

La radiothérapie stéréotaxique dans les cancers urologiques :

Compte-rendu du 3^e congrès international du Groupe Francophone de Radiothérapie Urologique (GFRU)

Le 3^e congrès international du Groupe Francophone de Radiothérapie Urologique (GFRU) s'est tenu les 5 et 6 mars 2020 à la cité des congrès de Nantes. Comme l'a rappelé au cours de son discours d'introduction le docteur Thomas Zilli, membre du bureau de l'association, le GFRU a pour objectif l'échange entre radiothérapeutes francophones sur la prise en charge des cancers urologiques, notamment à travers l'organisation de congrès et d'ateliers. Après Lyon en 2016 et Namur en 2018, c'est donc à Nantes que s'est tenue cette nouvelle édition du congrès international du GFRU. Le Professeur nantais Stéphane Supiot a ouvert ce congrès par un discours d'introduction et de bienvenue, en saluant notamment la diversité des participants (43% de participants venant de l'étranger, parfois même de pays non francophones comme les Pays-Bas).

Le congrès s'est organisé autour de plusieurs sessions couvrant les particularités de la stéréotaxie dans les différents cancers urologiques. Chaque session était suivie d'un débat et d'un échange entre présentateurs et participants.

Stéréotaxie des cancers de la prostate

La première session du congrès intéressait la stéréotaxie de la prostate. Le professeur Gilles Crehange nous a tout d'abord exposé les principaux intérêts de la stéréotaxie par rapport à une radiothérapie conventionnelle : la réduction de la durée de traitement pour les patients, la diminution de l'occupation des machines, la réduction du délai avant la mise en place du traitement (avantage à modérer cependant du fait de la possibilité de mettre en place une hormonothérapie d'attente en cas de délai important) et enfin un potentiel avantage financier pour le système de santé. La radiothérapie stéréotaxique fait désormais l'objet de nombreuses publications dont les résultats convergent vers une non-infériorité par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Il reste néanmoins quelques questions en suspens, notamment celle de l'utilisation de l'hormonothérapie ou de la place de la radiothérapie stéréotaxique chez les patients jeunes ou dans les tumeurs à haut risque.

Le docteur Thomas Zilli nous a ensuite présenté les recommandations sur la délimitation des volumes cibles et des organes à risque. Il a rappelé les modalités du scanner de simulation : utilisation de coupes fines de 1 à 2 mm, de la cinquième vertèbre lombaire jusqu'aux petits trochanters, rectum vide avec lavement rectal systématique (et ce d'autant plus en cas de diamètre rectal supérieur à 4 cm) et vessie remplie. Le scanner de centrage devra être fusionné à une IRM en séquence T2 si possible. Les recommandations de l'ESTRO ACROP sont utilisées pour la délimitation de la prostate, à partir du scanner et de l'IRM. Pour obtenir le PTV il faudra rajouter une expansion isotropique de

5 mm sauf en arrière : 3 mm. Il pourrait être tentant de délimiter la lésion dominante, mais une telle technique n'est malheureusement que peu reproductible et n'est donc pas utilisée. Les vésicules séminales sont quant à elles incluses pour au moins 1,4 cm pour les risques intermédiaires et 2,2 cm pour les hauts risques. Enfin, concernant l'inclusion des aires ganglionnaires pelviennes dans les cancers de prostate à haut risque, leur irradiation à hauteur de 25 Gy en 5 fractions pourrait présenter un intérêt sur la survie sans progression.

Concernant les organes à risque, les recommandations sur la délimitation de la vessie et du rectum diffèrent (organes en entier selon le GETUG ; parois de 3 à 5 mm d'épaisseur selon l'essai PROFIT). Ensuite, la délimitation de sous-parties du rectum ou de la vessie ou la délimitation de l'urètre, des artères pudendales ou encore des testicules pourraient mériter davantage de considération étant donné certains résultats encourageant leur préservation. À la suite d'une question de l'assemblée sur l'utilisation de *spacers* rectaux, le docteur Zilli a précisé qu'ils pouvaient avoir leur utilité chez certains patients présentant une conformation anatomique particulière, mais que la toxicité limitante est essentiellement urinaire et qu'il n'était pas forcément utile de les proposer à tous les patients.

