique de PI3K α . Les mutations de *PIK3CA* sont retrouvées chez environ 40 % des patientes suivies pour un cancer du sein RH+/HER2-. Malgré leur fréquence, il n'existait pas d'inhibiteur validé pour ces altérations. Ceci a changé cette année avec la publication par Fabrice André de l'essai SOLAR1 (5). Il s'agissait d'un essai randomisé de phase III évaluant la combinaison alpelisib (300 mg/j)-fulvestrant chez des patientes précédemment traitées par hormonothérapie pour leur maladie avancée. Les patientes ont été incluses dans deux cohortes différentes en fonction de la présence ou non d'une mutation somatique de *PIK3CA*. Dans la cohorte des patientes avec une mutation ($N=341$), la SSP (objectif principal) était de 11 mois dans le groupe alpelisib, contre 5,7 mois dans le groupe contrôle (HR=0,65 ; IC95 % 0,50-0,85, $p<0,001$). Les taux de réponse objective étaient doublés avec l'alpelisib (26,6 % vs 12,8 %). Pour les patientes non mutées, il n'y avait pas de différence entre les deux bras de traitement (HR=0,85 ; IC95 % 0,58-1,25). À noter que seuls 5 à 6 % des patientes avait précédemment reçu un inhibiteur de CDK4/6, la question de l'effet de l'alpelisib après ces traitements reste donc en suspens. Concernant le profil de tolérance, les événements les plus marquants sont des troubles cutanés (rash et prurit) et des élévations de la glycémie, nécessitant une surveillance étroite.

On peut aussi citer l'arrivée « officielle » des inhibiteurs de PARP pour la pratique quotidienne pour les patientes avec un cancer du sein métastatique et une mutation de *BRCA1/BRCA2*. Nous avons ainsi à disposition le talazoparib dans le cadre d'une ATU de cohorte, bien qu'il ait obtenu une AMM européenne en juillet 2019. L'olaparib a lui aussi obtenu cette AMM européenne en 2019 pour les patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique HER2-négatifs et porteuses d'une mutation germinale de *BRCA1* ou *BRCA2*. Sa disponibilité en routine en France devrait, comme il en est malheureusement de coutume, prendre encore quelques mois.

En résumé, encore une année riche pour les cancers du sein métastatiques RH+/HER2- avec la validation de l'effet des inhibiteurs de CDK4/6 sur la survie globale, et l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées. Ces dernières posent évidemment la question de l'identification des

biomarqueurs (*BRCA* et *PIK3CA*) et de la nécessité de déployer des analyses moléculaires à grande échelle avec des budgets restreints.

Les cancers broncho-pulmonaires

Concernant les thérapies ciblées, les données de survie globale de l'étude FLAURA ont été présentées à l'ESMO 2019 (6). Il s'agit d'une étude de phase III FLAURA (NCT02296125), comparant en première ligne l'osimertinib, un inhibiteur tyrosine kinase EGFR (TKI EGFR) oral irréversible de troisième génération à un EGFR TKI de première ou de deuxième génération chez des patients atteints de CBNPC métastatique EGFR muté. L'osimertinib inhibe de façon sélective les mutations de résistance T790M ainsi que les mutations activatrices et avait l'AMM et le remboursement en France en deuxième ligne ou plus à progression en présence de T790M. L'étude FLAURA avait démontré un avantage significatif de l'osimertinib sur la SSP (critère d'évaluation principal) par rapport au comparateur (HR 0,46, $p < 0,001$) (7). Les données sur la survie globale ont été présentées en session ; 556 patients ont été randomisés : osimertinib ($n = 279$) ou comparateur ($n = 277$). 85 patients (47 %) des patients ont eu un cross over du bras EGFR-TKI comparateur pour l'osimertinib, soit 31 % des patients randomisés dans le bras comparateur. L'étude est positive en SG pour l'osimertinib par rapport au bras comparateur. Le bénéfice de survie globale est expliqué par l'activité sur les mutations activatrices et sur la T790M, le fait de ne pas perdre de malades au cours de la séquence thérapeutique (le cross over était possible mais seulement 31 % du groupe comparateur), la bonne diffusion cérébrale et la très bonne tolérance du produit. À noter que le remboursement n'est pas disponible actuellement en France en première ligne.

