

Intérêt de la radiothérapie dans le cancer de la prostate

Dr. M.Z. Soufi

Radiothérapie oncologie

Centre Sidi Abdellah Cancérologie (privé)

Introduction

- Cancer de la prostate : 362 nouveaux cas à Alger en 2015, 517 en 2018 et 657 en 2019.
- 1^e Incidence des cancers masculins à Alger
- 170 cas traités à notre niveau en 2021
- Incidence en augmentation

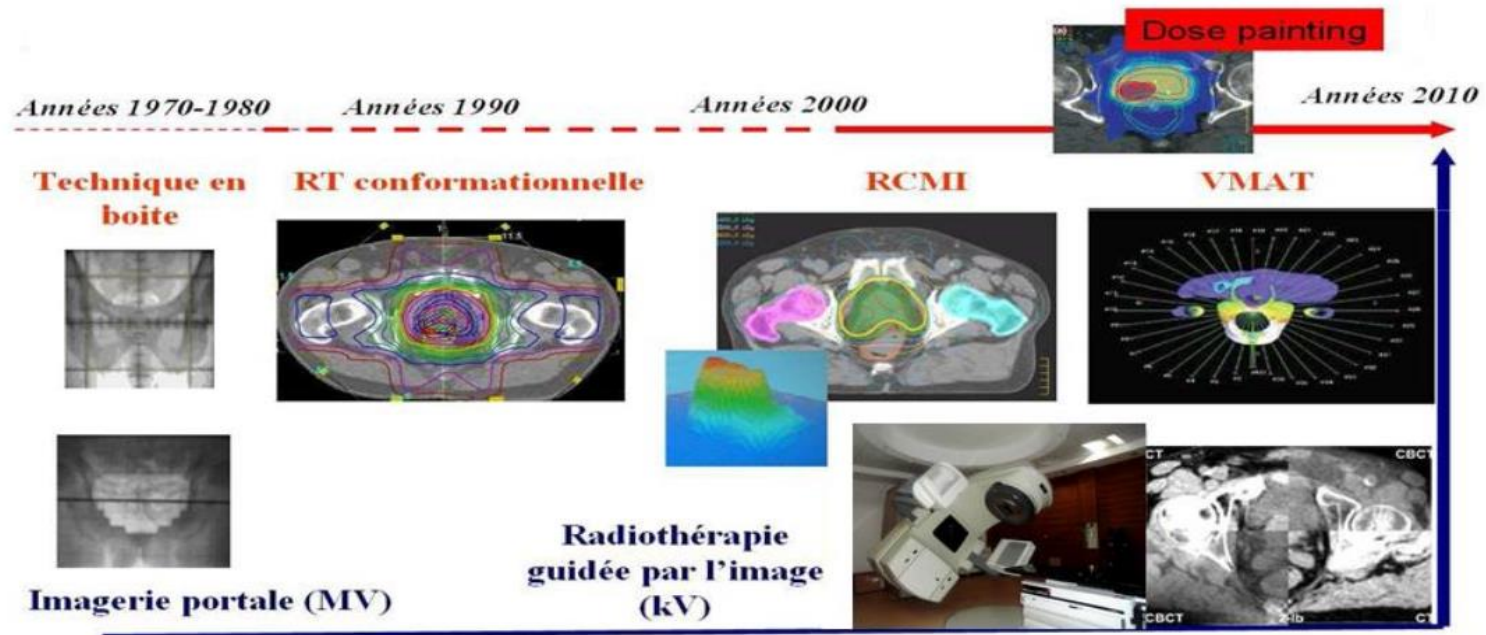
Curiethérapie

- La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent d'Iode 125. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par Iridium 192 en monothérapie est une technique en cours d'évaluation qui ne peut être proposée en routine.
- Option pour le faible risque
- Contrôle biochimique à 10 ans = 90%
- Un seul facteur divergeant peut être accepté :
 - soit un PSA < 15 ng/mL,
 - soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extraprostatique.
- Les contre-indications relatives à la technique sont : un volume prostatique > 50–60 mL, l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants.

Radiothérapie externe

Traitement local du cancer dont le but est de détruire les cellules cancéreuses à travers la peau au moyen de rayons produits par un appareil de radiothérapie, un accélérateur de particules.

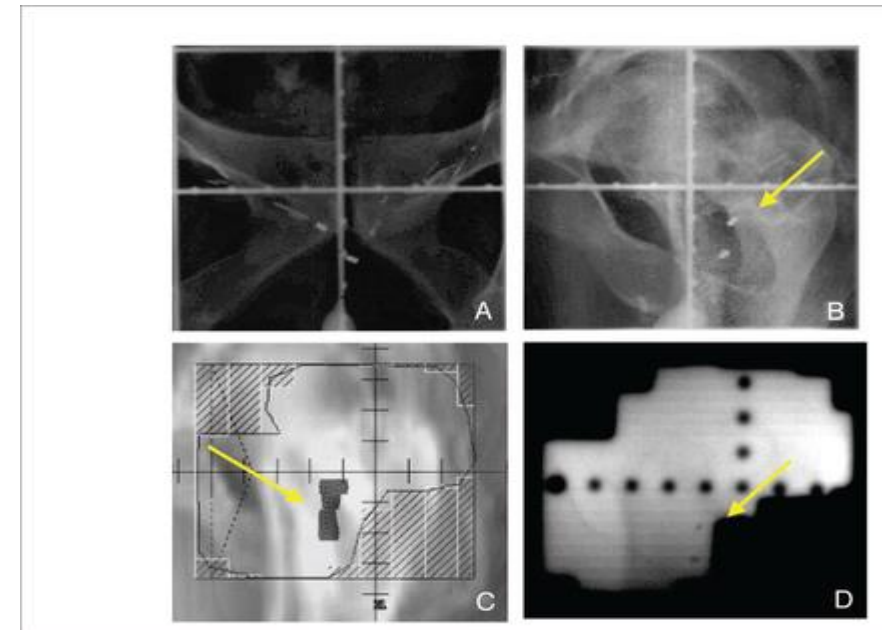
Les rayons sont dirigés en faisceau sur la tumeur et parfois, sur certains ganglions voisins de l'organe atteint.