Le docteur Talar Derashodian (Canada) nous a ensuite présenté les principes radiobiologiques de la stéréotaxie en nous rappelant la définition du rapport alpha sur bêta, situé entre 1,5 et 3 pour le cancer de prostate, reflet de sa sensibilité à l'hypofractionnement. Concernant la dose à prescrire, les études d'escalade de dose tendent à montrer qu'une dose de 40 Gy en 5 fractions semble efficace et sécuritaire. Des doses supérieures sont possibles mais les données manquent pour en affirmer la supériorité. Le délai entre chaque séance ne fait actuellement pas l'objet de consensus mais l'étude PATRIOT a montré entre les patients traités sur 11 jours et ceux traités sur 29 jours une augmentation de la toxicité gastro-intestinale aiguë (grade 1 et 2) sans différence sur la toxicité gastro-intestinale tardive et sur la toxicité urinaire. En revanche, l'étude relevait une légère augmentation de la récurrence biochimique chez les patients au fractionnement plus court.

Enfin, pour nous présenter les modalités de l'IGRT dans le cadre de la stéréotaxie de prostate, le professeur Renaud de Crevoisier nous a exposé les différentes composantes des modifications conformationnelles de la prostate en cours de traitement. Ainsi, les déplacements de la prostate sont principalement antéro-postérieurs et cranio-spinaux, de l'ordre de 3 à 4 mm (mais peuvent être supra-centimétriques), majoritairement secondaires aux variations du volume rectal. La prostate est également sujette aux mouvements de rotation dans les 3 axes et aux variations de volume. Si l'on observe d'ordinaire une diminution du volume de la prostate sur 20 séances, il est plutôt constaté une augmentation de taille de la prostate en stéréotaxie. Pour contrôler ces modifications spatiales, il existe différentes modalités, qui dépendent des appareils de traitement. Le suivi de la prostate en temps réel (*tracking*), comme le fait le CyberKnife, permet de prendre en compte le mouvement intra-fraction. Ce *tracking* est rendu nécessaire en cas de séance longue (supérieure à 4 minutes) mais aussi par un gradient de dose important, un haut niveau de dose par séance et un nombre réduit de séances (diminuant la compensation des erreurs aléatoires sur l'ensemble du traitement). Le professeur Renaud de Crevoisier nous met cependant en garde sur le fait que le mouvement intra-fraction pourrait augmenter le risque de toxicité urinaire malgré l'utilisation du *tracking*. En revanche, l'IGRT avec un accélérateur classique se fait le plus souvent

sur fiduciaires ou sur images kv CBCT avec réalisation d'image avant et après recalage puis après traitement pour un contrôle à posteriori. Plus rarement, l'IGRT est réalisée avec un système de *tracking* en temps réel.

Bases biologiques de l'interaction entre radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie

La professeuse Fernanda Herrera (Suisse) nous a présenté les inhibiteurs immunitaires de *checkpoints* (PD1 et CTLA4), porteurs d'espoir dans le traitement des cancers mais qui n'ont, lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie, qu'une action limitée à une sous-population de malades et de pathologies. La recherche se porte actuellement de manière active sur le développement de stratégies pour mieux sélectionner les malades ou combiner les inhibiteurs de checkpoints avec d'autres thérapies afin d'augmenter leur efficacité. Par exemple, l'effet abscopal, effet tumoricide de la radiothérapie à distance du territoire irradié, est lié à une réponse immunitaire induite par la radiothérapie. Bien que de plus en plus rapporté dans la littérature, l'incidence de cet effet associé à un inhibiteur de *checkpoint* reste faible dans les essais cliniques. Le lien entre le fractionnement et la survenue de l'effet abscopal reste flou, raison pour laquelle l'irradiation à faible dose et l'hypofractionnement sont actuellement à l'étude.

Stéréotaxie dans le cancer du rein

Le docteur Ciprian Enachescu nous a présenté les principaux intérêts de la radiothérapie stéréotaxique dans la prise en charge du cancer du rein. Bien que considérée comme radorésistante, une bonne réponse à la radiothérapie forte dose est tout de même observée dans cette histologie. Un contrôle local à 1 an est obtenu dans plus de 70 % des cas pour ce qui est des métastases. Pour la tumeur primitive, la radiothérapie stéréotaxique pourrait être une alternative intéressante à la chirurgie, car non invasive et indolore, notamment pour les patients fragiles, insuffisants rénaux ou âgés. Attention cependant, la réponse radiologique est lente, d'où l'importance d'une surveillance par scanner injecté au temps tardif pour permettre une bonne évaluation de la vascularisation.

