

Radiothérapie de rattrapage précoce dans le cancer de la prostate : un futur traitement standard ?

Early salvage radiotherapy in prostate cancer : a future standard treatment?

Mouna Labidi¹, Christophe Hennequin^{1,2}, Laurent Quéro^{1,2}

¹ Service de cancérologie-radiothérapie, AP-HP, hôpital Saint Louis, Paris, France

² Université de Paris, Paris, France

Auteur correspondant :

Professeur Laurent Quéro

Service de Cancérologie-Radiothérapie

Hôpital Saint Louis

1, Avenue Claude Vellefaux

75010 Paris, France

Téléphone : 01 42 49 90 34

Fax : 01 42 49 40 81

E-Mail : laurent.quero@aphp.fr

Mots clés : prostate ; cancer ; radiothérapie ; rattrapage ; adjuvante

Key words: prostate; cancer; radiotherapy; salvage; adjuvant

Après de longues années d'attente, les résultats des trois essais randomisés comparant une radiothérapie adjuvante par rapport à une radiothérapie de rattrapage précoce après prostatectomie radicale pour cancer de la prostate viennent d'être publiés dans les revues *Lancet* et *Lancet Oncology*. En même temps, était publiée une méta-analyse de ces essais dans *Lancet Oncology*.

La prostatectomie radicale est l'une des options thérapeutiques des cancers de la prostate localisés. Après chirurgie, 17 % à 29 % des patients développent une récurrence de leur cancer, le plus souvent sous forme d'une élévation isolée du PSA [1-4]. Ce risque peut même atteindre 50 % chez les patients à haut risque de récurrence (tumeurs avec effraction capsulaire (pT3a) ou avec atteinte des vésicules séminales (pT3b) ou en résection R1 ou de score de Gleason 8–10 (groupes ISUP 4-5) [5].

Une vaste étude rétrospective multicentrique américaine, ayant analysé plus de 1500 patients traités entre 1987 et 2005, a montré qu'une radiothérapie de rattrapage précoce en cas d'élévation du PSA à 0,5 ng/mL ou moins, permettait un contrôle biologique de la maladie à 6 ans de 48 % contre 18 % en cas de PSA à 1,5 ng/mL, ce résultat étant statistiquement significatif ($p < 0,001$) [6]. De nombreuses études rétrospectives ont également montré une meilleure efficacité de la radiothérapie de rattrapage précoce notamment en cas de $PSA \leq 1$ ng/mL mais aucune étude prospective ne l'a confirmé.

Dans une analyse préliminaire des résultats de l'étude de phase 3 SPPORT ayant inclus 1 736 patients, il a été montré une amélioration significative de la survie sans progression à 5 ans d'un traitement combinant une radiothérapie de rattrapage précoce délivrant une dose de 64,8 à 70,2 Gy dans le lit de prostatectomie, en association avec une hormonothérapie brève de 4 à 6 mois par agoniste de la LHRH, par rapport à une radiothérapie seule (83 % contre 72 % ; $p = 0,0001$). En cas d'inclusion des aires ganglionnaires pelviennes à l'irradiation du lit de prostatectomie en association à la même hormonothérapie, la survie sans progression à 5 ans passait à 89 % ($p < 0,001$ et $p = 0,0063$) au prix d'une augmentation modérée des toxicités digestives et hématologiques de grade 2+ [7].

Chez les patients à haut risque de récurrence après chirurgie, il a été montré dans trois essais randomisés, qu'une radiothérapie adjuvante apportait un bénéfice en termes de contrôle local, de survie sans progression ou de survie sans métastase par rapport à une simple surveillance [5, 8-10].

Jusqu'à présent l'attitude thérapeutique vis-à-vis des patients à haut risque de récurrence après prostatectomie radicale n'était pas consensuelle. Ainsi l'association Française d'Urologie (AFU), l'European Association for Urology (EAU) et l'European Society for Therapeutic Radiation Oncology

(ESTRO) recommandent d'effectuer soit une radiothérapie adjuvante dans les 6 mois après récupération sphinctérienne urinaire, ou une radiothérapie de rattrapage précoce alors que l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) recommande une radiothérapie de rattrapage précoce.

L'essai océanien de phase 3 RAVES a inclus 333 patients en 6 ans ½ et a montré qu'une radiothérapie de rattrapage précoce administrée en cas de PSA $\geq 0,2$ ng/mL n'était pas inférieure à une radiothérapie adjuvante avec une survie sans progression biologique (PSA $\geq 0,4$ ng/mL) de 87 % [82–93] contre 86 % [81–92] respectivement (HR=1,12), et cela quels que soient les sous-groupes analysés. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0,15$) du fait du manque de puissance de l'étude à la suite de son arrêt prématuré en raison d'un nombre insuffisant d'événements [11]. L'irradiation consistait à délivrer une dose de 64 Gy à raison de 5 fractions de 2 Gy au niveau de la loge de prostatectomie sans hormonothérapie. Le taux de complication génito-urinaire de grade 2+ était significativement inférieur chez les patients du groupe radiothérapie de rattrapage précoce (90/167 [54 %]) que chez les patients du groupe radiothérapie adjuvante (116/166 [70 %]) ($p=0,0022$).