Evolution des techniques de radiothérapie

Interet des nouvelles techniques

- Le cancer de la prostate est une des pathologies qui profite le plus des nouvelles techniques de radiothérapie qui permet
 - Une escalade de dose > 74 Gy qui apporte de meilleurs résultats en matière de survie (+7%) et de contrôle biologique (+17%)
 - Une réduction de la toxicité
 - Une réduction de la durée du traitement
- **Radiothérapie Conformationnelle 3D (RC3D) < IMRT "modulation d'intensité" < IG-IMRT "guidage par l'image 2D ou 3D"**



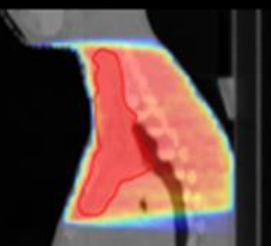
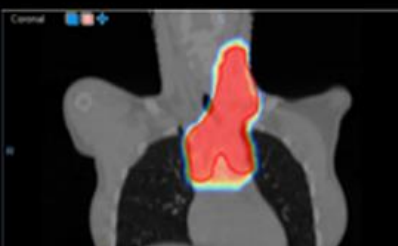
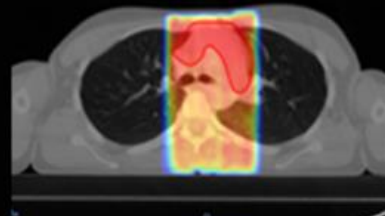
Randomized trials evaluating external beam radiation therapy dose escalation for localized prostate cancer

Study	Patients	Dose (Gy)	Median follow-up (months)	bDFS	Grade 2+ GI toxicity
MD Anderson	301	78 vs. 70	104	78% vs. 59%*	26% vs. 13%*
PROG 95-09	393	79.2 vs. 70.2	107	83% vs. 68%*	24% vs. 13%
MRC RT01	843	74 vs. 64	120	55% vs. 43%*	33% vs. 24%*
GETUG 06	306	80 vs. 70	61	72% vs. 61%*	20% vs. 14%
Dutch CKVO96-10	669	78 vs. 68	70	54% vs. 47%*	35% vs. 25%*

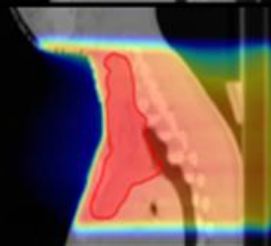
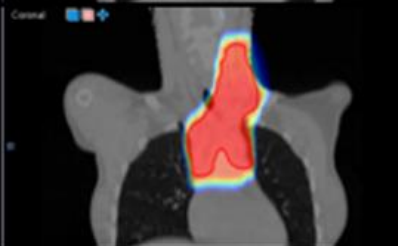
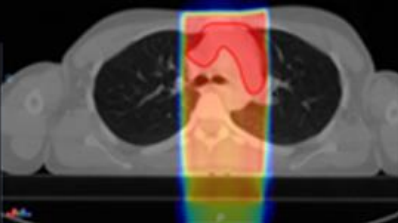
*, P<0.05. bDFS, biochemical disease-free survival; GI, gastrointestinal.



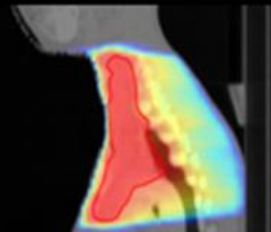
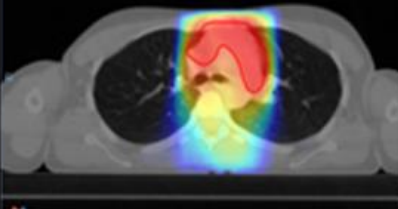
3D-CRT



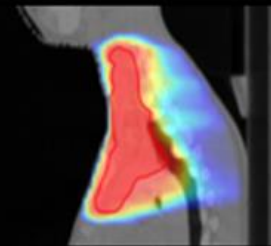
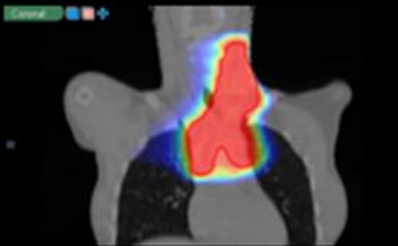
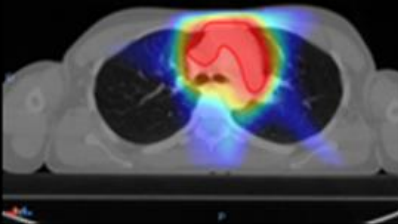
TD