Le docteur Nicolas Zara nous a quant à lui exposé le fonctionnement des traitements ablatifs dans le cancer du rein : un courant alternatif à haute fréquence génère de la chaleur (à hauteur de 60 à 80°C) à l'origine de la mort cellulaire. L'efficacité est contrôlée par monitoring de l'impédance, reflet de la mort cellulaire. Le traitement est réalisé en une séance, en deux phases visant à obtenir une impédance complète à chaque fin de phase. La procédure est ambulatoire, sous sédation consciente ou sous anesthésie générale, sous guidage scanner plus ou moins échographique. L'indication de la thermoablation dans les cancers rénaux est le traitement des tumeurs rénales primaires de moins de 4 cm. Pour autant, elle peut être discutée dans d'autres situations (rein unique, néphrectomie préalable, etc.). Les complications rapportées sont la survenue d'une hématurie, d'une hypotension

ou hypertension transitoire, d'un hématome péri-rénal ou de lésions thermales d'un calice, du pyélon ou de l'uretère (rare : 1 %).

Le docteur Emmanuel Meyer nous a ensuite présenté l'intérêt de la stéréotaxie dans les progressions oligométastatiques des cancers du rein. À l'heure actuelle, les recommandations n'indiquent qu'avec un faible niveau de preuve la stéréotaxie pour les métastases cérébrales et osseuses. Pour autant, plusieurs études ont montré un taux de contrôle local supérieur à 90 % et une toxicité de grade 3 ou 4 faible (inférieure à 3 %) après traitement de métastases extra-crâniennes du cancer du rein. De plus, un intérêt particulier doit être porté sur l'association de la stéréotaxie avec l'immunothérapie, comme semblent le montrer les études Checkmate-25 et Checkmate-214 avec une tendance à l'amélioration de la survie sans progression par rapport à un traitement par évérolimus ou sunitib. Actuellement, l'étude randomisée GETUG-STORM-01 vise à déterminer la supériorité de la stéréotaxie associée au traitement standard face à un traitement standard seul.

Stéréotaxie dans les cancers oligométastatiques de la vessie

Les particularités du traitement des cancers oligométastatiques de la vessie ont été abordées par le docteur Jonathan Khalifa. Les résultats de la méta-analyse de Patel & Al nous apprennent notamment qu'une métastasectomie peut avoir un intérêt en termes de survie globale dans le traitement des cancers oligométastatiques de la vessie. Malheureusement, la plupart des séries rapportant une métastasectomie de cancers métastatiques de la vessie sont chirurgicales. Pour autant, la question du traitement à proposer pour un tel traitement local parmi la chirurgie, la stéréotaxie et la radiologie interventionnelle se pose. Cela dépendra des choix du patient bien sûr, mais aussi de son état clinique et des possibilités thérapeutiques en fonction de la localisation tumorale. Par ailleurs, la sélection des patients doit être rigoureuse. Pour la radiothérapie, la chimiosensibilité apparaît comme un critère « intuitif », car elle peut être marqueur de radiosensibilité. Cependant le nombre de séries sur la question est limitée et les régimes de chimiothérapie sont hétérogènes. Le nombre de métastases et leur localisations respectives sont également d'une grande importance. Par exemple, un patient oligométastatique avec une métastase hépatique apparaît comme un mauvais candidat, contrairement à un patient porteur d'une métastase pulmonaire.

Highlights sur les changements de pratique

Présentées par les docteurs Jihane Khalil et Saida Loughmari (Maroc), cet exposé était l'occasion de revenir sur l'ensemble des grandes études récentes ayant entraîné des changements de pratique : Dans le cancer de la prostate, faisant écho à la première session du congrès, c'est évidemment l'hypofractionnement qui est au cœur de l'actualité et est désormais intégré dans les principales recommandations internationales, et ce quel que soit le risque pour l'hypofractionnement modéré, et à l'exclusion des hauts risques pour les schémas ultra-hypofractionnés.