Concernant l'immuno-oncologie, les résultats de l'étude CheckMate 227 partie 1 (1a et 1b) ont été présentés. Il s'agit d'une étude de phase III pour les CBNPC en 1L, comportant deux critères principaux. Le premier critère principal était la survie sans progression entre les bras nivolumab + ipilumab (NIVO + IPI) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine, chez les patients présentant une charge mutationnelle tumorale ≥ 10 mut/Mb ; il a été atteint et

publié (8). À l'ESMO et publié le jour même (9) a été présenté le deuxième co-critère : l'analyse de la survie globale pour NIVO + IPI *versus* chimiothérapie chez des patients avec PD-L1 supérieur ou égal à un pour cent. Chez les patients atteints ayant un PD-L1 supérieur ou égale à un pour cent, la SG était significativement plus longue dans le bras NIVO + IPI *versus* chimiothérapie (HR 0,79, IC : 0,65 - 0,96 ; P = 0,007). L'avantage en survie globale a également été observé chez les patients PD-L1 inférieur à un pour cent et chez tous les patients des parties 1a et 1b réunis, quelle que soit l'expression de PDL1. Le doublet nivolumab + ipilumab va devenir un standard de première ligne chez les patients métastatiques quelle que soit l'expression de PDL1 ; il va falloir le positionner par rapport aux combinaisons doublet à base de platine pembrolizumab qui ont déjà l'AMM et dont on attend le remboursement.

Un deuxième résultat en immuno oncologie concerne les cancers à petites cellules disséminés avec la présentation des résultats de l'étude CASPIAN (10). Une première avancée thérapeutique avec l'association de l'atezolizumab à la chimiothérapie par carboplatine et étoposide avait démontré un bénéfice de survie permettant une ATU et une AMM, remboursement en cours. Le durvalumab associé au standard de chimiothérapie du cancer disséminé à petites cellules (cisplatine ou carboplatine au choix et etoposide) permet un bénéfice de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule. La médiane de survie globale passe de 10,3 mois à 13 mois ce qui correspond à un HR de 0,73 (0,59-0,9, p=0,004).

Au total, des avancées dans les cancers du poumon, aussi bien sur les thérapies ciblées chez les EGFR mutés qu'en immuno-oncologie avec un doublet *sans* chimiothérapie des non à petites cellules et un triplet immunochimio pour les cancers à petites cellules ; il s'agit de bénéfice de survie globale en première ligne.

Les cancers du tractus digestif

L'étude de phase 2/3, publiée au début de l'année dans *Lancet*, comparant l'association épiburicine, cisplatine et 5-FU (ECF) à l'association 5 FU, oxaliplatine, docétaxel (FLOT, 4 cures) pré et postopératoire (n=716) pour des patients avec adénocarcinome de l'estomac ou de

la jonction œso-gastrique (cT2 ou de stade T supérieur ou cN+), montre une supériorité du schéma FLOT sur la réponse histologique complète (16 % *versus* 6 %), la survie sans récurrence (30 *versus* 18 mois) et la SG (50 *versus* 35 mois soit 45 % *versus* 36 % de survie à cinq ans), dans une population de patients avec tumeur avancée (56 % de T 3/T4, 45 % N+) et dont 25 % avaient plus de 70 ans (11). L'analyse des sous-groupes suggère que tous les sous-groupes bénéficient du FLOT, notamment pour les petites tumeurs, les tumeurs sans envahissement ganglionnaire et les tumeurs à cellules indépendantes (11). Dans l'étude FLOT, la chirurgie était réalisée selon les standards de qualité actuelle (curage D2). Il s'agit d'une chimiothérapie ayant comme principaux effets secondaires, les neutropénies (51 % de grade 3-4), 10 % de diarrhée grade 3-4 et 18 % d'infection de grade 3-4, sans augmentation du nombre de décès toxiques (deux décès toxiques par bras) par rapport au bras ECF. La combinaison de chimiothérapie FLOT est le nouveau standard en situation péri-opératoire dans l'adénocarcinome de l'estomac et de la jonction œso-gastrique. En raison de sa toxicité, il doit être prescrit à des patients en bon état général (PS 0-1) et, en raison du risque de neutropénie, recevoir après la chimiothérapie des G-CSF pour réduire le taux de neutropénie (11).

