

Cancer de la prostate

La session « Cancer de prostate » a porté sur les progrès en radiothérapie externe autour de trois sujets de communication : la radiothérapie exclusive des tumeurs, testostéronémie et cancer de prostate et les nouveautés en imagerie avec l'apport de la TEP.

Intérêt de la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI)

Les progrès techniques ont permis de passer de la 2D à la 3D puis à la Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) (Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité). Il s'agit même d'une « révolution technique » car ces évolutions apportent le plus important changement sur les pratiques depuis deux ans.

On est donc passé de l'imagerie portale à la radiothérapie guidée par l'image avec l'imagerie embarquée sur scanner associée au scanner logistique nécessitant de matcher les images, avec la possibilité d'un positionnement supplémentaire grâce aux grains implantés dans la prostate.

Ces nouvelles techniques sont plus fiables et performantes. Elles permettent des contrôles quotidiens qui optimisent la sécurisation du traitement.

Les progrès cliniques

Au moins 5 essais randomisés ont évalué l'impact de l'escalade de dose sur la réduction du risque de récurrence, selon trois techniques de radiothérapie (RT) : 2D, 3D et RCMI.

L'essai randomisé RTOG 0126 (J.M. Michalski, 2013)

apporte des résultats intéressants pour les connaissances et les pratiques. Il a inclus 1 532 patients en risque intermédiaire traités par radiothérapie exclusive et a comparé dans un des deux bras les techniques 3D et RCMI chez 760 patients recevant une haute dose de 79 Gy. L'essai met en évidence la supériorité de la RCMI avec une amélioration significative de la tolérance génito-urinaire et digestive immédiate avec un réel progrès quant à la tolérance digestive tardive par une réduction de 50 % des toxicités de grades 2 et 3 (figure 1).

Quel impact sur les connaissances ?

Ces résultats améliorent nos connaissances. Ils justifient l'impact de l'escalade de dose sur la diminution du risque de récurrence biochimique et clinique ainsi que l'intérêt de la technique de RCMI car elle permet d'intensifier la dose sans augmenter le risque de séquelles digestives.

Quel impact sur les pratiques ?

La RCMI avec contrôle de positionnement se doit d'être généralisée dans tous les centres, tant au niveau de l'équipement que de l'utilisation, d'ici quatre ans. La dose minimale retenue est de 74-80 Gy.

Quel impact pour les patients ?

La RCMI améliore très significativement l'index théra-

Auteurs



Gérard GANEM

Oncologue,
Radiothérapeute.

Déclaration publique d'intérêts :

PFO, Roche.

Correspondance :

Centre Jean Bernard
Clinique Victor Hugo
9 Rue Beauverger
7200 Le Mans
g.ganem@cjb72.org

Coécrit avec :



Lydie AIMARD

Oncologue,
Radiothérapeute.

Déclaration publique d'intérêts :

Janssen, Takeda.

Correspondance :

