

Le Cancer de Prostate métastatique

Une cible : le PSMA

Un traitement : la Radioimmunothérapie

Caroline Rousseau

ICO Gauducheau

CRCINA, Inserm U1232

Introduction

- Patients avec CaPHR : survie médiane \leq 20-24 mois
→ nécessité nouveaux traitements

	Abi pré-docé. COU-AA-302	Enza. pré-docé. PREVAIL	Docétaxel TAX 327	Cabazitaxel TROPIC	Abira post-docé. COU-AA-301	Enza. post-docé. AFFIRM
Survie globale (contrôle)	34,7 mois (30,3 mois)	35,3 mois (31,3 mois)	18,9 mois (17,4 mois)	15,1 mois (12,7 mois)	15,8 mois (11,2 mois)	18,4 mois (13,6 mois)

≈ 3 ans

≈ 1-1,5 ans

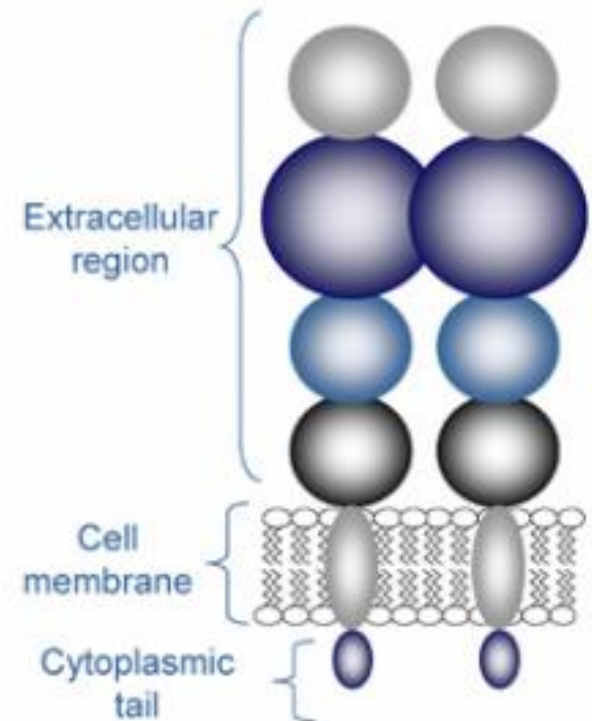
Rozet F, Prog Urol 2016

CaP est une indication idéale pour les thérapies utilisant des anticorps monoclonaux (AcM)

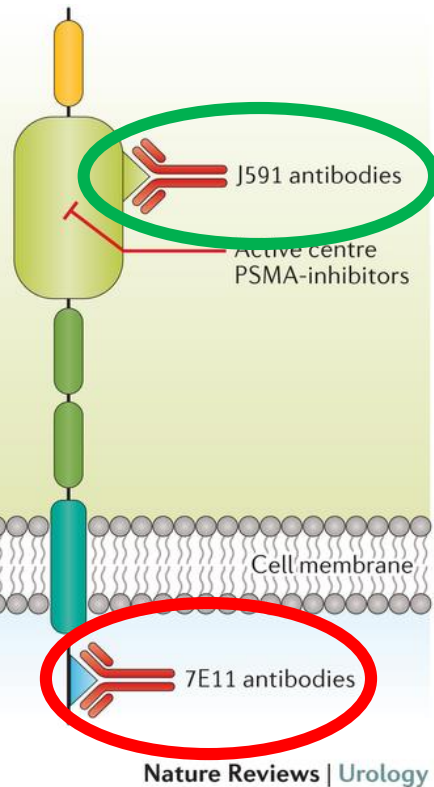
- Tumeur radiosensible → idéal pour RIT
- Son mode de dissémination : (moelle osseuse et ganglions lymphatiques bien perfusés)
- Masses tumorales de faible volume → accessibilité aux antigènes
- Marqueur sensible (PSA) d'évaluation clinique de l'efficacité

Antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA)