L'étude POLO (*Pancreas Cancer Olaparib Ongoing*) a eu les honneurs d'une présentation orale en session plénière du dernier congrès de l'*American Association of Clinical Oncology* (ASCO) et d'une publication le même jour dans le *New England Journal of Medicine*. Cette étude randomisée de phase III montre un allongement significatif de la durée de survie sans progression des patients traités en maintenance par olaparib *versus* placebo pour un adénocarcinome pancréatique métastatique contrôlé par une chimiothérapie d'induction comprenant un sel de platine, et porteurs d'une mutation germinale de BRCA1 ou 2. Il a fallu *screener* 3 315 patients pour en randomiser 154, le taux de mutation germinale de BRCA1 ou 2 dans la population testée étant de six pour cent. Dans cette étude, un traitement à base de sels de platine (selon les bras, FOLFIRINOX et dérivés : plus de 80 %, gemcitabine-cisplatine : 2 %-5 % %, autres : 10 %) était administré pendant au moins 16 semaines (et même supérieur à six mois dans près d'un tiers des cas) (12). Chez les malades avec tumeur contrôlée après 16

semaines, une randomisation 3 : 2 était effectuée entre l'olaparib et un placebo en traitement de maintenance jusqu'à progression. L'objectif primaire a été atteint avec une PFS de 7,4 mois et 3,8 mois, respectivement, dans les bras olaparib et placebo (HR = 0,53, IC 95 % : 0,35-0,82, p=0,0038). À deux ans, 22 % des malades du bras olaparib gardaient une maladie contrôlée vs. 10 % dans le bras placebo. Il existait une supériorité de l'olaparib dans tous les sous-groupes étudiés, à l'exception des patients de plus de 65 ans. En revanche, il n'y avait pas davantage en termes d'OS (18,9 mois *versus* 18,1 mois, HR 0,91, IC95 % : 0,56-1,46, p=0,68). En résumé, bien que l'olaparib n'ait pas été comparé à une chimiothérapie de maintenance par 5-FU et acide folinique, le contrôle tumoral qu'il a apporté aux patients ayant un adénocarcinome du pancréas gBRCAm en situation de maintenance, constitue un progrès pour cette population très sélectionnée et pose la question du *screening* des mutations germinales de BRCA (13).

Les cancers colorectaux métastatiques (CCRm) BRAF V600E mutés sont de mauvais pronostic et les différentes chimiothérapies et thérapies ciblées standards du CCRm, ont une efficacité moins bonne que dans les tumeurs BRAF sauvages. L'essai randomisé de phase III BEACON (**B**inimetinib, **E**ncorafenib, **A**nd **C**etuximab **C**ombi**N**ed to Treat *BRAF*-mutant **C**olo**R**ectal **C**ancer) a évalué les combinaisons cetuximab + encorafenib (anti-BRAF) vs. cetuximab + encorafenib + binimetinib (anti-MEK) vs. cetuximab + Folfiri ou irinotecan dans les CCRm BRAF muté V600E en échec thérapeutique après une ou deux lignes de chimiothérapie (14). Les premiers résultats ont été présentés au congrès de l'ESMO-GI en juillet 2019. Les résultats ont montré que la survie globale médiane chez les patients inclus dans cette étude était de 9 mois pour les patients traités avec la triple association thérapeutique *versus* 5,4 mois pour les patients traités par FOLFIRI et cetuximab (HR 0,52 % ; CI95 % 0,39-0,70 ; p<0,0001). La survie globale médiane pour les patients traités avec la double association encorafenib et cetuximab était de 8,4 mois *versus* 5,4 mois pour les patients traités par FOLFIRI et cetuximab (HR 0,60 % ; CI95 % 0,45-0,79 ; p=0,0003). L'étude n'était pas construite pour comparer doublet à triplet. La tolérance de l'association était acceptable avec dix pour cent de diarrhée de grade 3 pour la triple association et deux pour cent pour la double association, avec

une toxicité cutanée, surtout de grade 1-2 pour la double ou la triple association. L'association encorafenib et cetuximab ± binimetinib, représente une nouvelle option thérapeutique en deuxième ligne dans le cancer colo-rectal métastatique BRAF muté V600E, pour laquelle une autorisation de mise sur le marché est attendue.