CHP Clairval
317 Boulevard Du Redon
13009 Marseille
aimard.lydie@wanadoo.fr

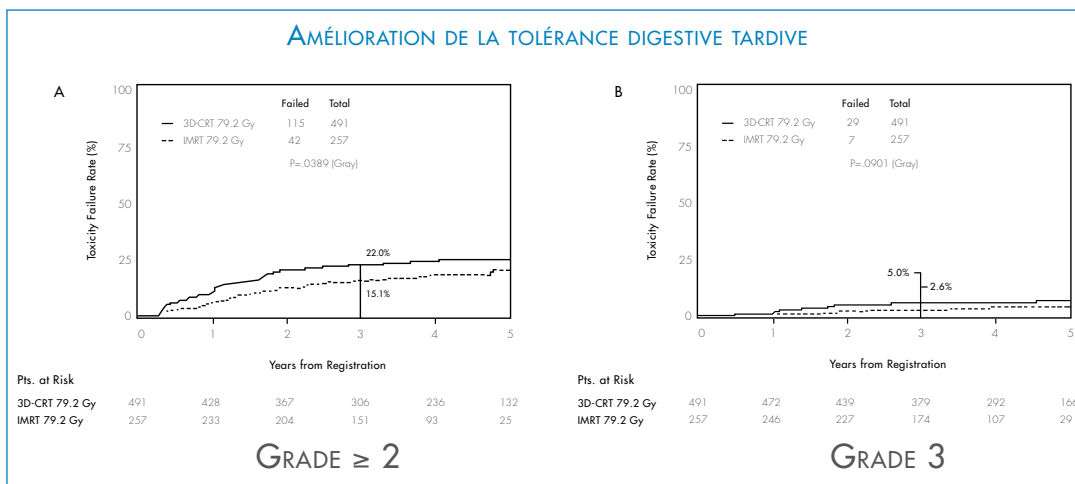


Figure 1 : La RCMI améliore la tolérance digestive tardive après escalade de dose.

peutique d'autant plus en étant associée à l'IGRT (CBCT ou grains implantés par exemple). Ceci représente une avancée majeure pour les patients.

Une autre voie de recherche : l'hypofractionnement

Une voie de recherche, et qui doit encore le rester, porte sur le raccourcissement du nombre des séances de radiothérapie avec des doses augmentées et sur l'hypofractionnement avec cinq à six doses de 8 à 10 Gy. L'hypofractionnement consiste à délivrer une dose par fraction supérieure à 2 Gy. Le risque majeur est de perdre l'effet différentiel existant entre tumeurs (peu sensibles à la dose par séance) et tissus sains dont les lésions tardives sont favorisées par les fortes doses par fraction.

Deux éléments ont contribué à remettre les schémas hypofractionnés à l'ordre du jour :

- la précision des techniques modernes évoquées (imagerie multimodalité pour repérage des volumes cibles et des organes à risque, modulation de l'intensité des faisceaux, contrôle du positionnement sous l'appareil) s'accompagne d'une réduction du volume des tissus sains irradiés à dose élevée (totale et par séance) ;
- plusieurs publications sont compatibles avec une sensibilité à la dose par fraction similaire pour certains types tumoraux, dont le cancer de prostate et les tissus sains. Dans ce cas, l'effet différentiel lié au fractionnement de l'irradiation disparaîtrait, voire s'exercerait en défaveur du contrôle tumoral. Les essais réalisés et leurs méta-analyses sont plutôt en faveur d'un rapport alpha/bêta aux alentours de 2,5 Gy pour le cancer de prostate mais persistent des incertitudes sur le calcul des doses équivalentes.

Le message de la SFRO d'octobre 2013 confirme : « Quel que soit l'intérêt scientifique et économique

des données disponibles, le risque d'aggravation des complications tardives des tissus sains, lorsque la dose par séance est élevée au-delà de 2 Gy, reste incontesté. Ces recommandations actuelles ne peuvent être modifiées qu'au vu des résultats d'essais randomisés avec un recul suffisant. »

Cancer de la prostate et testostéronémie

Deux questions essentielles sont posées :

- Existe-t-il une relation entre la valeur de la testostéronémie basale et la survenue possible d'un cancer de prostate ?

Des tests montrent que la testostéronémie totale diminue naturellement avec l'âge et représente sans doute une hypothèse d'être un cofacteur chez les patients âgés. Néanmoins il faudrait pratiquer le dosage de la testostérone biodisponible, seule fraction active.

Mais quelle peut être la significativité d'une faible dose chez l'homme jeune ?

Une méta-analyse poolant 18 études prospectives, de cohortes ou randomisées et qui ayant rassemblé 4 000 cas de cancers de prostate et 6 000 contrôles effectués dans des laboratoires différents sur une période de 50 ans, n'a pas montré de relation entre testostéronémie et cancer de prostate (figure 2).

- L'hypotestostéronémie est-elle réellement un facteur de risque d'agressivité : a-t-elle un impact sur le grade et l'extension locorégionale ?

Ces deux questions ont été posées dans deux études. Une étude prospective française de 2010 portant cette fois sur les dosages réalisés dans un même laboratoire chez 156 patients a confirmé qu'un faible taux de testostérone basale inférieur à 300 ng/ml était associé à un niveau élevé de grades 4 (figure 3).