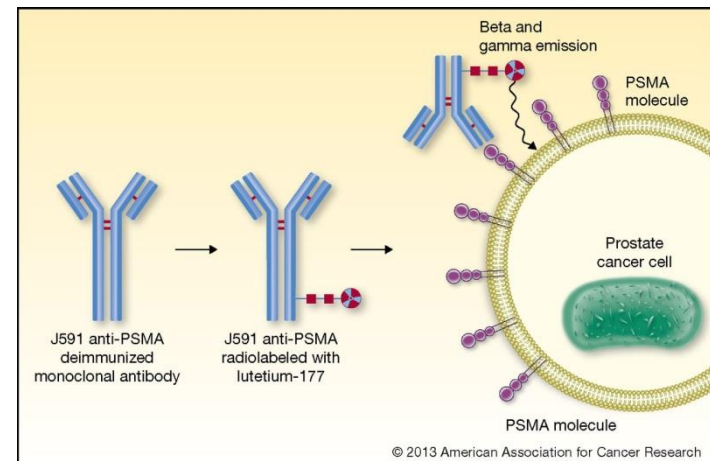
- **Protéine intégrale de type II** de la membrane cellulaire exprimée intensément sur les **cellules épithéliales** de la prostate, **non sécrétée**
- **Faible expression** (100 à 1000 fois moins) dans **tissus normaux**
- Expression augmente progressivement dans les **cancers de haut grade**, les **formes métastatiques** et **hormono-réfractaires**



Ciblage PSMA avec Anticorps monoclonaux



- **Capromab** (Prostascint®) :
 - ^{111}In
 - Ciblage intracellulaire cellule PSMA+ non viable
→ frein au développement
- **J591** :
 - Haute affinité
 - Ciblage extracellulaire cellule PSMA+ viable
 - Rapidement internalisé (→ RIT)
 - Humanisé (hu-J591)
 - ^{177}Lu



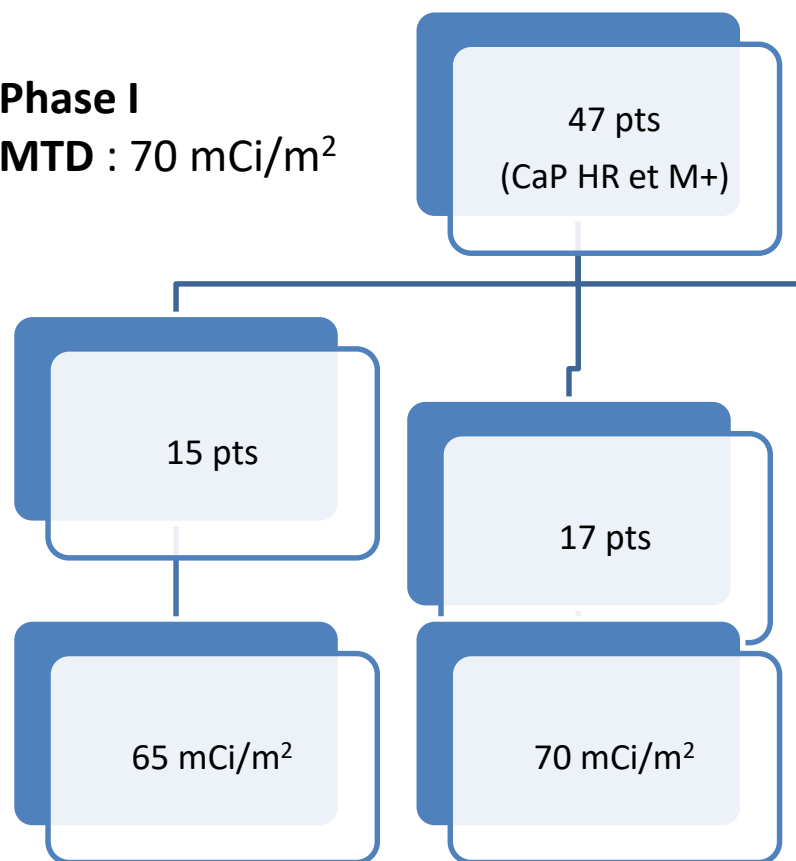
Phase II Study of Lutetium-177–Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Clinical
Cancer
Research

