

Introduction

- Le traitement du cancer de la prostate repose sur la chirurgie, la radiothérapie et l'hormonothérapie.
- **La radiothérapie joue un rôle primordial dans la prise en charge thérapeutique des cancers de la prostate, quel qu'en soit le stade.**
- Le pronostic de cette maladie a été amélioré par l'avènement de la radiothérapie conformationnelle 3D, de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) et de L'irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par Arc Thérapie (VMAT)
- Ces techniques utilisées dans les cancers de la prostate localisés, sont des traitements curatifs qui possèdent le potentiel de réduire considérablement la dose délivrée aux organes sains, et de diminuer ainsi les effets aigus et tardifs de l'irradiation ,assurant une meilleure qualité de vie, tout en respectant une dose thérapeutique suffisante aux volumes cibles.

Les étapes de la radiothérapie



Patient



Acquisition des données anatomiques



Délimitation des VC
Fusion d'image



Accélérateur



Verification et adoption du plan de trt



Détermination de la distribution de dose /TPS

Techniques de radiothérapie

Différentes techniques :

- RTE Conformationnelle = RTE conventionnelle.
- Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI=IMRT).
- L'irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par Arc Thérapie (VMAT).
- Curiethérapie interstitielle.

Techniques de radiothérapie

La RCMI peut être réalisée par



Des accélérateurs linéaires qui ont intégré l'option de la RCMI.

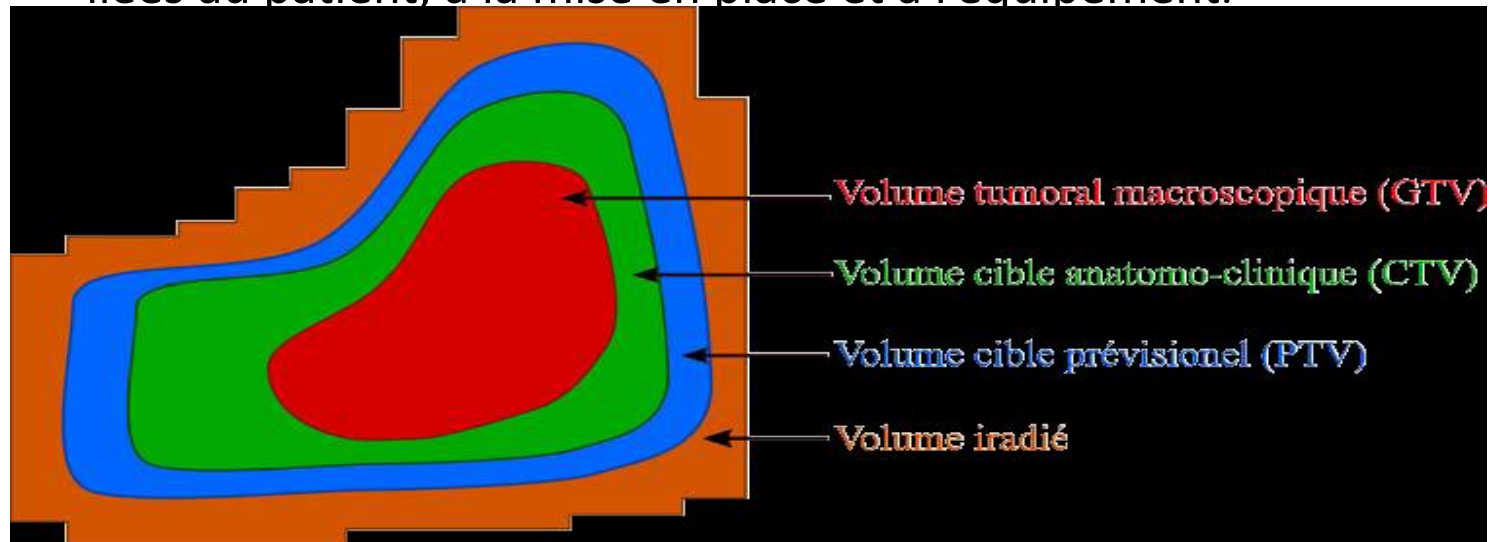


D'autres appareils tels que la tomothérapie hélicoïdale qui est un appareil dédié à la RCMI.