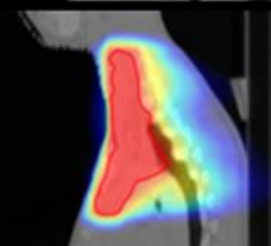
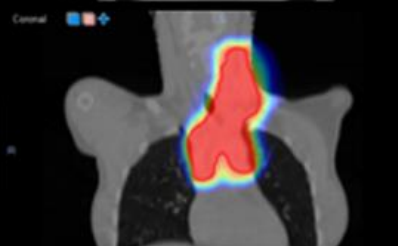
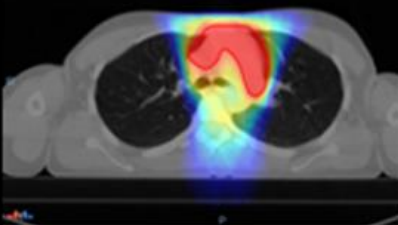
B-VMAT



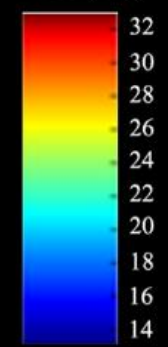
VMAT



HT



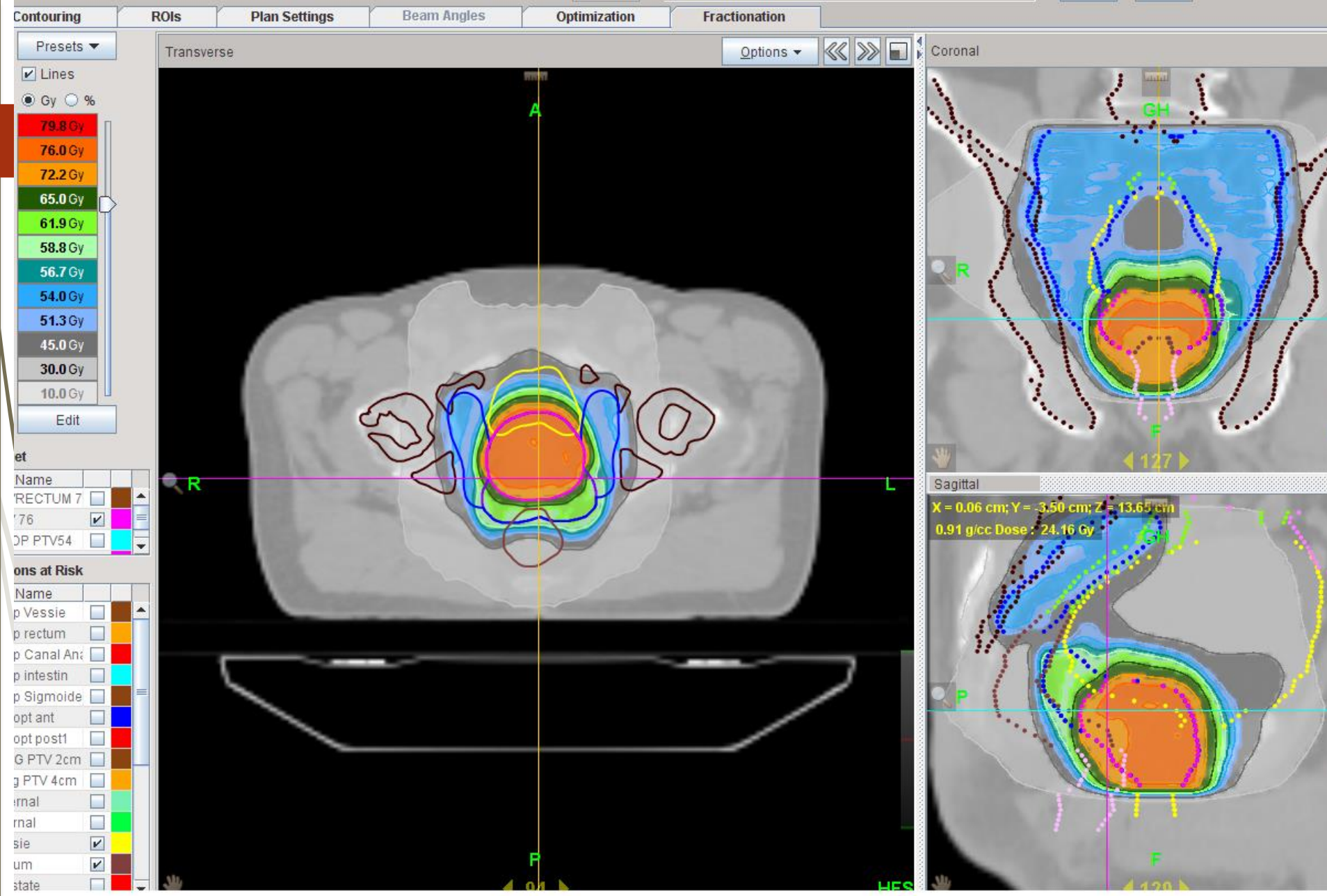
Dose (Gy)



32
30
28
26
24
22
20
18
16
14

Radiothérapie exclusive

- La RT doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle si possible en modulation d'intensité (RCMI) ou « intensity modulated radiation therapy » (IMRT).
- La RT guidée par l'image est nécessaire en cas d'augmentation de dose au-dessus de 74Gy.
- La RCMI permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la RT conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité
- Le volume initial comprend la prostate dans son ensemble. Il est habituel d'y inclure également les vésicules séminales pour les groupes intermédiaires et à haut risque.
- L'irradiation des aires ganglionnaires a montré des résultats discordants avec un bénéfice non démontré dans les deux essais de phase III évaluant spécifiquement leur intérêt (GETUG P01 ; RTOG 94-13) (niveau de preuve 2).
- La RCMI permet d'irradier de plus grands volumes pelviens avec une toxicité digestive moindre.