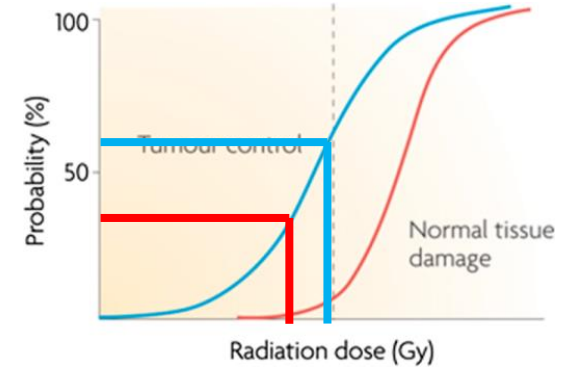
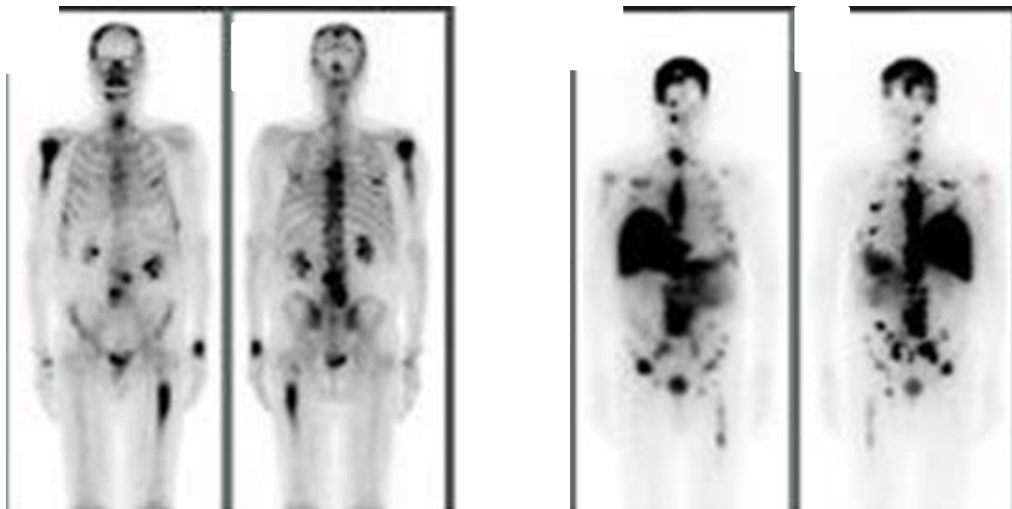
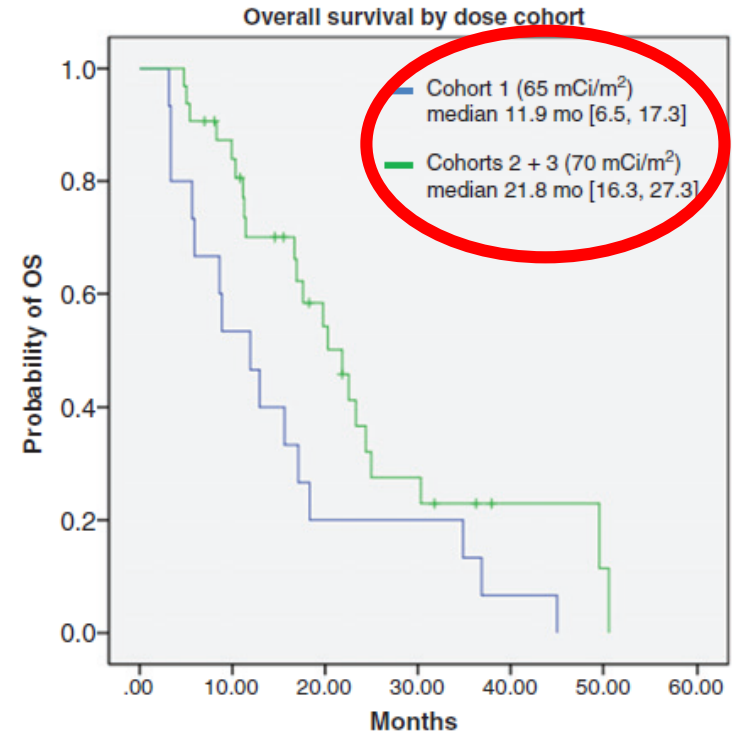
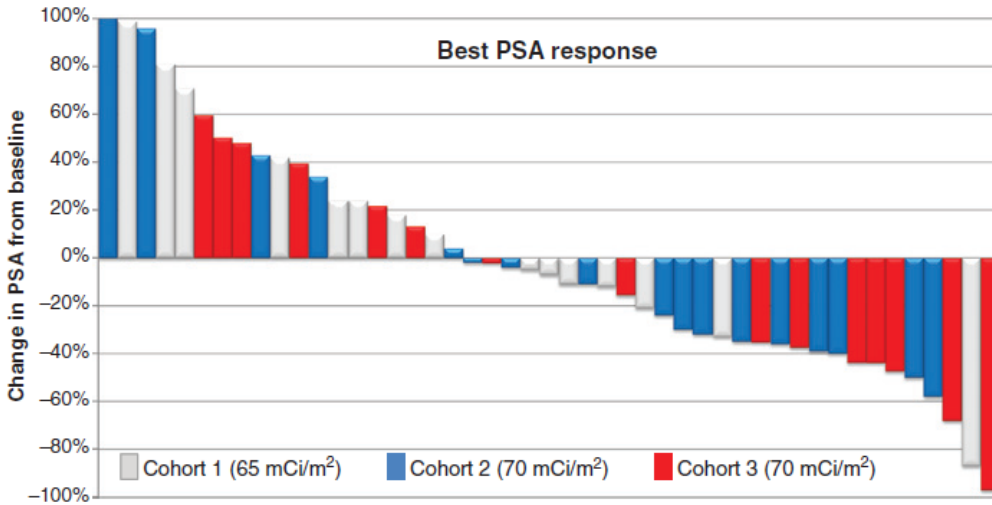
Scott T. Tagawa^{1,2}, Matthew I. Milowsky^{1,3,4}, Michael Morris^{1,3}, Shankar Vallabhajosula¹, Paul Christos^{1,2}, Naveed H. Akhtar¹, Joseph Osborne^{1,3}, Stanley J. Goldsmith¹, Steve Larson³, Neeta Pandit Taskar³, Howard I. Scher^{1,3}, Neil H. Bander^{1,2,3}, and David M. Nanus^{1,2}