La question du choix de la stratégie entre radiothérapie adjuvante et de rattrapage après prostatectomie a été traitée dans les essais RADICALS, RAVES et GETUG-AFU 17. Il n'a pas été démontré pour le moment de différence sur la survie sans récurrence biochimique. Dans le cancer de prostate métastatique hormonosensible, le traitement de la prostate en cas de faible volume tumoral est désormais rentré dans les pratiques courantes. En revanche, l'irradiation des sites métastatiques des cancers oligométastatiques est moins consensuel avec néanmoins des résultats encourageant dans les essais ORIOLE, SABRE-COMET et STOMP.

Dans les cancers de la vessie, certaines publications rapportent une amélioration de la survie globale et du contrôle local lorsque la radiothérapie est associée à une chimiothérapie et à une résection endoscopique.

Dans les cancers du rein enfin, la question du traitement du primitif rénal par radiothérapie stéréotaxique et le traitement des oligométastases était parfaitement en accord avec les présentations précédentes de la session rein.

Stéréotaxie ganglionnaire dans les cancers de la prostate

Dans un premier exposé, le docteur Thomas Zilli a présenté les différentes modalités d'imagerie de médecine nucléaire pour l'étude des ganglions dans le cancer de la prostate. Il a notamment exposé les raisons pour lesquelles, dans le cadre d'une récurrence, il est judicieux d'attendre d'avoir un PSA supérieur à 0,5 ng/ml avant de proposer un examen TEP/TDM au PSMA. En effet, cette stratégie permet d'obtenir des taux de détection supérieurs à 74 % contre 46 % en dessous de 0,5 ng/ml. Sa performance est en revanche indépendante du stade de Gleason initial. En ce qui concerne le bilan initial du cancer de la prostate, le TEP PSMA permet la détection de nouvelle lésion chez 1 patient sur 3 et une modification du traitement chez 1 patient sur 4.

Le professeur Stéphane Supiot a ensuite fait l'exposé de la radiothérapie stéréotaxique face à une récurrence ganglionnaire oligométastatique, dont l'intérêt a été montré dans les études récentes ORIOLE et SABR-COMET. Cependant, il nous a mis en garde sur la dichotomie maladie oligométastatique et métastatique car le concept de maladie oligométastatique est par définition dépendante des examens réalisés : un même patient peut être classé différemment selon les examens utilisés pour le faire. Dans l'optique de traiter aussi la maladie micro-métastatique, une irradiation pan-ganglionnaire avec un *boost* sur les ganglions atteints et associée à une hormonothérapie courte a été réalisée dans l'étude OLIGOPELVIS, avec une survie sans progression à 2 ans de 78 %. L'essai OLIGOPELVIS 2 a, quant à lui, confirmé l'intérêt de la radiothérapie associée à une hormonothérapie intermittente face à une hormonothérapie intermittente seule. Enfin, sur la stratégie à adopter entre la radiothérapie extensive et un traitement focal stéréotaxique, une analyse rétrospective sans hormonothérapie sur une quarantaine de patients a montré une supériorité de la radiothérapie extensive en termes de survie sans récurrence biochimique. L'essai PEACE-5 (STORM TRIAL) étudie l'intérêt d'un traitement extensif ganglionnaire en plus du traitement focal des métastases ganglionnaires et additionnée à une hormonothérapie. Pour le

moment, les bénéfices cliniques de la radiothérapie de rattrapage ganglionnaire restent à prouver et il est indispensable de traiter les éventuels patients dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Enfin, le docteur Olivier De Hertogh nous a présenté les modalités de l'irradiation ganglionnaire dans le cadre d'une récurrence de cancer de prostate. La délimitation du pelvis a été l'objet d'un atelier de contourage du GFRU, mais la présentation a été l'occasion de rappeler que le volume du pelvis doit notamment contenir les vaisseaux iliaques proximaux (bien que les recommandations du RTOG s'arrêtent en L5-S1). Pour l'irradiation en condition stéréotaxique, il faut délimiter la cible ganglionnaire à partir du scanner et de la TEP, puis ajouter une marge de 3 à 5 mm pour obtenir le PTV. Concernant la dose, la radiothérapie stéréotaxique était à hauteur de 10 × 5 Gy, 5 × 7 à 9 Gy, 3 × 10 Gy ou 1 × 20 Gy selon les publications.