Radiothérapie adjuvante/rattrapage

- La dose habituelle est de 66Gy en 33 fractions, 01 fraction / jour, 5 jours / semaine
- Le volume irradié inclus habituellement la loge de PT.
- L'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon les caractéristiques tumorales initiales et l'étendue du curage ganglionnaire réalisé.
- Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives, mais leur incidence reste limitée si la dose totale prescrite est de 66Gy et si l'irradiation n'est débutée que lorsque la continence est stabilisée (après 3 mois).
- Cinq à 10 % de complications de grade 3 sont rapportés.
- L'extension du volume d'irradiation majore probablement le risque d'effets secondaires tardifs notamment digestifs.
- La RCMI améliore les résultats dosimétriques et cliniques digestifs et urinaires.

Radiothérapie palliative

- La RT externe a une place de choix en situation palliative en particulier en présence de métastases osseuses symptomatiques.
- L'irradiation mono-fractionnée doit être privilégiée en l'absence de fracture visible ou de compression neurologique avérée.



Indications de la radiothérapie



RECOMMENDATION MARS 2022

**EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG
GUIDELINES ON PROSTATE CANCER**

(Limited text update March 2022)

uroweb.org/guidelines/

Indication : Faible risque

- PSA < 10ng/ml and GS<7 (isup 1) and cT1-2a
- En plus des autres armes thérapeutiques, la radiothérapie exclusive avec radiothérapie externe technique IMRT + IGRT (guidage par l'imagerie) est recommandée
 - En étalement classique : 37 à 40 séances pour 74-80 gy
 - En hypo fractionnée : 20-28 séances pour 60-70 gy
- La curiethérapie à bas débit de dose est aussi recommandée pour le faible risque avec une bonne fonction urinaire

Indication : Risque intermédiaire

- PSA 10 à 20 ng/ml ou GS=7 (isup 2/3), cT2b
- En plus des autres armes thérapeutiques, la radiothérapie en association avec l'hormonothérapie courte (4-6 mois) avec radiothérapie externe technique IMRT + IGRT (guidage par l'imagerie) est recommandée
 - En étalement classique : 37 à 40 séances pour 74-80 gy
 - En hypo fractionnée : 20 à 28 séances pour 60 à 70 gy
- La curiethérapie à bas débit de dose est aussi recommandée pour le risque intermédiaire favorable avec une bonne fonction urinaire
- Consensus faible : complément par curiethérapie à la radiothérapie externe + hormonothérapie courte, radiothérapie seule si refus de l'hormonothérapie par le patient

Indication : Haut risque

- GS > 7(isup 4/5), PSA > 20, cT2c
- En plus des autres armes thérapeutiques, la radiothérapie en association avec l'hormonothérapie longue (2 à 3 ans) avec radiothérapie externe technique IMRT + IGRT (guidage par l'imagerie) est recommandée
- Consensus faible : complément par curiethérapie à la radiothérapie externe avec hormonothérapie longue

Indication : Localement évolué

- cT3 ou cT4 ou cN+
- En plus des autres armes thérapeutiques, la radiothérapie en association avec l'hormonothérapie longue (2 à 3 ans) avec radiothérapie externe technique IMRT + IGRT (guidage par l'imagerie) (possibilité de donner un complément de dose à l'adénopathies en fonction du siège) est recommandée.
- Consensus faible : complément par curiethérapie à la radiothérapie externe + hormonothérapie longue

Indication : Post prostatectomie

- Ne pas prescrire de l'hormonothérapie pour pN0
- Radiothérapie adjuvante si 2 des 3 facteurs de haut risque sont présents (Grade ISUP 4-5, pT3, marge positive)
- Consensus faible : si pN1 discuter :
 - Hormonothérapie adjuvante
 - Radiothérapie externe + hormonothérapie
 - Surveillance après curage ganglionnaire étendu, moins de 02 adénopathies et PSA < 0,1 ng/ml

Indication : Après traitement curatif

- Récidive biologique après prostatectomie :
 - Radiothérapie de rattrapage si 02 augmentations consécutive du PSA même si imagerie TEP scan négative
- Récidive biologique (nadir + 2 ng/ml) après radiothérapie externe (dans un centre de référence) :
 - Prostatectomie radicale
 - Curiethérapie
 - Cryo-ablation

Intérêt de l'hypo-fractionnement

- Tendence majeure de la radiothérapie
- Moins de déplacement : 2 fois moins, 20 séances au lieu de 38 ou 39 donc 4 semaines au lieu de 8,
 - Surtout pour les patients qui habitent à de grandes distances du centre de radiothérapie, âgés ou multi-tarés
- La phase aiguë des effets secondaires est plus courte
- Libère des places pour d'autres patients

Summary

Background Prostate cancer might have high radiation-fraction sensitivity, implying a therapeutic advantage of hypofractionated treatment. We present a pre-planned preliminary safety analysis of side-effects in stages 1 and 2 of a randomised trial comparing standard and hypofractionated radiotherapy.

Methods We did a multicentre, randomised study and recruited men with localised prostate cancer between Oct 18, 2002, and Aug 12, 2006, at 11 UK centres. Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive conventional or hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy, and all were given with 3–6 months of neoadjuvant androgen suppression. Computer-generated random permuted blocks were used, with risk of seminal vesicle involvement and radiotherapy-treatment centre as stratification factors. The conventional schedule was 37 fractions of 2 Gy to a total of 74 Gy. The two hypofractionated schedules involved 3 Gy treatments given in either 20 fractions to a total of 60 Gy, or 19 fractions to a total of 57 Gy. The primary endpoint was proportion of patients with grade 2 or worse toxicity at 2 years on the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) scale. The primary analysis included all patients who had received at least one fraction of radiotherapy and completed a 2 year assessment. Treatment allocation was not masked and clinicians were not blinded. Stage 3 of this trial completed the planned recruitment in June, 2011. This study is registered, number ISRCTN97182923.