Les cancers gynécologiques

La polémique concernant la prise en charge des petits carcinomes cervicaux a continué d'agiter la communauté. Un essai de phase III publié dans le *New England Journal of Medicine* a comparé l'hystérectomie par voie mini-invasive (coelioscopie majoritairement et robot) à l'abord par laparotomie chez 631 femmes présentant un cancer du col de l'utérus stades IA1 à IB1 (15). Le taux de survie sans rechute à 4,5 ans était de 86,0 % dans le bras mini-invasif contre 96,5 % dans le bras laparotomie. Comme prévisible, la non-infériorité ne pût être déclarée ($p = 0,87$). Pire encore, le taux de survie à trois ans était également plus faible (93,8 % versus 99,0 %). Une seconde étude dans la même revue, rétrospective celle-ci, sur 2461 femmes traitées pour des tumeurs stades IA2 ou IB1 retrouva la même tendance (16). À quatre ans, selon une analyse avec score de propension, les risques de rechutes étaient de 9,1 % contre 5,3 % ($p = 0,002$) avec un risque plus élevé de décès également. Une analyse indépendante sur la base américaine SEER retrouvait une tendance significative à la diminution de l'espérance de vie de ces patientes depuis la généralisation de ces techniques mini-invasives alors que le taux de survie était stable auparavant. Une nouvelle étude rétrospective sur 700 malades a été présentée lors du congrès de l'ASCO. Elle a confirmé encore une fois les résultats avec un risque plus de deux fois plus élevé de rechute. L'explication médicale d'un tel sur-risque reste encore à trouver mais cette dernière étude émet l'hypothèse intéressante d'un rôle des outils de manipulation du col lors de la coelioscopie puisque le risque de rechute semblait être lié à leur utilisation. Ces travaux ont incité les équipes à réduire fortement leurs indications de chirurgie mini-invasive en 2018-2019, voire à la contre-indiquer.

L'autre actualité brûlante est la place des inhibiteurs de PARP en première ligne de la prise en charge des adénocarcinomes ovariens de haut grade. L'essai SOLO-1 avait déjà montré en 2018 un bénéfice très net à un entretien par olaparib après première ligne de chimiothérapie chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade avancé dans un contexte BRCA-muté autorisant la mort cellulaire par létalité synthétique. Les essais SOLO-2, NOVA et ARIEL-3 avaient montré l'intérêt des inhibiteurs de PARP en rechute, aussi bien dans les populations BRCA-mutées que sauvages. Restait la question de la place de ces drogues en entretien de première ligne dans un contexte BRCA-sauvage. Trois études, PAOLA-1, PRIMA et VELIA, évaluèrent respectivement la place de l'olaparib, du niraparib et du veliparib en première ligne, quel que soit le statut BRCA (17). Pour résumer les résultats, l'amplitude de l'effet de ces drogues était importante avec des *hazard ratios* observés similaires à ceux de la deuxième ligne. Dans la situation BRCA-mutée les choses ne changent guère outre le fait que le niraparib et le veliparib peuvent à présent concurrencer l'olaparib qui, lui, pourra être associé au bevacizumab. La situation BRCA-sauvage est plus intéressante puisque le bénéfice y est moindre mais de nombreux laboratoires et industriels ont développé des tests moléculaires prédictifs du bénéfice de ces drogues. Ces tests permettent de rechercher des profils génomiques réarrangés évocateurs d'un phénotype de type BRCA (« *BRCAness* » ou « HRD » pour *homologous repair deficient*) sans que cela ne soit nécessairement lié à une mutation de BRCA mais éventuellement à une méthylation ou à une mutation d'un autre gène de la réparation double-brin. Dans PAOLA-1 et PRIMA, le test utilisé a permis de distinguer deux populations : BRCA-sauvage/*BRCAness*-présente et BRCA-sauvage/*BRCAness*-absente. Le bénéfice observé des inhibiteurs de PARP dans la première population était, comme espéré, proche de celui des BRCA-mutés tandis que la seconde population n'en bénéficiait pas ou peu. Grâce à cela, nous pourrions proposer les inhibiteurs de PARP en première ligne aux cas BRCA-mutés et BRCA-sauvage/*BRCAness*-présente, soit environ 50 % des patientes. Plusieurs questions persistent. Qu'en est-il du bénéfice, certes faible mais statistiquement significatif, du niraparib dans les cas BRCA-sauvage/*BRCAness*-absente ? Qu'en est-il du bevacizumab, traitement de référence

dans les situations les plus graves ? Comment accéder au test de BRCAness ? Celui-ci n'est pas remboursé à l'heure actuelle. On risque de se retrouver dans la même situation que pour les tests de décision de chimiothérapie dans les cancers du sein qui réduisent les indications de chimiothérapie, et ainsi le coût du traitement du cancer du sein, alors qu'il n'est que partiellement couvert par le RIHN et impacte les budgets hospitaliers.

