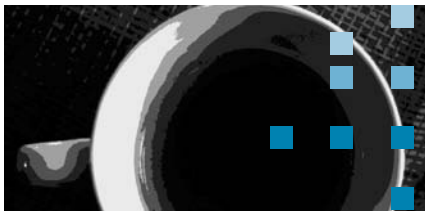




Le rôle de la radiothérapie dans la prise en charge des carcinomes prostatiques



Rédaction :

J. Bernier

Coordination rédactionnelle :

M. S. Aapro
P.-A. Plan

INTRODUCTION

Cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans, le carcinome de la prostate est également l'une des principales causes de décès : en Europe, 238 000 hommes ont fait l'objet d'un diagnostic de cancer de la prostate en 2005 et 85 000 en sont décédés la même année. Lorsque la maladie est limitée au niveau pelvien, la prise en charge thérapeutique de ces carcinomes passe généralement par la chirurgie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. L'objectif de cet article est de proposer une revue critique des indications et des limitations de la radiothérapie dans le cadre de cette prise en charge multidisciplinaire.

TECHNIQUES D'IRRADIATION

Radiothérapie externe

En Europe, la radiothérapie du carcinome prostatique s'appuie, dans la plupart des cas, sur une irradiation percutanée, désormais basée sur des techniques conformationnelles (3D-CRT) ou à modulation d'intensité (IMRT). Le fractionnement utilisé pour ces irradiations est classique (soit 2 Gy par séance, cinq séances par semaine, pendant sept à huit semaines). Grâce aux photons de haute énergie émis par les dernières générations d'accélérateurs linéaires, dotés d'un collimateur multilames et d'un système d'imagerie en temps réel, cette radiothérapie conformationnelle est caractérisée par une plus grande précision que les techniques conventionnelles, ce qui permet de délivrer à la tumeur des doses plus élevées (de l'ordre de 15%), tout en diminuant l'irradiation du rectum et de la vessie. Cette augmentation de dose est donc susceptible d'augmenter significativement le *cell killing* au niveau tumoral, et donc d'améliorer le contrôle local, en réduisant de la sorte le risque métastatique. L'irradiation conformationnelle du cancer de la prostate permet donc de porter à 76-78 Gy la dose totale délivrée au niveau pelvien,

sans accroître les signes d'intolérance immédiate ni les complications à court et moyen termes. La relation dose-effet a ainsi été démontrée par l'essai randomisé conduit au MD Anderson hospital de Houston, essai qui comparait deux niveaux de doses (70 et 78 Gy).¹ Dans cet essai, la dose de 78 Gy démontra clairement sa supériorité ($p = 0,02$) en termes de contrôle local de la maladie. Cette supériorité était surtout marquée chez les patients pour lesquels le PSA était > 10 ng/ml ($p = 0,01$). Ces résultats, en termes de dose-effet, furent récemment confirmés par une étude hollandaise.² La plupart des études, basées sur l'utilisation de techniques modernes d'irradiation, rapportent des taux de complications tardives de grade 3 ou 4 généralement présentes dans moins de 5% de la population irradiée : il s'agit essentiellement de proctite, de proctite hémorragique, d'incontinence urinaire, de diminution de la capacité vésicale, et/ou d'impuissance sexuelle.¹⁻³

Curiethérapie

Au début des années 90, sous l'impulsion de centres nord-américains, l'amélioration des techniques échographiques et de dosimétrie suscita un regain d'intérêt en faveur de la curiethérapie interstitielle. Cette approche thérapeutique qui permet d'implanter au sein même de la tumeur un matériel radioactif et donc d'irradier un volume tissulaire limité à de très hautes doses, recouvre, en fait, des techniques différentes selon la source utilisée, le plus souvent l'iode-125 ou le palladium-103. La curiethérapie peut être appliquée comme seule modalité de traitement ou être associée à une radiothérapie externe, offrant la possibilité d'un surdosage prostatique épargnant les organes voisins. Les indications de la curiethérapie se limitent généralement aux cancers circonscrits à la glande prostatique, de stade T1 et T2, sans symptôme obstructif majeur : une stadification très précise est requise, qui nécessite une imagerie

Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 1472-4

Adresse

Dr Jacques Bernier
Clinique de Genolier
Service de radiothérapie
1272 Genolier
jbernier@genolier.net



endorectale et une scintigraphie osseuse négative. Le stade précoce doit également être confirmé par des valeurs de PSA inférieures à 10 ou 15 ng/ml.