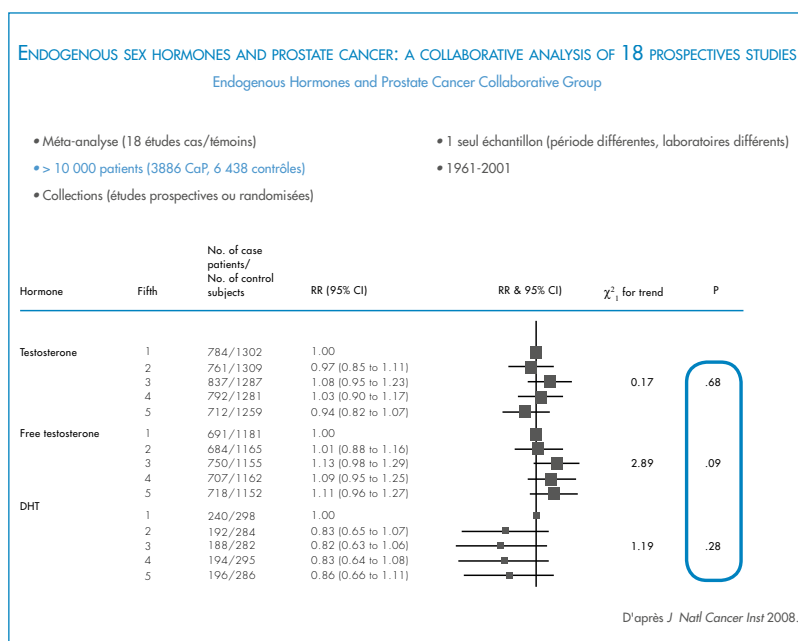


Figure 2 : Relation entre testostéronémie et cancer de prostate.

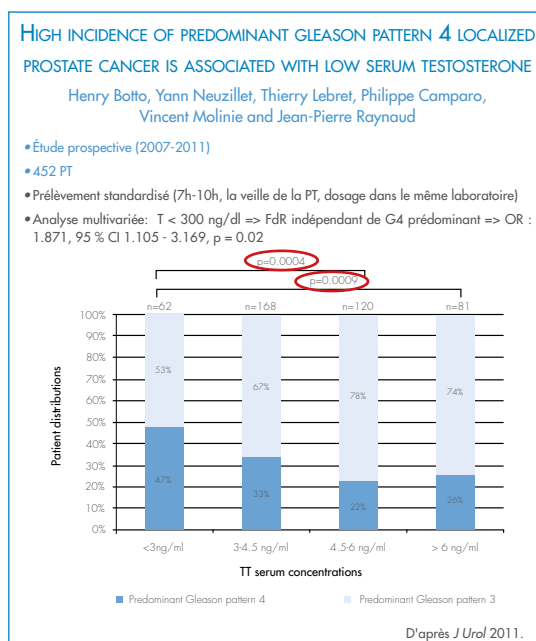


Figure 3 : Hypotestostéronémie et G4.

ADÉNOPATHIES PELVIENNES

- N = 130 patients. Gleason ≥ 7 . PSA ≥ 10 ng/mL. Pas de traitement néoadj.
- TEP/TDM Choline dans le mois précédant la chirurgie avec curage iliaque externe, obturateur, iliaque interne \pm iliaque commun et présacré
- TEP+ si activité supérieure au bruit de fond, sauf inguinaux souvent réactionnels
- Diamètre moyen des ADP vraies positives : 15,6 mm
- Diamètre moyen des ADP vraies négatives : 4 mm, $p = 10^{-4}$

LN Diameter	Total No. of Findings	No. of True-Positive Findings	No. of True-Negative Findings	No. of False-Negative Findings	No. of False-Positive Findings	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value (%)
≥ 5.0 mm	130	18	99	9	4	66	96	82	92
Overall	130	18	86	22	4	45	96	82	83

Figure 4 : TEP et adénopathies pelviennes.

L'étude rétrospective du Mémorial en 2005 incluant 326 patients en hypotestostéromie a mis en évidence une corrélation entre les dosages – effectués la veille de la chirurgie – et les données d'anatomopathologie définitives. Il existe donc bien en multiparamétrie un impact si la testostéronémie est inférieure à 300 ng/ml.