L'étude française GETUG 17 a inclus 424 patients en 8 ans et n'a montré de supériorité significative de la radiothérapie adjuvante à la radiothérapie de rattrapage précoce en cas de PSA $\geq 0,2$ ng/mL, en termes de survie sans événement à 5 ans qui était de 92 % [86–95] chez les patients du groupe radiothérapie adjuvante contre 90 % [85–94] dans le groupe radiothérapie de rattrapage précoce (HR=0,81, $p=0,42$) [12]. Dans cet essai, le traitement par radiothérapie consistait en une irradiation de la loge de prostatectomie à la dose de 66 Gy, accompagnée ou non d'une irradiation des aires ganglionnaires pelviennes à la dose de 46 Gy (5x2 Gy/semaine), en association avec une hormonothérapie brève de 6 mois par Triptoreline à la dose de 11,25 mg tous les 3 mois. Comme l'essai RAVES, l'essai GETUG 17 a dû être interrompu précocement faute d'un nombre suffisant d'événements. Les toxicités génito-urinaire et érectile tardives de grade 2+ étaient significativement moindres dans le groupe de patients traités par radiothérapie de rattrapage précoce par rapport au groupe de radiothérapie adjuvante : 14/212 (7 %) contre 58/212 (27 %) ($p<0,0001$) et 17/212 (8 %) contre 60/212 (28 %) ($p<0,0001$) respectivement.

L'essai international RADICALS-RT a inclus 1396 patients en 9 ans et n'a pas montré de supériorité de la radiothérapie adjuvante par rapport à la radiothérapie de rattrapage précoce en cas de PSA $\geq 0,1$ ng/mL avec une survie sans récurrence biologique à 5 ans qui n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes de traitement : 85 % dans le groupe radiothérapie adjuvante contre 88 %

dans le groupe radiothérapie de rattrapage précoce ($p=0,56$) [13]. À noter que les résultats n'étaient pas suffisamment matures concernant le critère de jugement principal qui était la survie sans progression métastatique, avec 91 % des patients traités par radiothérapie de rattrapage précoce (groupe contrôle) en vie sans récurrence métastatique. Dans cet essai, la radiothérapie consistait à délivrer une dose de 52,5 Gy en 20 fractions (30 % des patients) ou 66 Gy en 33 fractions (70 % des patients) dans la loge de prostatectomie avec ou sans les aires ganglionnaires (4 % des patients) avec ou sans association avec une hormonothérapie par agoniste de la LH-RH ou par bicalutamide à la dose de 150 mg/j pour une durée de 6 mois à 2 ans (25 % des patients). Il est important de signaler que dans cet essai, 68 % des patients n'ont pas reçu de radiothérapie de rattrapage faute de récurrence biologique post-opératoire. Le traitement par radiothérapie de rattrapage était significativement mieux toléré que la radiothérapie adjuvante avec 2 à 3 fois moins de toxicités urinaire et digestive aiguës et tardives. Ces toxicités étaient essentiellement de faible grade (1 ou 2). La survenue de toxicités sévères de grade 3+ n'était pas très fréquente (1 à 5 %). La présence à 1 an d'une incontinence urinaire était significativement supérieure dans le groupe traité par radiothérapie adjuvante à celle du groupe traité par radiothérapie de rattrapage précoce : score moyen d'incontinence à 4,8 contre 4,0 ($p=0,0023$) respectivement ; de même que le taux de sténose urétrale sévère (grade 3+ à 2 ans) : 6 % contre 4 % ($p=0,02$) respectivement.

La méta-analyse de ces trois essais ARTISTIC sur données individuelles regroupant un total de 2153 patients inclus sur 9 ans n'a pas montré de bénéfice de la radiothérapie adjuvante par rapport à la radiothérapie de rattrapage précoce, avec une survie sans événement à 5 ans de 89 % contre 88 % (HR 0,95 ; CI_{95%} 0,75–1,21 ; $p=0,70$) [14]. Le point important dans cette méta-analyse, outre l'absence de bénéfice en termes de survie sans événement, était que 39 % des patients randomisés dans le bras radiothérapie de rattrapage n'ont pas eu recours à une radiothérapie de rattrapage précoce faute de récurrence biologique, épargnant ainsi à ces patients les effets secondaires potentiels d'une irradiation complémentaire. Une des faiblesses de ces études est la faible représentativité des patients ayant des tumeurs à très haut risque de récurrence comme les tumeurs pT3b (20 % des patients), pT4 (1 % des patients) ou de score de Gleason 8–10 (12 % des patients).

À la suite des résultats de ces essais randomisés et de cette méta-analyse, il est recommandé à l'heure actuelle, et tant que des données de suivi à plus long terme ne viennent infirmer ces résultats préliminaires, de proposer aux patients ayant un cancer de la prostate localisé ou localement avancé avec des facteurs de risque de récurrence, traités par prostatectomie radicale avec un PSA post-opératoire < 0,1 ng/mL, une radiothérapie de rattrapage précoce plutôt qu'une radiothérapie adjuvante.

Références

1. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000; 164: 101-5.
2. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005; 66(5 Suppl): 83-94.
3. Chun FK, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T *et al.* Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2006; 24: 273-80.
4. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 555-65.
5. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM *et al.* Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018-27.
6. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA *et al.* Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2035-41.
7. Pollack A, Karrison T, Balogh Jr A, Low D, Bruner D, Wefel J *et al.* Short-term androgen deprivation therapy without or with pelvic lymph node treatment added to prostate bed only salvage radiotherapy: The NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102(5): Abstract #1605.
8. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D *et al.* Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956-62.
9. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A *et al.* Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014; 66: 243-50.
10. Shaikh M, Harkenrider M, Wu M. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see strategy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33(7 suppl): 19.
11. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A *et al.* Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1331-40.
12. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magne N, Benyoucef A, Supiot S *et al.* Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1341-52.
13. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C *et al.* Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1413-21.
14. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P *et al.* Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet* 2020; 396: 1422-31.