Findings 153 men recruited to stages 1 and 2 were randomly assigned to receive conventional treatment of 74 Gy, 153 to receive 60 Gy, and 151 to receive 57 Gy. With 50·5 months median follow-up (IQR 43·5–61·3), six (4·3%; 95% CI 1·6–9·2) of 138 men in the 74 Gy group had bowel toxicity of grade 2 or worse on the RTOG scale at 2 years, as did five (3·6%; 1·2–8·3) of 137 men in the 60 Gy group, and two (1·4%; 0·2–5·0) of 143 men in the 57 Gy group. For bladder toxicities, three (2·2%; 0·5–6·2) of 138 men, three (2·2%; 0·5–6·3) of 137, and none (0·0%; 97·5% CI 0·0–2·6) of 143 had scores of grade 2 or worse on the RTOG scale at 2 years.

Interpretation Hypofractionated high-dose radiotherapy seems equally well tolerated as conventionally fractionated treatment at 2 years.

Étude CHHIP

Étude PROFIT

- ➔ Compare 78 Gy en 39 fractions et 60 Gy en 20 fractions.
- ➔ Environ 600 patients dans chaque bras, pour le risque intermédiaire.

Objectif de l'étude

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer si une radiothérapie classique de huit semaines était aussi efficace qu'une radiothérapie hypofractionnée de quatre semaines, sans majorer la toxicité, chez des patients atteints de cancer de prostate de risque intermédiaire.

Matériel et méthode

Des patients atteints de cancer de prostate de risque intermédiaire ont été randomisés entre une radiothérapie classique de 78 Gy en 39 fractions et 8 semaines et une radiothérapie hypofractionnée de 60 Gy en 20 fractions et quatre semaines, avec guidage par l'image quotidien obligatoire. Chaque plan de radiothérapie a été revu en temps réel de façon centralisée (respect contraintes de dose et volume comprenant prostate et ou non base des vésicules séminales). Le critère principal était la rechute biochimique ou clinique définie par : une rechute biochimique (nadir + 2 ng/mL), le début d'une hormonothérapie, une rechute locale ou à distance ou décès. L'hypothèse de non-infériorité était que le taux de rechute biochimique ou clinique à 5 ans après radiothérapie hypofractionnée n'était pas supérieur de 7,5 % à celui après radiothérapie classique (risque relatif maximal 1,32 ; bêta = 85 %, alpha = 5 % unilatéral).

Résultats

Un total de 1206 patients d'âge moyen de 71 ans [48–88 ans], suivis en médiane 6 ans, ont été inclus au Canada, en Australie et en France (radiothérapie hypofractionnée : 608 patients ; radiothérapie classique : 598 patients). À ce jour, 164 patients ont été atteints d'une rechute biochimique ou clinique après radiothérapie hypofractionnée contre 173 après radiothérapie classique (à 5 ans, 21 % de rechutes biochimiques ou cliniques dans les deux bras ; *hazard ratio* : 0,96 [intervalle de confiance à 90 % : 0,80–1,15]). Soixante-quinze patients sont décédés dans chaque groupe. La toxicité aiguë génito-urinaire et gastro-intestinale de grade 3 ou plus selon la classification du Radiation Therapy Oncology group (RTOG) était comparable. Cependant, la toxicité tardive favorisait le bras radiothérapie hypofractionnée (3,5 % contre 5,4 % ; différence = -1,9 % ; intervalle de confiance à 95 %, -4,3 à 0,43 %).

Conclusion

L'efficacité de la radiothérapie hypofractionnée des cancers de prostate de risque intermédiaire n'est pas inférieure à la celle de la radiothérapie classique, sans majoration de la toxicité aiguë ni tardive.

Recommandations NCCN 2022 (Réseau américain de cancérologie)

Regimen	Preferred Dose/Fractionation	NCCN Risk Group (✓ indicates an appropriate regimen option if radiation therapy is given)					
		Very Low and Low	Favorable Intermediate	Unfavorable Intermediate	High and Very High	Regional N1	Low Volume M1 ^a
EBRT							
Moderate Hypofractionation (Preferred)	3 Gy x 20 fx	✓	✓	✓	✓	✓	
	2.7 Gy x 26 fx 2.5 Gy x 28 fx 2.75 Gy x 20 fx						✓
Conventional Fractionation	1.8–2 Gy x 37–45 fx	✓	✓	✓	✓	✓	
Ultra-Hypofractionation	7.25–8 Gy x 5 fx 6.1 Gy x 7 fx	✓	✓	✓	✓		
	6 Gy x 6 fx						✓
Brachytherapy Monotherapy							
LDR Iodine 125 Palladium 103 Cesium 131	145 Gy 125 Gy 115 Gy	✓	✓				
HDR Iridium-192	13.5 Gy x 2 implants 9.5 Gy BID x 2 implants	✓	✓				
EBRT and Brachytherapy (combined with 45–50.4 Gy x 25–28 fx or 37.5 Gy x 15 fx)							
LDR Iodine 125 Palladium 103 Cesium 131	110–115 Gy 90–100 Gy 85 Gy			✓	✓		
HDR Iridium-192	15 Gy x 1 fx 10.75 Gy x 2 fx			✓	✓		