Stéréotaxie des métastases osseuses

Le professeur André-Guy Martin nous a rappelé que l'hormonothérapie restait l'approche standard du traitement des cancers de prostate métastatiques osseux. Pour autant, dans les cancers oligométastatiques, traiter la prostate d'emblée d'une part et les métastases d'autre part pourrait avoir un intérêt.

Les études déjà parues sur l'irradiation des métastases osseuses dans ces conditions sont limitées à des études de phase II avec des critères de jugement différents mais de nombreux essais sont en cours. De manière générale, les premiers résultats supportent une stratégie cytoréductrice pour les patients oligométastatiques.

Concernant la dose à délivrer aux métastases osseuses, le professeur Gert De Meerleer nous a indiqué qu'une dose équivalente biologique de 100 Gy était nécessaire pour obtenir un résultat satisfaisant en termes de survie locale sans récurrence.

Enfin, le docteur Mengue nous a rappelé les complications possibles d'un tel traitement.

L'effet « *pain flair* », ou augmentation des douleurs en cours de radiothérapie, est classique mais diminue avec le fractionnement et peut justifier de l'association d'une corticothérapie aux antalgiques habituels. Le risque de fracture vertébrale est par ailleurs augmenté, d'environ 40 % contre 3 % en radiothérapie classique.

La fracture vertébrale est alors le plus souvent asymptomatique (70 % des cas). La myélopathie est en revanche rare (0,4 %) mais grave car entraînant une paralysie irréversible.

Prise en charge de la récurrence locale prostatique post-radiothérapie

Tous les orateurs de cette session se sont accordés sur un point : 10 à 50 % des patients traités par radiothérapie récidivent localement et l'immense majorité d'entre eux (plus de 95 %) seront traités

par hormonothérapie. L'objet de cette session a donc été de présenter les alternatives à un traitement systémique dans une rechute locale.

Dans un premier exposé, le docteur Grégoire Assenmacher, nous a présenté la prostatectomie de sauvetage. Bien que souvent délaissée, il s'agit du traitement historique de référence, qui présente de bons résultats oncologiques (survie sans récurrence biologique médiane de 24 mois) et est acceptable en termes de toxicité (l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile étant les principales toxicités observées).

Le traitement de la récurrence peut être aussi envisagé par curiethérapie. Cette alternative thérapeutique a été présentée par le docteur Marjory Jolicoeur. Elle a insisté sur la sélection des patients pouvant bénéficier de cette technique, qui, selon les recommandations NCCN, doivent être stade T1-T2 N0-Nx au diagnostic, avec une espérance de vie supérieure à 10 ans, un PSA avant le traitement de rattrapage inférieur à 10 ng/ml, et un temps de doublement supérieur à 8 mois. Les patients doivent être non métastatiques et avoir une nouvelle série de biopsie prouvant la récurrence. À ces critères de sélection peuvent s'ajouter l'IPSS entre 8 et 15, un intervalle libre depuis le premier traitement de 1 à 3 ans, aucune toxicité du précédent traitement et un PS à 0 ou 1. Les techniques LDR et HDR sont possibles mais des études randomisées manquent pour prouver formellement la supériorité d'un des deux traitements.

Le docteur David Pasquier nous a fait l'exposé de la place de la stéréotaxie dans le traitement des récurrences locales. Là encore, une sélection des patients est primordiale et des essais prospectifs sont nécessaires pour valider formellement cette technique. Actuellement, le schéma le plus couramment utilisé est de 6 Gy en 6 séances un jour sur deux.

Dans une dernière présentation, le professeur Massimo Valerio a mis en avant le rationnel d'un traitement focal par rapport à un traitement radical dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate. Cette approche se base sur le principe de la lésion dominante : c'est la lésion « au plus fort Gleason » qui sera limitante dans la surveillance active d'un adénocarcinome de prostate à faible risque. Cette dernière approche permettrait de diminuer et de retarder le recours à une prostatectomie et donc une réduction globale de la toxicité génito-urinaire, à condition toujours de bien sélectionner les patients.

Conclusion

Ce congrès aura permis de faire un état des lieux complet de la radiothérapie stéréotaxique dans les cancers urologiques, mais aussi de présenter certaines alternatives comme la chirurgie ou la radiologie interventionnelle. Les sessions ont systématiquement été suivies de séances de questions permettant de mettre en perspective les résultats d'essais cliniques et la pratique courante.