Les cancers de la prostate

Ces dernières années, la segmentation du profil évolutif du cancer de prostate s'est complexifiée. Antérieurement il y avait quatre groupes : le cancer de prostate localisé, la rechute biochimique sur le PSA, le cancer de prostate métastatique (CPM) et l'hormonorésistance.

Actuellement persiste le cancer de prostate localisé à la phase non métastatique (M0). La rechute biochimique ainsi que le CPM sont dorénavant divisés en phases hormonosensibles (M0HSPC ou MHSPC) et résistantes à la castration (M0CRPC ou MCRPC) avec certaines AMM médicamenteuses et stratégies systémiques dédiées selon ces phases. Le **tableau 1** résume les points évoqués ci-après.

[CPM d'emblée première ligne](#)

L'utilisation de la chimiothérapie à la phase de novo métastatique MHSPC s'est généralisée sur la base des études GETUG15 (**18**) (positive en survie sans progression (SSP)), STAMPEDE-docétaxel (**19**) (positive en SSP et en survie globale (SG)) et CHAARTED (**20**) (positive en SSP et en SG), montrant un bénéfice à l'utilisation du docétaxel en association à une hormonothérapie de déprivation androgénique (HDA). Dans CHAARTED (**20**), l'avantage le plus important était retrouvé chez les patients avec une maladie à haut volume (supérieure ou égale à une métastase viscérale et/ou supérieure ou égale à quatre métastases osseuses dont au moins une en dehors du rachis et du bassin).

Quant aux anti-androgènes de deuxième génération (AA2G), selon les résultats de l'étude LATITUDE (**21**), l'association abiratérone/prednisone est la première remboursée depuis 2019

en France dans cette indication chez les patients ayant une maladie dite de haut risque (qui a au moins deux des trois critères suivants : score de Gleason ≥ 8 , ≥ 3 lésions osseuses, ≥ 1 métastase viscérale) selon une imagerie standard : scanner et scintigraphie osseuse.

Trois autres études de phase trois III positives ont été montrées à l'ASCO AM 2019 et ASCO GU 2019, en association à une HDA. Pour l'enzalutamide : ARCHES (22) était positive en survie sans progression radiologique (rSSP) (en attente de données de SG) et ENZAMET (23) était positive en SG. Pour l'apalutamide, TITAN (24) était positive en SG. Ces trois molécules sont en attente d'enregistrement.

Toutefois, se pose la question de la place de chacune de ces stratégies les unes par rapport aux autres. En effet il n'existe pas de comparaison directe entre ces associations. Certains patients, notamment ceux avec une maladie à haut volume selon les critères CHAARTED, bénéficieraient-ils plus d'une chimiothérapie première par rapport à une hormonothérapie de nouvelle génération ? C'est à ces questions qu'il faudra répondre prochainement pour continuer d'améliorer la prise en charge de ces patients : les études PEACE 1 [NCT01957436] menée par le GETUG et ARASENS [NCT02799602] nous informeront sur l'intérêt de la combinaison AA2G+ HDA + docetaxel chez les patients MHSPC.

Quant aux traitements locaux, les données concordantes d'analyses en sous-groupe de l'étude STAMPEDE radiothérapie précoce (25) et de l'essai américain HOORAD (26) ont modifié les *guidelines* ESMO 2019 (27) incorporant l'association de la radiothérapie prostatique à l'HDA chez les patients avec une maladie à faible volume selon les critères CHAARTED. La méta-analyse STOPCAP (28) de ces deux études montre une augmentation de la survie globale à trois ans de sept pour cent dans ce sous-groupe de patients.