CLASSIQUE =>

Future =>



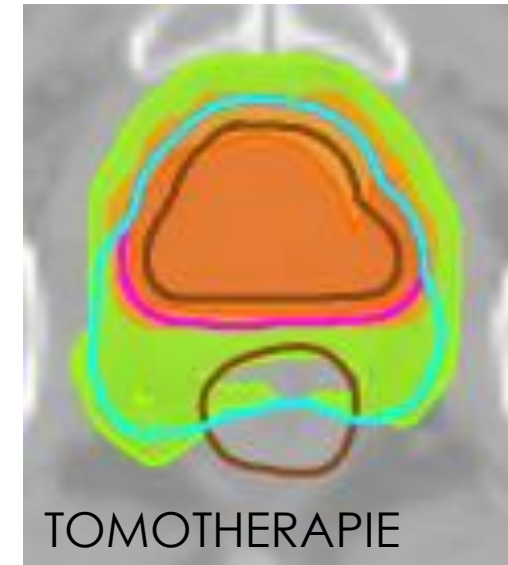
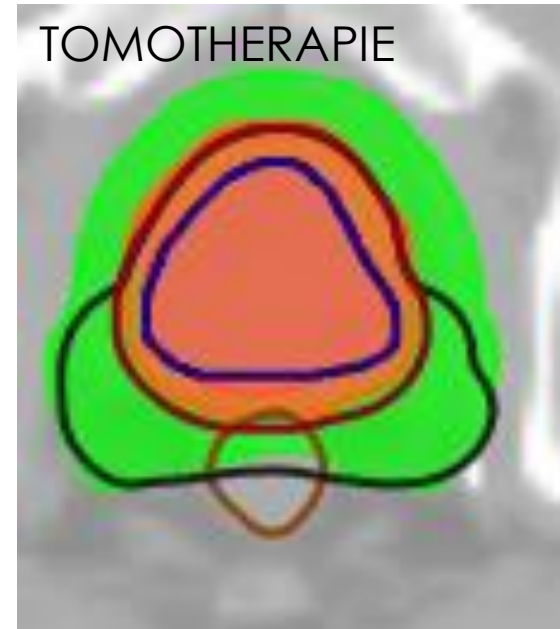
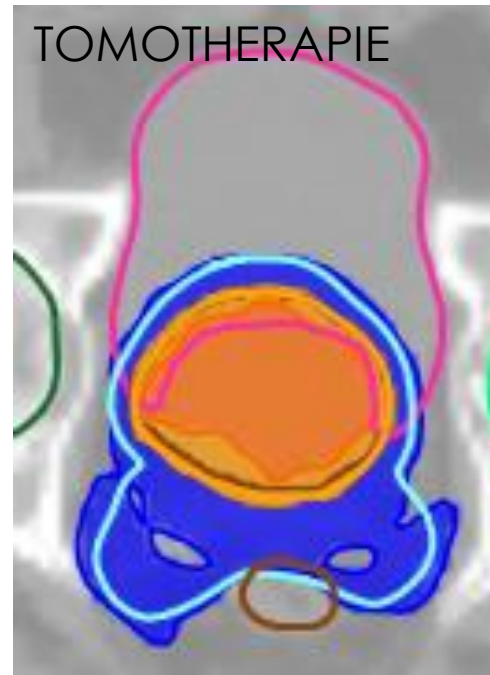
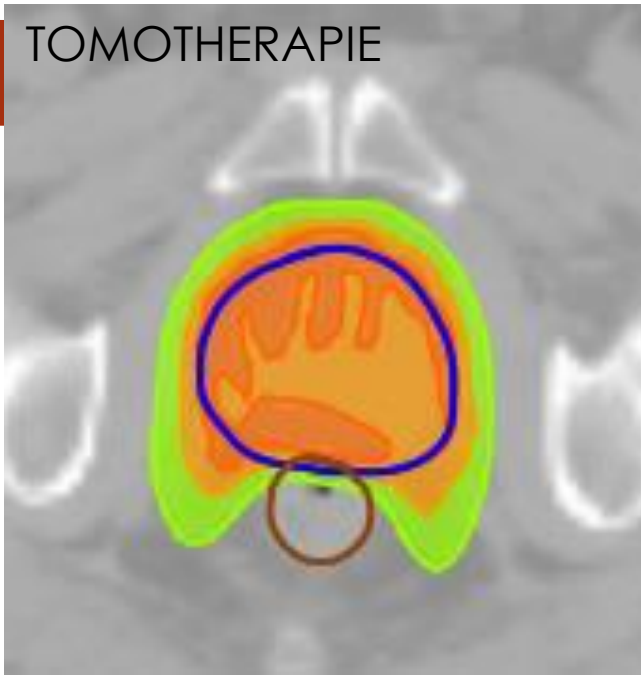
L'étude

- Étude rétrospective : DVH et Toxicité
- 95 patients parmi ceux orientés chez nous pour radiothérapie prostatique (prostate en place).
- T1b – T3a N0M0
- Pas d'irradiation ganglionnaire.