Clin cancer Res 2013

Phase I
MTD : 70 mCi/m²

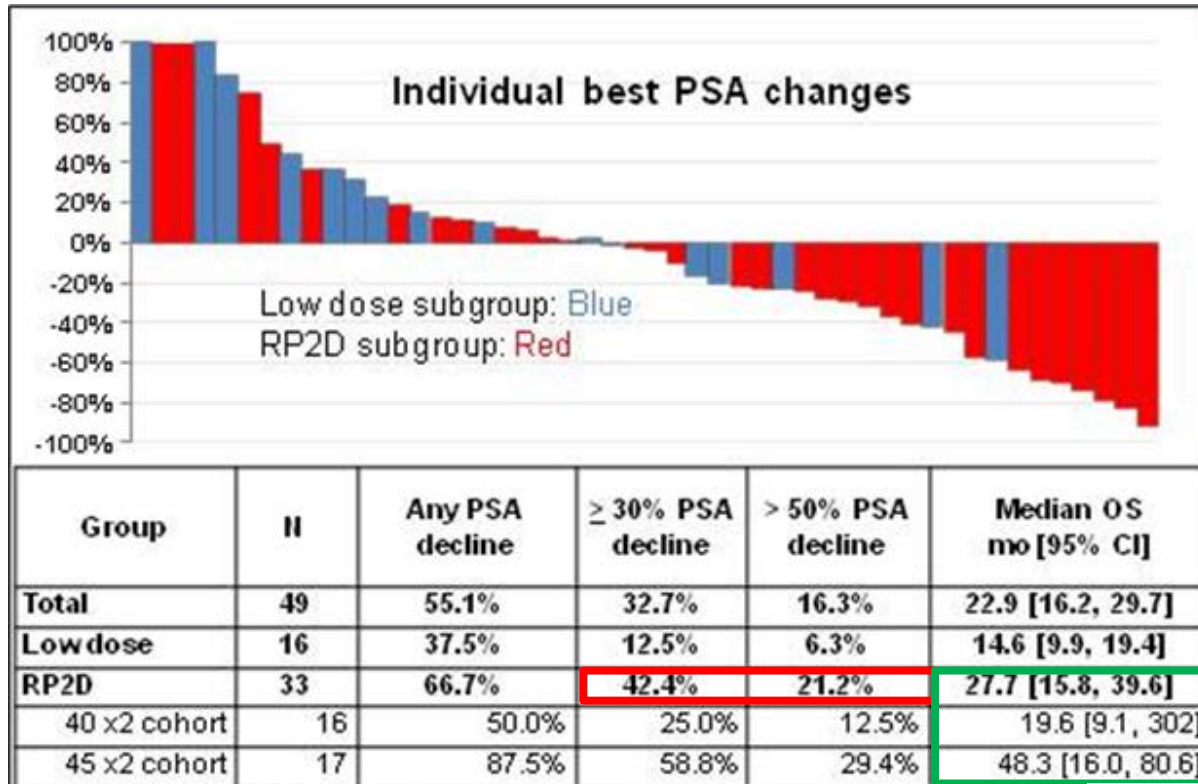


Résultats

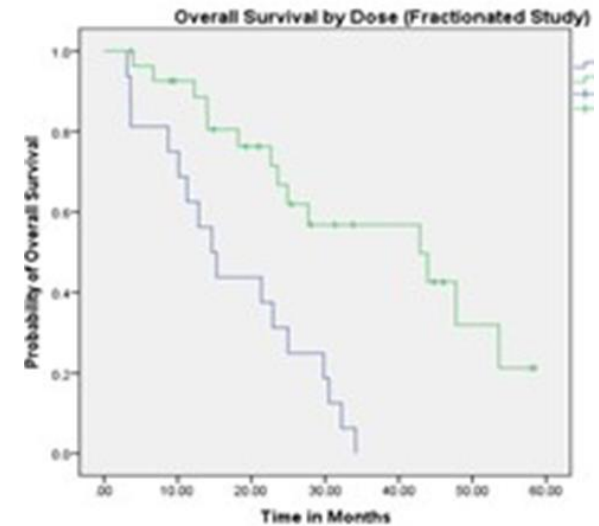


Final results of **2-dose fractionation** of ^{177}Lu -J591 for progressive metastatic castration-resistant prostate cancer ASCO 2016

Scott T. Tagawa, Jaspreet S Batra, Shankar Vallabhajosula, Yuliya Jhanwar, Paul J. Christos, Lauren Emmerich, Beerinder S Karir, Irene Karpenko, Linda Lam, Victor Adorno-Febles, Ana Molina, Himisha Beltran, Stanley J. Goldsmith, Neil H. Bander, David M. Nanus
Meyer Cancer Center, Weill Cornell Medicine, New York, NY



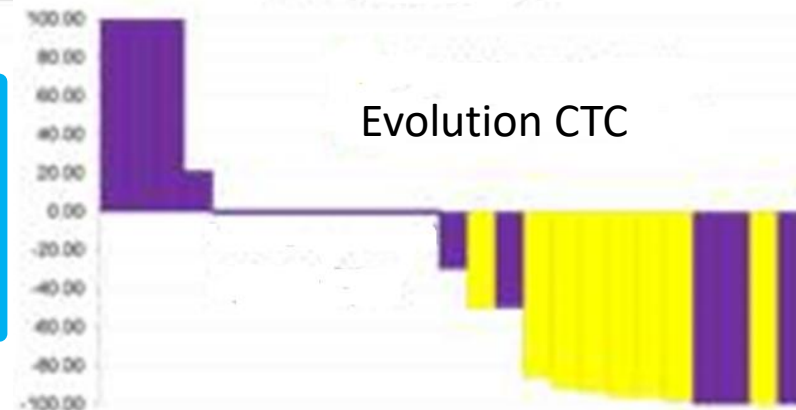
En cumulatif
Low dose : 40-70 mCi/m²
RP2D : 80-90 mCi/m²