Une curiethérapie typique peut comporter un «préplanning» et nécessite l'utilisation d'un logiciel recueillant des données radiologiques qui permettront de déterminer la position optimale des grains d'iode-125 afin de générer la meilleure distribution de doses au sein du volume cible. L'isodose de référence (par exemple, 140 Gy) devra recouvrir plus de 99% du volume prostatique. Dans un deuxième temps, l'implantation des grains d'iode-125 est pratiquée sous anesthésie générale, selon les indications géométriques fournies par le préplanning. Plus récemment, le planning a été réalisé de façon intra-opératoire (*real-time planning*).⁴ La demi-vie de l'iode 125 est de 60 jours, chaque grain (il y en a, en moyenne, une centaine par application) délivrant 0,4 millicurie. Lorsque la curiethérapie constitue le seul traitement appliqué, la dose totale optimale se situe généralement entre 120 et 175 Gy, en fonction du radio-isotope utilisé.

Les complications de la curiethérapie sont variables : sur le plan des effets secondaires immédiats ou semi-tardifs, on peut noter la survenue d'une prostatite, d'une hématurie, de troubles mictionnels pendant deux à six mois, nécessitant une semaine d'anti-inflammatoires.⁴ A plus long terme, l'incontinence est très rare (moins de 1% si ces patients n'ont pas été opérés au préalable), le taux d'impuissance à six ans étant compris entre 15 et 20%.⁴⁻⁶

Bien qu'une comparaison des résultats avec la radiothérapie externe soit rendue difficile par la diversité des techniques employées, la sélection des patients et par l'addition ou non d'une hormonothérapie, on dispose néanmoins d'un certain recul pour évaluer l'index thérapeutique de la curiethérapie. Peschel et coll. rapportent, dans une série de patients T1c-2, avec un PSA < 10 ng/ml et un score de Gleason < 7, traités par iode-125 ou palladium-103, soit comme seule modalité thérapeutique (125-145 Gy) soit en association avec la radiothérapie externe (45 Gy puis 110 Gy (iode-125)) ou 98 Gy (palladium-103), un taux de survie sans récurrence biologique de 92%, pour des taux de complication de grade 3 de 7% pour l'iode-125 et de 1% pour le palladium-103.⁵

Dans une autre étude récemment publiée par Stone NN et coll.,⁶ sur une cohorte de 325 cas, l'analyse des complications montra que neuf patients seulement (2,8%) présentaient une proctite hémorragique après un intervalle de cinq ans, le taux d'incontinence urinaire étant encore plus faible (1,2%). Après curiethérapie, les autres complications observées sont essentiellement les sténoses urétrales, les contractures du col vésical et les fistules uréthro-rectales.

Faut-il associer la curiethérapie à la radiothérapie percutanée ? Le débat reste, en fait, ouvert. Une étude non randomisée de Potters sur 1476 patients a montré qu'il n'existe pas de différence significative en faveur d'une association systématique de ces deux modalités, la survie sans signe de récurrence biologique étant, à cinq ans, respectivement de 77 et 81% ($p = 0,54$) dans les deux groupes.⁷ Ceci suggère que, chez les patients à faible risque de récurrence locale, la curiethérapie peut parfaitement constituer la seule modalité de traitement. Le succès de cette approche est, en tout cas, essentiellement lié à une sélection rigoureuse des patients et au degré d'expertise du chirurgien urologue et du radio-oncologue en charge du traitement.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Traitements de première ligne : l'hormonothérapie associée à la radiothérapie

En associant l'hormonothérapie à l'irradiation, que ce soit de façon séquentielle ou concomitante, les objectifs du radio-oncologue sont en fait multiples. Entre autres, cette association vise : 1) à réduire le volume tumoral (hormonothérapie néoadjuvante) ; 2) à réduire le nombre de cellules clonogéniques (ibidem) ; 3) à obtenir un effet supra-additif (hormono- et radiothérapie concomitante) ; 4) à réduire le risque d'échec à distance et 5) à augmenter les taux de survie absolue et sans signe de maladie.