[CRPC M0 à la rechute biochimique](#)

Diverses hormonothérapies ont montré des données positives sur le temps à survenue des métastases (MFS) avec trois études de phase III positives : étude SPARTAN (29) pour l'apalutamide, PROSPER (30) pour l'enzalutamide et ARAMIS (31) pour le darolutamide. En

France : un ASMR III a été donné à l'enzalutamide et à l'apalutamide, ce dernier est remboursé depuis peu dans cette indication. Dans ces études, les patients étaient considérés M0 avec une imagerie standard mais à haut risque d'évolution métastatique (temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois).

[Nouveautés / PARPi](#)

L'étude PROFOUND a confirmé au cours du congrès ESMO 2019 (32) l'apport d'une approche ciblée par inhibiteur de PARP dans le MCRPC après progression sous hormonothérapie de deuxième génération. L'objectif primaire de cette étude était de comparer l'activité l'olaparib dans une population de patients sélectionné sur des altérations de gènes de réparation de l'ADN (BRCA1, BRCA2, ATM) en comparaison avec une autre hormonothérapie de deuxième génération. L'étude est positive que ce soit en rSSP, taux de réponse, temps à progression de la douleur, avec une tendance non statistiquement significative en survie globale malgré un taux élevé de *cross over* de l'ordre de 80 %. Dorénavant, Il devient important de connaître le statut des gènes de réparation de l'ADN chez les patients ayant un MCRPC car une approche ciblée est utile pour eux.

Les carcinomes de primitifs inconnus

Malgré les progrès de l'imagerie et de la bio-pathologie (immunohistochimie notamment). Les carcinomes de primitifs inconnus (CAPI) représentent encore un à deux pour cent des cancers de l'adulte. Ils se définissent comme un carcinome histologiquement prouvé mais sans tumeur primitive identifiable au moment de la prise en charge initiale (33). Le bilan diagnostique est standardisé et décrit dans les recommandations de l'ESMO (examen clinique complet, mammographie chez la femme, scanner thoraco-abdomino-pelvien, biopsie de la lésion la plus facilement accessible, dosage de trois marqueurs HCG total, alpha-fœto-protéine et PSA chez l'homme) (33, 34). Ce bilan permet d'identifier dans 20 % des cas des formes cliniques qui relèvent de traitements spécifiques. Pour 80 % des patients avec CAPI, le pronostic est établi selon le taux de LDH et l'état général (PS). Au terme du bilan, les CAPI

associés à un bon pronostic (PS<2 et LDH normales) relèvent d'une polychimiothérapie à large spectre de type cisplatine-gemcitabine ou carboplatine-paclitaxel (la survie médiane est de l'ordre de 12-18 mois alors qu'elle est de quatre à six mois pour les patients avec LDH élevé ou état général altéré) (33, 34). Un essai clinique de phase 3 international (GEFCAPI-04) vient d'être présenté à l'ESMO 2019. Les deux stratégies comparées sont : soit une chimiothérapie empirique à large spectre par cisplatine-gemcitabine, soit un traitement personnalisé guidé par l'analyse moléculaire (35, 36). Cette analyse moléculaire vise à identifier une tumeur primitive selon l'expression génique. L'objectif principal est de démontrer que l'approche personnalisée augmente la survie sans progression (HR=0,625, puissance à 80 %, risque de première espèce 5 % en test bilatéral). Au total, 243 patients ont été inclus de mars 2012 à février 2018 (dont 123 dans le bras « traitement personnalisé »). Les principales localisations tumorales suspectées par le test moléculaire sont les cancers bilio-pancréatiques (19 %), cancers du rein (8 %) et cancers bronchiques (8 %). La survie sans progression après revue centralisée des imageries est identique dans les deux bras (médiane de 5,3 mois avec le cisplatine-gemcitabine versus 4,6 mois ; HR=0,95 (0,72-1,25); p=0,7). La survie globale est identique dans les deux bras (médiane de 10,0 versus 10,7 mois ; HR: 0,92 (0,69-1,23)) (36).

En conclusion, cette étude est négative. La recherche obsessionnelle de la tumeur primitive au-delà du bilan recommandé par l'ESMO, même par biologie moléculaire, n'apporte pas de bénéfice (37). Actuellement un essai industriel est en cours posant la question du bénéfice d'un traitement personnalisé, non pas en fonction de la tumeur primitive suspectée, mais en fonction des cibles « actionnables » identifiées (essai CUPISCO ; NCT03498521).