Techniques de radiothérapie

Volume cible = c'est le volume à irradier

- ❑ **GTV** : l'ensemble de la tumeur et ses extensions macroscopiques décelables cliniquement et radiologiquement.
- ❑ **CTV** : GTV + éventuelles extensions microscopiques de la tumeur.
- ❑ **PTV** : CTV+marge de sécurité qui tient compte de toutes les incertitudes liées au patient, à la mise en place et à l'équipement.

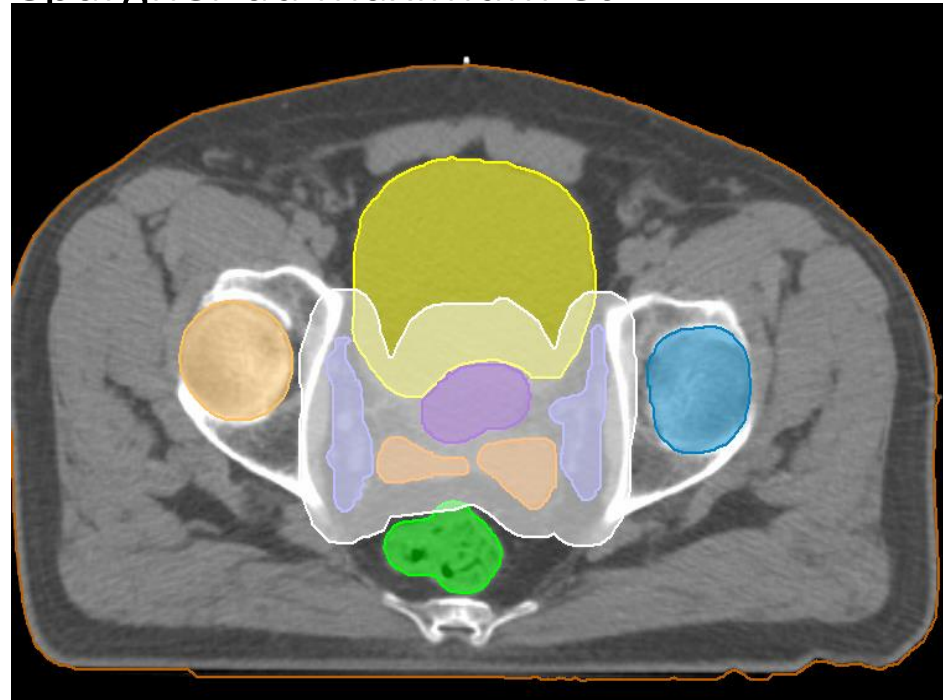


Techniques de radiothérapie

☐ Volumes critiques (organes à risque):