Quel impact sur les connaissances ?

Il n'y a pas relation entre hypotestostéromie et cancer de prostate mais elle semble bien être un facteur prédictif d'agressivité tant sur l'augmentation du score de Gleason que sur l'extension locorégionale.

Quel impact sur les pratiques ?

Il est donc important de bien sélectionner les patients candidats à une surveillance active en tenant compte de l'hypotestostéromie : ce critère pourrait aider à la décision entre traitement et surveillance pour la catégorie de patients identifiés, optimisant ainsi leur prise en charge, mais mériterait d'être évalué.

Place de la TEP/TDM à la 18 F-Choline

Nous disposons pour l'instant de deux radiotraceurs.

La 11 C-Choline est peu utilisée en pratique quotidienne car sa demi-vie est courte (20 mn) et son élimination urinaire faible.

Elle est indiquée pour la radiothérapie en cas de récurrence biologique sans signes de dissémination à d'autres sites.

Elle permet de déterminer si la récurrence est essentiellement locale ou si elle relève d'un traitement des métastases.

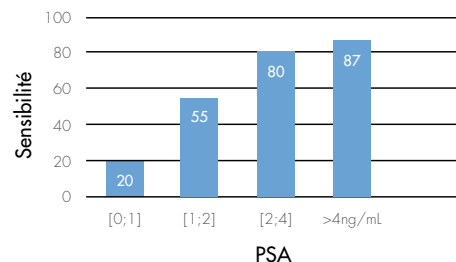
La demi-vie plus élevée de la 18 Fluorométhyl-Choline (110 mn) et son élimination urinaire plus importante facilitent son emploi. La TEP est un examen très intéressant dans le cas des adénopathies pelviennes pour identifier la tumeur primitive et déterminer aussi l'intérêt d'un traitement de rattrapage.

On constate une bonne corrélation entre l'imagerie fonctionnelle et les données de l'anatomopathologie (figure 4). La TEP offre une sensibilité à 66 % pour les tumeurs de taille supérieure à 5 mm.

Concernant le site de l'os, la scintigraphie reste supérieure à la TEP. Dans le cas des récurrences biologiques après chirurgie, des études ont mis en évidence deux éléments à prendre en compte. Il s'agit du taux de PSA, la TEP étant indiquée en cas de PSA supérieur à 2, et de sa cinétique de progression (figure 5).

RÉCIDIVE BIOLOGIQUE APRÈS CHIRURGIE

- N = 49 PSA = 4,13 ng/mL
- Diagnostic de la récurrence pour 69 % des 49 patients.
- Valeur absolue du PSA
- Cinétique du PSA :
 - Temps de doublement > 6 mois : PET+ pour 50 % des patients
 - Temps de doublement < 6 mois : PET+ pour 84 % des patients
- Augmentation du PSA < 2 ng/mL par an : PET+ pour 37 % des patients
- Augmentation du PSA > 2 ng/mL par an : PET+ pour 86 % des patients



D'après Schillaci O et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012.

Figure 5 : TEP et récurrence biologique.

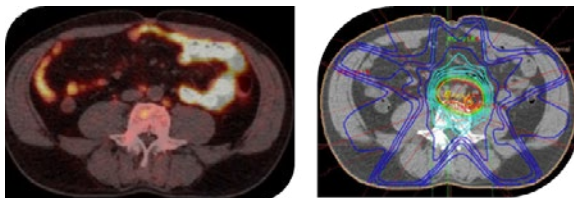
PRÉPARATION À LA RADIOTHÉRAPIE

Traitement initial

- Se et Sp limitées. Planification de la dose à la prostate à partir de l'image métabolique délicate

Récidive biologique après chirurgie

- Réfuse la radiothérapie en cas de maladie étendue
- Modification du PTV en cas de lésion hypermétabolique en dehors de la loge de prostatectomie
- Compte tenu de la sensibilité de la TEP choline pour les micrométastases, en cas de N+, l'irradiation ne doit pas se limiter au seul N+ mais intéresser l'ensemble du bassin ganglionnaire ± boost sur le N+



D'après Schwarzenböck SM et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013.
Role of choline PET/CT in guiding target volume delineation for irradiation of prostate cancer.