Actualités en soins palliatifs

Les soins palliatifs en oncologie, une approche clinique centrée sur la personne, sont qualifiés de précoces et intégrés en oncologie : ils ne sont pas limités à la prise en charge de la fin de vie mais ils s'adressent aussi aux patients incurables recevant encore des traitements anticancéreux. De nombreuses études ont démontré le bénéfice clinique des soins palliatifs

précoces qui permettent l'amélioration de la qualité de vie, la réduction des syndromes dépressifs et la diminution du fardeau des proches, mais l'impact sur la survie est mitigé (38, 39).

Les résultats d'une publication récente sont en faveur une augmentation globale de la survie secondaire à la prise en charge palliative précoce chez les patients atteints de cancer du poumon en phase avancée (40). Cette étude de cohorte rétrospective a été menée auprès de patients diagnostiqués entre le premier janvier 2007 et le 31 décembre 2013, avec un suivi jusqu'en janvier 2017. L'étude porte sur 23 154 patients atteints d'un cancer du poumon avancé (stade IIIB et stade IV) pris en charge dans le système de soins américain des *Veterans Affairs*.

Sur les 23 154 patients inscrits à l'étude, 57 % ont reçu des soins palliatifs avec un âge moyen est de 68 ans (SD : 9,5) et de sexe masculin pour 98 %. L'intervention de soins palliatifs est associée à une réduction du risque de décès (Odds Ratio (95 % CI) à 0,57 ; IC95 % 0,51- 0,63, $p < 0,001$). Si on analyse l'effet de l'intervention de soins palliatifs en fonction de la date de sa mise en place, on observe les résultats suivants :

- dans le groupe de patients pour lesquels l'intervention de l'équipe de soins palliatifs est initiée entre 0 à 30 jours après le diagnostic, il existe diminution de la survie (*adjusted hazard ratio* [aHR], 2,13; IC à 95 %, 1,97-2,30). Ce résultat s'explique selon les auteurs par le fait qu'il s'agit d'un sous-groupe de patients dont l'état clinique est d'emblée très altéré et de mauvais pronostic. L'intervention de soins palliatifs est effectuée principalement en hospitalisation.
- dans le groupe de patients pour lesquels l'intervention de l'équipe de soins palliatifs est initiée entre 31 à 365 jours après le diagnostic, il existe une augmentation de la survie (aHR, 0,47; IC à 95 %, 0,45 à 0,49).
- dans le groupe de patients pour lesquels l'intervention de l'équipe de soins palliatifs est initiée initiés plus de 365 jours après le diagnostic sont associés à aucune différence de survie (aHR, 1,00; IC à 95 %, 0,94-1,07).

Les résultats de l'étude renforcent l'hypothèse que la mise en place précoce des soins palliatifs est associée à une augmentation de la survie pour les patients atteints de cancer bronchique en phase avancée, seulement s'ils ne sont pas en fin de vie d'emblée. Les soins palliatifs précoces devraient être considérés comme une approche complémentaire aux soins oncologiques, mise en place systématiquement dans les huit à douze semaines qui suivent le diagnostic, en accord avec les recommandations de l'ASCO (41).

Références

- [1] - Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N et al., Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2018 Jul;19(7):904-915.
- [2] - Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):307-316.
- [3] - Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884.
- [4] - Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472.
- [5] - André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929-1940.
- [6] - Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, Cho BC, Vansteenkiste J et al.. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2019;30 (suppl_5): v851-v934.
- [7] - Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125.
- [8] - Hellmann MD, Paz-Ares L. Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1093-1094.
- [9] - Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2093-2104.

- [10] - Paz-Ares L, Goldman JW, Garassino MC, Dvorkin M, Trukhin D et al. PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: Results from CASPIAN trial. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851-v934.
- [11] - Al Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 11;393(10184):1948-1957.
- [12] - Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019; 25;381(4):317-327
- [13] - Louvet C, Samalin E, Michel P. Olaparib and pancreatic cancer: A challenging lesson. *Bull Cancer*. 2019 Sep;106(9):715-716.
- [14] - Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H et al; A Randomized, 3-arm, Phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib versus choice of either irinotecan or FOLFIRI, plus cetuximab in *BRAF*^{V600E} mutant metastatic colorectal cancer. ESMO GI, LBA # 006 WCGI 2019.
- [15] - Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.*, 2019, 381(25):2391-2402. .
- [16] - Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.*, 2019 Sep 28.
- [17] - Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. *Annals of oncology*, 2019;30(suppl_5):v851-v934.
- [18] - Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2013;14(2):149-58.
- [19] - James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*, 19 mars 2016;387(10024):1163-77.
- [20] - Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 10 avr 2018;36(11):1080-7.
- [21] - Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 27 juill 2017;377(4):352-60.
- [22] - Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers 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. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32):2974-2986.