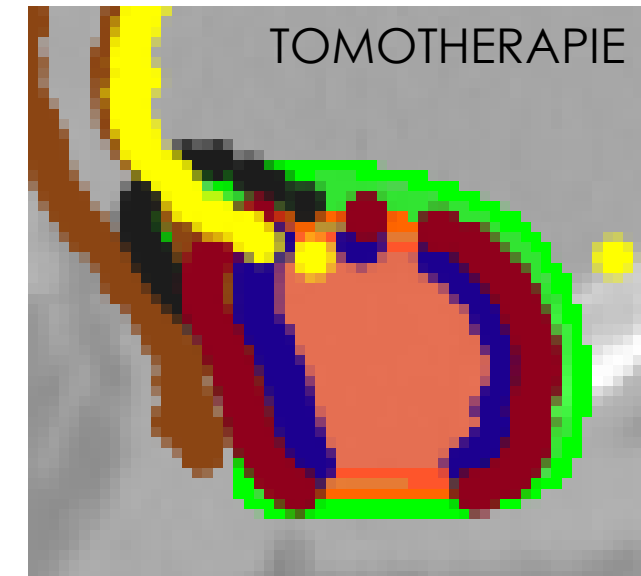
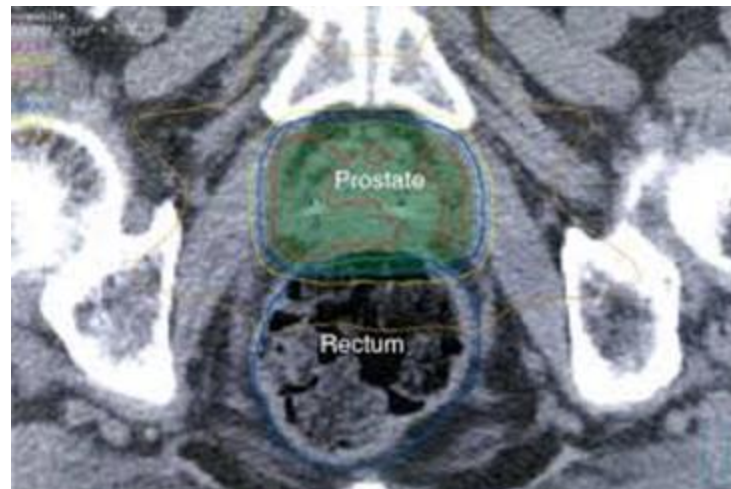
Groupes (Selon l'étude CHHIP)

- Groupe 1 : Faible risque d'atteinte des vésicules séminales
 - T1b T1c T2a T2b AVEC « $PSA + ((Gleason-6) \times 10) < 15$ »
- Groupe 2 : Risque modéré à élevé d'atteinte des vésicules séminales
 - T1b T1c T2a T2b AVEC « $PSA + ((Gleason-6) \times 10) > 15$ »
 - Ou T2c ou T3a

Exemples de dosimétrie tomothérapie.



Autres techniques : 3D



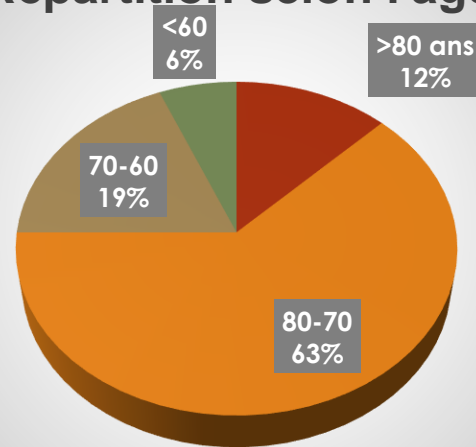
Résultats clinique

	Age (ans)	PSA pré-thérapeutique (ng/ml)	Suivi (mois)
Médiane	71	9,37	39,70
Moyenne	71,68	10,03	37,11
Min	50	2,57	5,58
Max	86	19,28	47

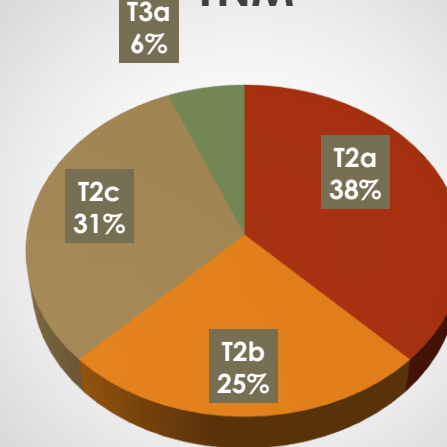
Plus de temps est nécessaire afin de retrouver d'éventuels récurrences biologiques vu la lente évolution du cancer de la prostate.