Figure 6 : TEP et préparation à la radiothérapie.

La TEP apporte aussi une aide dans la préparation à la radiothérapie (**figure 6**) que ce soit pour le traitement initial ou dans le cas de récurrence biologique après chirurgie.

Quelles perspectives ?

Un nouveau radiotracer ⁶⁸Ga PSMA (*prostate specific membrane antigen*) semble prometteur (**figure 7**). Il présente une efficacité supérieure à la ¹⁸F-Choline en détectant plus de lésions avec des PSA faibles, ainsi qu'un meilleur contraste sur les adénopathies. Il y aurait sans doute un intérêt de la TEP couplée à l'IRM mais cette technique n'est pas facile à mettre en place.

Conclusion

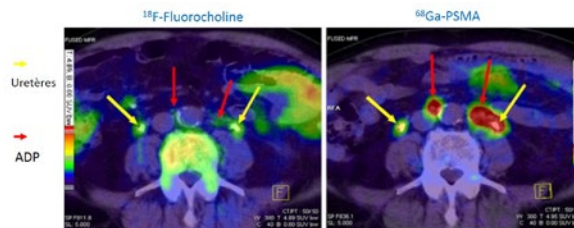
L'apport conjugué des divers développements acquis en imagerie, en biologie et en maîtrise technologique de la radiothérapie, nous conduit à repenser la prise en charge du cancer de la prostate du futur, à savoir la radiothérapie de type *dose painting*, la radiothérapie guidée par la biologie.

Cette voie nouvelle nous permettra d'utiliser les performances dosimétriques de la RCMI et de délivrer une dose hétérogène dans le volume macroscopique en s'adaptant à la cartographie du comportement biologique du tissu tumoral.

L'augmentation très localisée de la dose, ainsi distribuée, sur des régions supposées radiorésistantes fera améliorer le contrôle local dont les preuves de bénéfice clinique passent par le cadre d'essais prospectifs bien conduits.

PERSPECTIVES

- ⁶⁸Ga PSMA (*prostate specific membrane antigen*)
- Générateur ⁶⁸Ce/⁶⁸Ga
- ⁶⁸Ga PSMA détecte plus de lésions que la choline pour des PSA faibles
- Meilleur contraste sur les N+



D'après Afshar-Oromieh A et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014.

Figure 7 : Un autre radiotracer.

BULLETIN D'ABONNEMENT



Vous êtes :

Raison sociale :

(si collectivité ; administration ; société)

M., M^{me}.....

Prénom :

Pratique : Hospitalière Libérale

Autre.....

Email :

(indispensable pour profiter de nos services Internet : archives, newsletter...)

Adresse postale :

Ville.....

Code postal.....

Pays.....

Tél.

Fax :

Déductible de vos frais professionnels (vous recevrez une facture à l'adresse indiquée, cette facture pourra vous servir de justificatif pour votre accréditation de FMC). Conformément à la loi informatique et liberté du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données en adressant un courrier à Intercom Santé (en attente d'un décret d'application).

Votre tarif pour un an d'abonnement
(4 numéros plus suppléments)

France/DOM-TOM/Europe

Collectivité : 60 € TTC

Particulier : 50 € TTC

Étudiant : 30 € TTC*

Étranger (autre que Europe)

Collectivité : 80 € TTC

Particulier : 70 € TTC

Étudiant : 50 € TTC*

*joindre la copie de la carte d'étudiant

Bulletin à retourner accompagné de votre règlement à :

Intercom Santé – Service abonnement
64 rue Anatole France – 92300 Levallois-Perret France

Règlement

Vous réglez par (cochez) :

Chèque à l'ordre de Intercom Santé

Carte bancaire, Visa, Eurocard/Mastercard

Carte n° _____

Expire le : _____

N° CVV (trois chiffres au dos de votre carte bancaire) _____

Signature :

Date :

Virement bancaire à réception de facture (réservé aux collectivités)