- [23] - Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 11 juill 2019;381(2):121-31.
- [24] - Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 4 juill 2019;381(1):13-24.
- [25] - Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 1 déc 2018;392(10162):2353-66.
- [26] - Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* mars 2019;75(3):410-8.
- [27] - Treatment Recommendations for Cancer of the Prostate : ESMO Disponible sur: <https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Recommendations>
- [28] - Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* juill 2019;76(1):115-24.
- [29] - Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* , 2018;378(15):1408-18.
- [30] - Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* , 2018;378(26):2465-74.
- [31] - Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.*, 2019;380(13):1235-46.
- [32] - M Hussain, J Mateo, K Fizazi, F Saad, N D Shore et al. PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue Supplement_5, October 2019, mdz394.039, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.039>
- [33] - Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v133-8.
- [34] - Benderra MA, Ilié M, Hofman P, Massard C. Standard of care of carcinomas on cancer of unknown primary site in 2016. *Bull Cancer.* 2016 Jul-Aug;103(7-8):697-705.
- [35] - Gross-Goupil M, Massard C, Lesimple T, Merrouche Y, Blot E et al. Identifying the primary site using gene expression profiling in patients with carcinoma of an unknown primary (CUP): a feasibility study from the GEFCAPI. *Onkologie.* 2012;35(1-2):54-5.
- [36] - K Fizazi, A Maillard, N Penel, G Baciarello, D Allouache et al. A phase 3 trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04). *Ann Oncol* 2019
- [37] - Penel N. Carcinoma of unknown primary site: From necropsy to epigenetic analysis. *Bull Cancer.* 2017 Feb;104(2):112-113.

- [38] - Haun MW, Estel S, Rücker G, Friederich HC, Villalobos M et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 12;6.
- [39] - Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, Surmont V, De Laat M et al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):394-404
- [40] - Sullivan DR, Chan B, Lapidus JA, Ganzini L, Hansen L et al. Association of Early Palliative Care Use With Survival and Place of Death Among Patients With Advanced Lung Cancer Receiving Care in the Veterans Health Administration. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 19, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3105.
- [41] - Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Jan;35(1):96-112.

Table 1. Résumé des actualités dans les cancers de la prostate en 2019

CPM d'emblée 1^{ère} ligne		
<i>Molécule</i>	<i>Etude</i>	<i>Résultats</i>
Docétaxel	GETUG15 STAMPEDE CHAARTED	SG ; HR 1,01 ; 95% CI [0,75 to 1,36] ; p = 0,955 SG ; HR 0,78 ; 95% CI [0,66 to 0,93] ; p = 0,006 SG ; HR 0,72 ; 95% CI [0,59 to 0,89] ; p = 0,0018
Abiratérone	LATITUDE	Patients à « haut risque » SG ; HR 0.62 ; 95% CI [0.51 to 0.76] ; p <0.001
Enzalutamide	ARCHES ENZAMET	SG en attente SG ; HR 0.67 ; 95% CI [0.52 to 0.86] ; p = 0.002
Apalutamide	TITAN	SG ; HR 0.67; 95% CI [0.51 to 0.89] ; p = 0.005
Radiothérapie prostatique	Méta-analyse STOPCAP	Patients à « faible volume » SG ; HR 0.73, 95% CI [0.58–0.92], p = 0.0071
CRPC M0 en rechute biochimique avec temps de doublement du PSA ≤10 mois		
Enzalutamide	PROSPER	MFS ; HR 0,29 ; 95% CI [0,24-0,35] ; p <0,001
Apalutamide	SPARTAN	MFS ; HR 0,28 ; 95% CI [0,23-0,35] ; p <0,001
Darolutamide	ARAMIS	MFS ; HR 0,41 ; 95% CI [0,34-0,50] ; p <0,001

Abréviations : CPM, cancer de prostate métastatique ; CPRC M0, cancer de prostate résistant à la castration non métastatique; HR, Hazard Ratio; MFS, survie sans métastase; SG, survie globale; PSA, prostate specific antigen