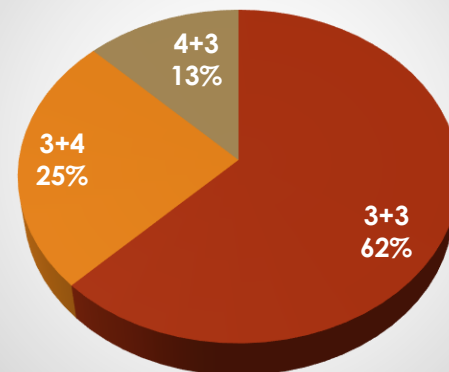
Répartition selon l'âge



TNM

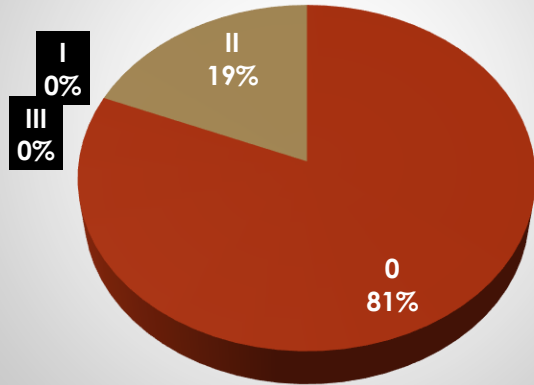


Score de gleason

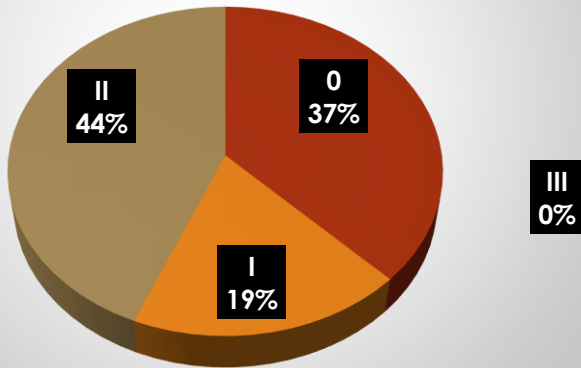


Résultats clinique

Complications gastro intestinales aiguës CSAC



Complications génito-urinaires urinaires aiguës CSAC



Résultats clinique (notre centre / étude CHHIP)

Complications chronique :
02 patients = Génito-urinaire grade II

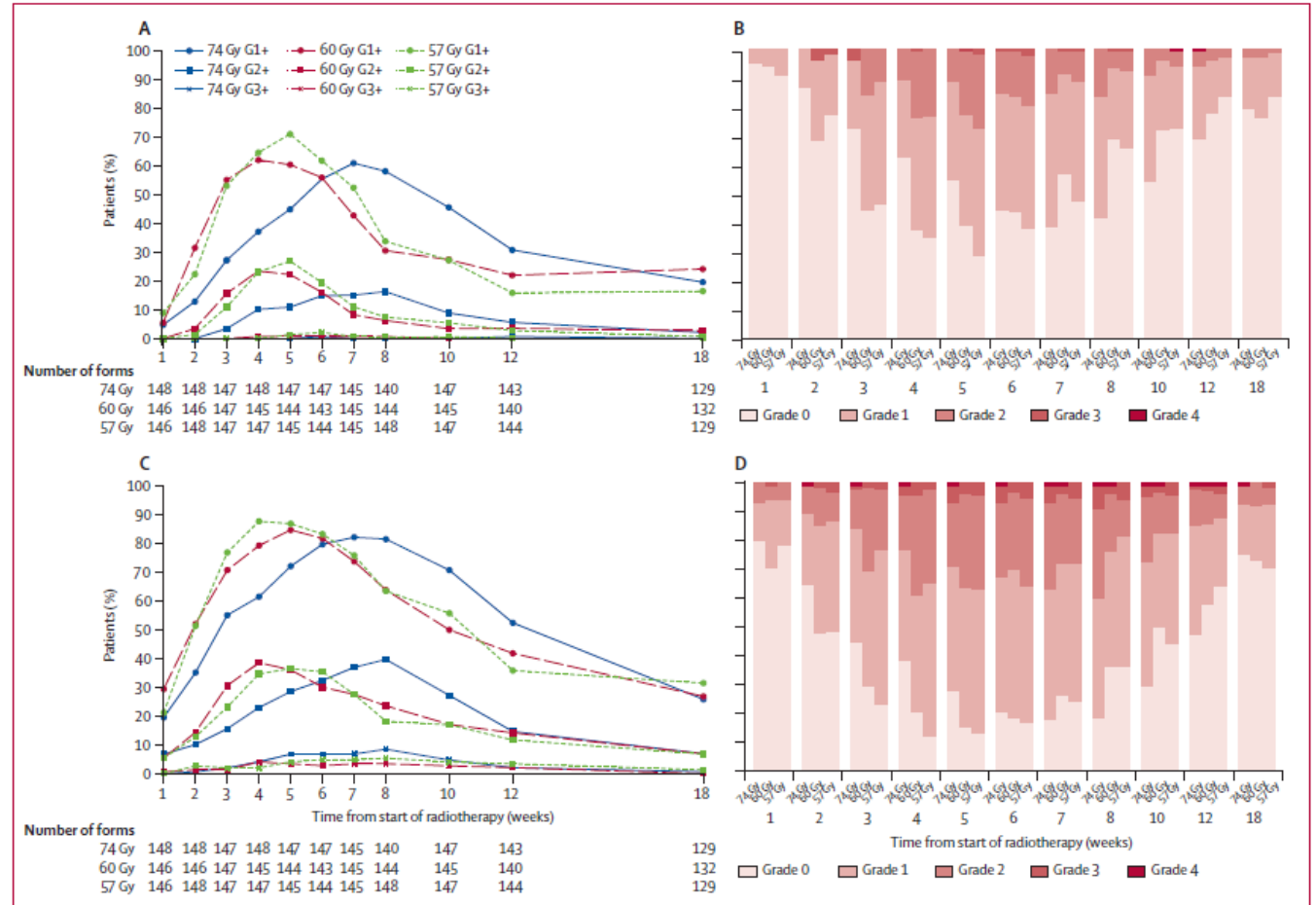


Figure 2: Acute RTOG toxicity by timepoint and treatment group
Prevalence of bowel toxicity (A) and distribution of grades (B). Prevalence of bladder toxicity (C) and distribution of grades (D). RTOG=Radiation Therapy Oncology Group scale. G1+=score of grade 1 or worse. G2+=score of grade 2 or worse. G3+=score of grade 3 or worse.

Conclusion

- Intérêt de la prise en charge multi disciplinaire.
- La longue survie nous pousse à viser la réduction des effets secondaires en utilisant les nouvelle techniques de radiothérapie



Merci pour votre attention.