Une première question est de définir l'apport de cette association sur le plan de l'efficacité du traitement par rapport à la radiothérapie seule. Plusieurs essais randomisés ont été conduits pour quantifier cet impact. Un premier essai nord-américain RTOG 86-10, ayant recruté 471 patients de stade cT2-4N0-1M0, et comparant la radiothérapie seule à la radiothérapie associée à une hormonothé-

rapie néoadjuvante et concomitante (chacune de deux mois) avec goséréline et flutamide avait démontré, à huit ans, la supériorité de l'approche combinée tant sur le plan du contrôle local (30 vs 42%, $p = 0,016$) qu'au niveau des échecs à distance (34 vs 45%, $p = 0,04$) ou en termes de survie sans signe de maladie (33 vs 21%, $p = 0,004$).⁸ Un second essai, aux Etats-Unis (RTOG 94-13), ayant randomisé 1300 patients porteurs d'un carcinome prostatique localisé ($T > T2c$: 67%) a mis en évidence la supériorité de l'hormonothérapie néoadjuvante et concomitante à la radiothérapie par rapport à l'administration adjuvante de l'hormonothérapie ($p = 0,005$).⁹ Un troisième essai nord-américain (RTOG 85-31), ayant randomisé 977 patients (cT1-3N0-N1 et pT3N0) entre la radiothérapie seule et la même radiothérapie associée à la goséréline de façon concomitante puis adjuvante jusqu'à progression de la maladie, confirma la supériorité de cette dernière approche, la survie sans signe de maladie s'élevant, à huit ans, à 62% dans le second groupe pour seulement 36% dans le premier ($p < 0,001$).¹⁰

La durée de l'hormonothérapie avant et après la radiothérapie a-t-elle une importance ? En 2002, Crook JM et coll.¹¹ ont comparé deux périodes d'hormonothérapie néoadjuvante avec goséréline et flutamide – trois vs huit mois – dans une population de 369 patients présentant un carcinome prostatique de stade T1-3, n'ayant montré aucune différence d'efficacité entre les deux régimes. Une autre analyse basée sur une sous-population de patients cT2-4N0, traités dans le cadre des essais RTOG 85-31 et 86-10 par hormonothérapie adjuvante de courte et longue durée, démontra cependant la supériorité de cette seconde approche (pour la survie sans récurrence biologique, $p = 0,0002$).¹² De même, dans l'essai RTOG 92-02, 1554 patients ayant reçu, après un traitement avec goséréline et flutamide, deux mois avant et deux mois durant la radiothérapie, un complément d'hormonothérapie avec goséréline durant vingt-quatre mois, bénéficièrent significativement de ce traitement en termes de survie absolue et survie sans signe de maladie à cinq ans, par rapport au groupe n'ayant pas reçu d'hormonothérapie adjuvante à long terme (respectivement $p = 0,02$ et $0,007$).¹³

Deux essais européens, conduits par l'EORTC, constituèrent également un apport considérable dans le management

du carcinome prostatique. Le premier essai (EORTC 22863)¹⁴ a randomisé 415 patients porteurs d'un carcinome T1-2 de grade 3, ou T3-4 quel que soit le grade, pour recevoir soit la radiothérapie seule, soit la radiothérapie associée à la goseréline, administrée durant le traitement puis pour une période de trois ans. A cinq ans, tant le contrôle local (98 vs 78%, $p < 0,001$) que la survie globale (78 vs 62%, $p < 0,001$) furent supérieurs dans le groupe recevant l'hormonothérapie. Cet essai permit aussi de définir trois niveaux de risque: le plus bas était associé à l'absence de facteurs de risque ou une classe WHO > 0 comme seul facteur; le niveau intermédiaire recouvrant les tumeurs de grade 3 ou avec un PSA $> 2,5$ fois la valeur minimale de ce paramètre; et enfin, le risque le plus élevé associé à la présence de deux ou plus facteurs de risque (WHO > 0 , Grade 3, PSA > 10 ng/ml).