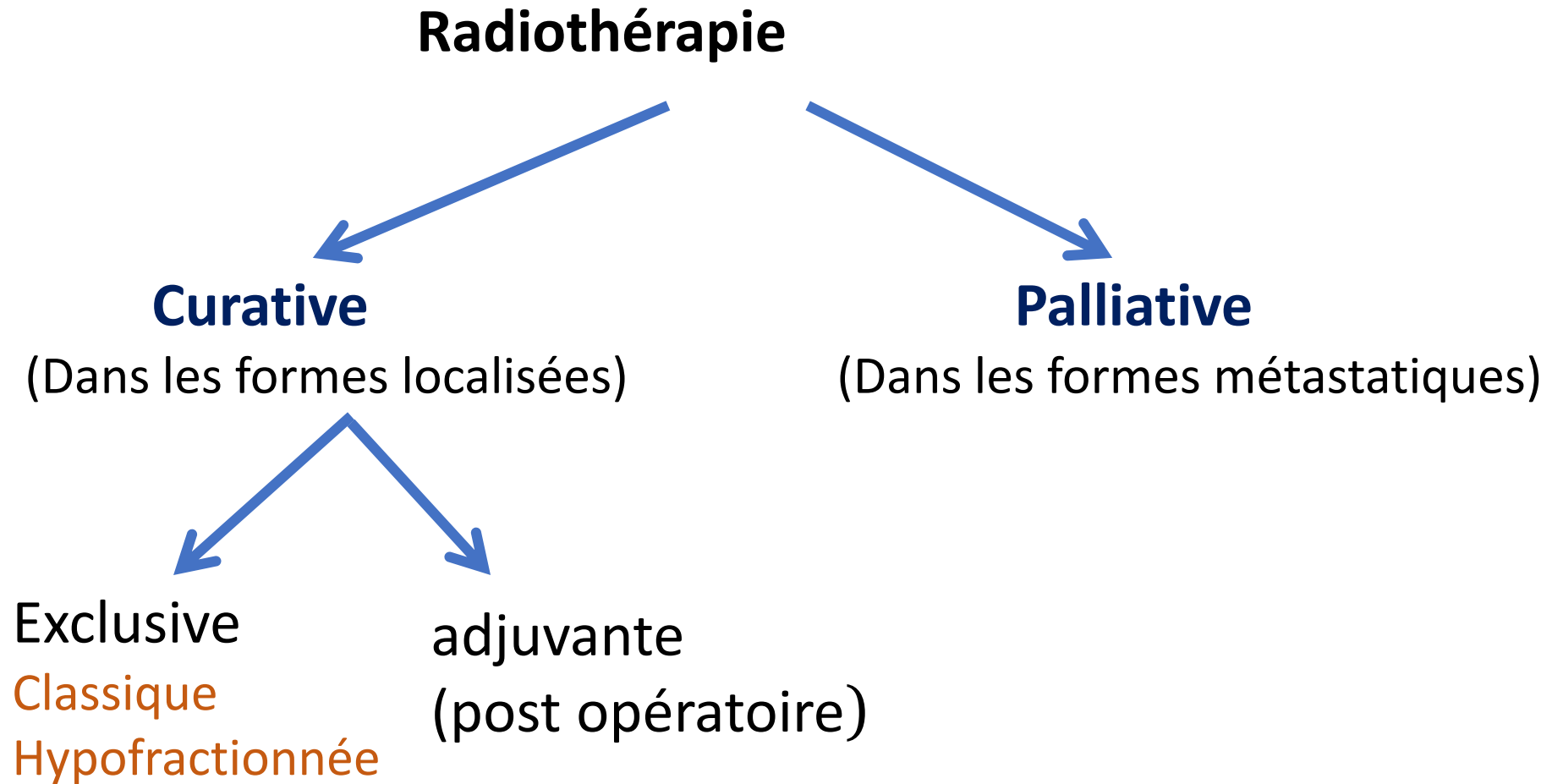
Ce sont des tissus sains particulièrement radiosensibles inclus dans le champ d'irradiation qu'il faut épargner au maximum et limiter la dose à ce niveau.

- ✓ Vessie.
- ✓ Têtes fémorales.
- ✓ Rectum...



INDICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE

Indications



Indications

- Les indications de la radiothérapie sont basées sur la classification de D'Amico.

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	< ou = T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	Et < ou = 6	Ou 7	Ou > ou = 8
PSA T sérique	Et < 10	Ou > 10 et < 20	Ou > 20

Indications

❖ Options thérapeutiques (cancer de la prostate localisé)

Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial

J Athene Lane, Jenny L Donovan*, Michael Davis, Eleanor Walsh, Daniel Dedman, Liz Down, Emma L Turner, Malcolm D Mason, Chris Metcalfe, Tim J Peters, Richard M Martin, David E Neal*, Freddie C Hamdy*, for the ProtecT study group†*