Toxicité hématologique

Pla Gr3/4 81,25%
Neutro Gr3/4 53,13%
Transf. Plaquettes 46,8%
GMCSF 18,5%

Dose cumulée
14-28% plus élevée
que MTD en
monodose



Xofigo® vs ¹⁷⁷Lu-J591

	XOFIGO (223Ra)	(177Lu-J591)
Source	NEJM 2013	ASCO 2016
Etudes	Phase III (ALSYMPCA) Xofigo (n=614) vs placebo (n=307) Pts randomisés	Phase II Doses Fractionnées (n=17) vs Low Dose (n=16) Pts non randomisés
Population	CaP HR M+ 43% naïfs de Docetaxel	CaP HR M+ 50% naïfs de Docetaxel
30%↓ PSA	16% vs 6%	59% vs 12,5%
50%↓ PSA	NA	29,4% vs 6%
OS médiane (mois)	14,9 vs 11,3 (HR 0,70 p<10 ⁻³)	<i>≈ 4 ans</i> 48,3 vs 14,6 (HR 0,22 p<10 ⁻³)
Cible	Os	Cellules PSMA+
Imagerie compagnon	Scinti os	TEP-PSMA
Indication	Seulement M+os	M+ os et viscérales

Autre étude en cours

→ combinaison avec chimiothérapie

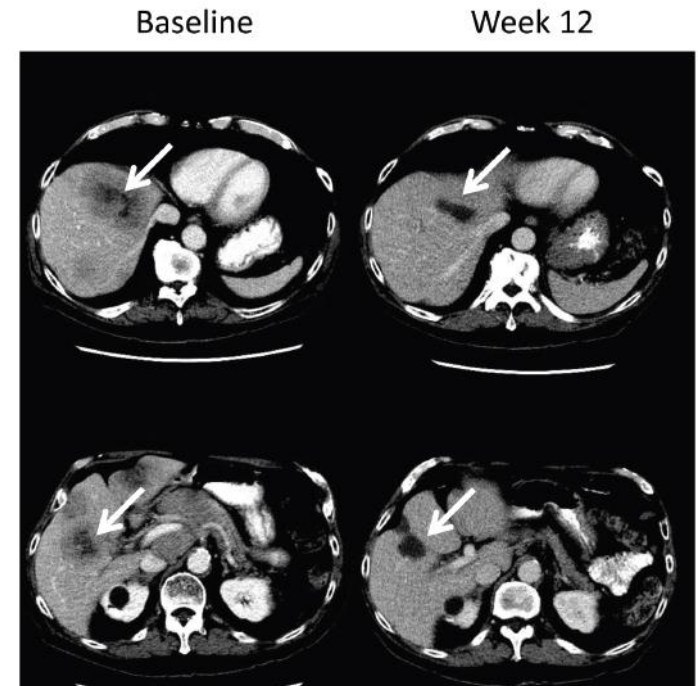
Etude clinique	Nbre de sujets (N)	¹⁷⁷ Lu-J591 mCi/m ²	Traitement	Nbre de pts avec diminution du PSA		Commentaire
				≥30%	≥50%	
Phase I Dose Fractionnée + Docetaxel + prednisone	15	20-40	2 doses à 2 semaines d'intervalle D-1 donnée 2-3 jours avant C3 Docetaxel	12/15 (80%)	11/15 (75%)	78% pts avec 50% de diminution des CTC

Batra JS, JCO 2015, ASCO

Perspectives : Autres associations ?

↓ intérêt pour ce type de traitement pour le CaP HR M+

- Essai phase II
 - 10 pts CaP M+ ENZ –
 - Association ENZ+anti-PD1
- 3 pts
 - ↓PSA<0,02
 - 2/3 réponses partielles



- **Thérapie au ^{177}Lu -J591**
 - Bien tolérée
 - Relation dose/effet et dose/efficacité confirmée (administration unique et fractionnée)
 - Réponse administration fractionnée > dose unique
 - PSA et CTC ↓
 - Myélo-toxicité réversible
- Recherche effet synergique potentiel de combinaisons de la RIT avec d'autres thérapies
 - Agents hormonaux,
 - Chimiothérapie,
 - Immunothérapies

→ Phase III



Mes remerciements vont au Pr JF Chatal pour l'aide
apportée pour cette présentation