Un second essai (EORTC 22961) de phase III, fermé en 2002, a étudié l'impact de l'addition d'une hormonothérapie adjuvante à long terme (30 mois) à une radiothérapie et à un blocage androgénique de six mois chez les patients porteurs d'un carcinome prostatique de stade T1c-T2a-bN1-2, ou T2c, T3-T4N0-2. Les résultats de cet essai n'ont pas encore fait l'objet d'une publication sous forme d'un article complet.

Quel traitement adjuvant?

Il a été souvent démontré que, lorsque le rapport histologique démontre la pré-

sence d'une rupture de la capsule, le taux de récidives locales augmente considérablement après prostatectomie. Jusqu'il y a deux ans, la nécessité d'entreprendre un traitement postopératoire n'était cependant pas formellement démontrée et il fallut attendre les résultats de l'essai randomisé EORTC 22911 pour définir avec plus de précision l'attitude à adopter pour les tumeurs pT3 ou celles non opérées radicalement.¹⁵ Après prostatectomie radicale, les 503 patients pN0 recrutés dans cet essai furent randomisés pour recevoir soit une radiothérapie postopératoire de 60 Gy, soit une simple surveillance. A cinq ans, le taux de survie sans récidive biochimique était significativement augmenté dans le groupe des patients irradiés (74% vs 52%, $p < 0,0001$), tout comme l'étaient la survie sans signe de maladie ($p = 0,0009$) et le contrôle locorégional ($p < 0,0001$). Bien que les complications tardives de grade 2 ou 3 aient été plus fréquentes après irradiation ($p = 0,0005$), les toxicités sévères de grade 3 ou 4

sont demeurées rares, avec un taux à cinq ans, de 4,2% (vs 2,6% dans le groupe *wait-and-see*, $p = 0,07$).

CONCLUSIONS

Pour les carcinomes prostatiques localement avancés, un blocage androgénique d'une durée de trois ans associé à la radiothérapie augmente significativement la survie globale à cinq ans, par rapport à la radiothérapie seule. Pour les cancers à plus faible risque de récidive locale, la curiethérapie (seule ou associée à la radiothérapie percutanée) permet d'obtenir des taux élevés de contrôle local, pour de faibles index de toxicité tardive. Enfin, quel que soit le stade tumoral, la radiothérapie conformationnelle (3D-CRT ou IMRT) permet d'augmenter les niveaux de dose au niveau tumoral, tout en épargnant les tissus sains voisins de la loge prostatique, garantissant un index thérapeutique supérieur à celui de la radiothérapie conventionnelle.

Points à retenir

- > Stades précoces des cancers prostatiques
 - Radiothérapie conformationnelle ou à modulation d'intensité seule ou
 - Curiothérapie seule ou associée à la radiothérapie percutanée ou
 - Blocage androgénique à long terme + radiothérapie percutanée (si PSA > 10 ng/ml)
- > Patients à haut risque de récidive locorégionale (T ou N avancé, grade 3, PSA > 15 ng/ml)
 - Blocage androgénique à long terme (36 mois) + radiothérapie percutanée
- > Traitement adjuvant pT3
 - Radiothérapie percutanée postopératoire

Bibliographie

- 1 Pollack A, Zagars GK, et al. Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 1097-105.
- 2 Peeters MT, Heemsbergen VWD, Kopper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6.
- 3 Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: Analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004; 40:1674-81.
- 4 Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen G, et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:65-70.
- 5 Peschel RE. Prostate implant therapy: Iodine-125 versus palladium-103. *Cancer J* 2005;11:383-4.
- 6 Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology* 2007;69:338-42.
- 7 Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year

- outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173:1562-6.
- 8 Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-52.
- 9 Roach M III, DeSilvio M, Lawton CA, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression. Radiation therapy oncology group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-11.
- 10 Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III Radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:937-46.
- 11 Crook JM, Ludgate C, Malone S, et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:15-23.

- 12 Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, et al. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:947-56.
- 13 Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation therapy oncology group protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21:3972-8.
- 14 Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-6.
- 15 Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366: 572-8.

* à lire
** à lire absolument