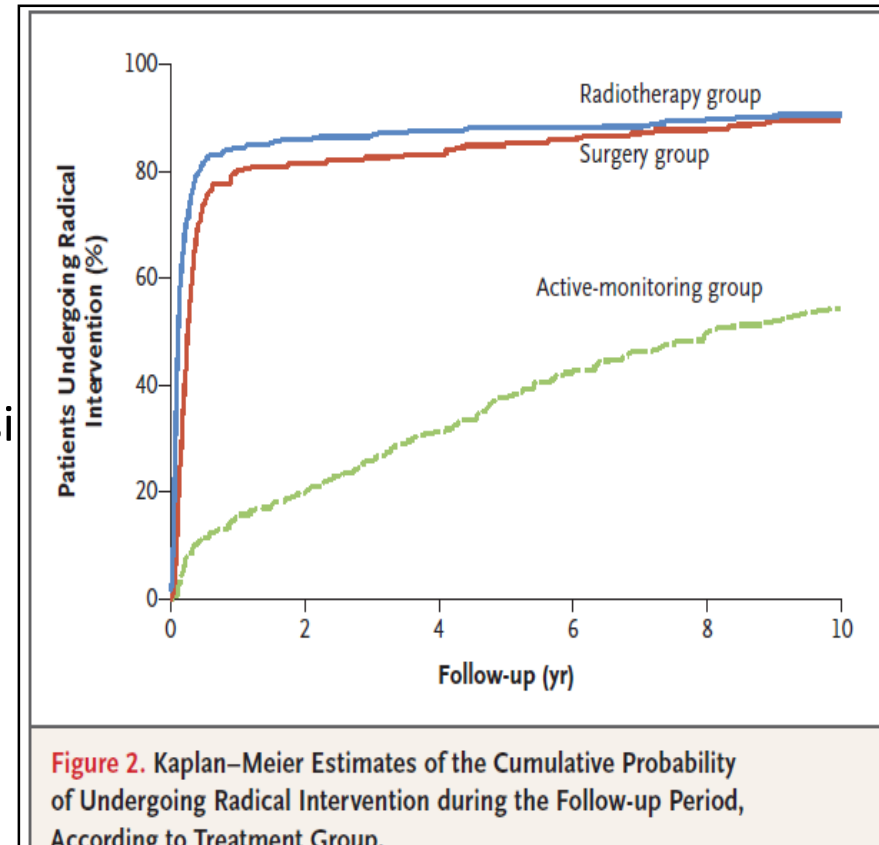


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



Etude PROTECT

- **1643 patients**
 - Etude randomisée « cancer prostate localisé »
 - Prostatectomie
 - RTE
 - Surveillance Active avec RTE ou PR si progression
- ⇒ Pas de différence de Survie Globale à 10 ans...
- ⇒ Plus de métastases et de progression clinique dans bras SA



Indications

❖ Options thérapeutiques pour les tumeurs à faible risque:

- T1-T2a et PSA T < ou = à 10ng/ml et score de Gleason < ou = à 6.
- Le patient doit être informé de toutes les options de prise en charge adaptées à sa situation avec leurs bénéfices et effets indésirables respectifs

1-Traitements standards validés:

- Prostatectomie totale
- Ou curiethérapie exclusive
- Ou radiothérapie externe prostatique à la dose de 74 Gy ou plus
- Surveillance active selon les critères tumoraux

2-Traitements optionnels ou en cours d'évaluation:

- Ultrasons de haute fréquence(HIFU)
- Cryothérapie

Indications

❖ Options thérapeutiques pour les tumeurs à risque intermédiaire:

- **Stade clinique T1-T2b ou PSA T entre 10-20 ng/ml ou score de Gleason (SG) à 7.**
- **C'est un groupe hétérogène: -groupe favorable (s'apparente au grpe faible risque)
-groupe défavorable(s'apparente au grpe haut risque)**

1-Traitements standards validés:

- Prosta
- Ou ra
- à la d

L'essai PROTECT confirme l'équivalence en matière de survie spécifique entre chirurgie et irradiation à 10 ans

2-Traitement optionnel:

- Curiethérapie associée à une radiothérapie externe conformationnelle.
- Curiethérapie exclusive à bas débit de dose (groupe intermédiaire de bon pronostic)

3-Traitements optionnels ou en cours d'évaluation:

- Ultrasons de haute fréquence(HIFU)
- Cryothérapie.

Indications



❖ Options thérapeutiques pour les tumeurs à risque intermédiaire:

- **Pour le groupe favorable** (faible risque-risque intermédiaire) avec SG à 7 et PSA < 10 ou SG à 6 et PSA 10-20, **la curiethérapie seule à bas débit de dose peut être utilisée en monothérapie chez des patients éligibles.**
- Deux radioéléments artificiels peuvent être utilisés pour la curiethérapie à bas débit de dose (LDR), l'iode-125 et le palladium-103.
- Il n'y a pas de recommandation pour ou contre l'utilisation de curiethérapie LDR au césium 131 ou de curiethérapie à haut débit de dose en monothérapie.

Indications

❖ Options thérapeutiques pour les tumeurs à haut risque:

- **Stade clinique T2c-T3-T4 ou PSA T > 20 ng/ml ou score de Gleason > ou = à 8.**

-Traitements standards validés:

-Radiothérapie externe conformationnelle avec une hormonothérapie

longue(2 ou 3ans). **L'hormono-radiothérapie est supérieure à la RT exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans « étude EORTC : 40 vs 58 % (p = 0,0004) »**

-Prostatectomie totale avec curage ganglionnaire (chez des patients sélectionnés)

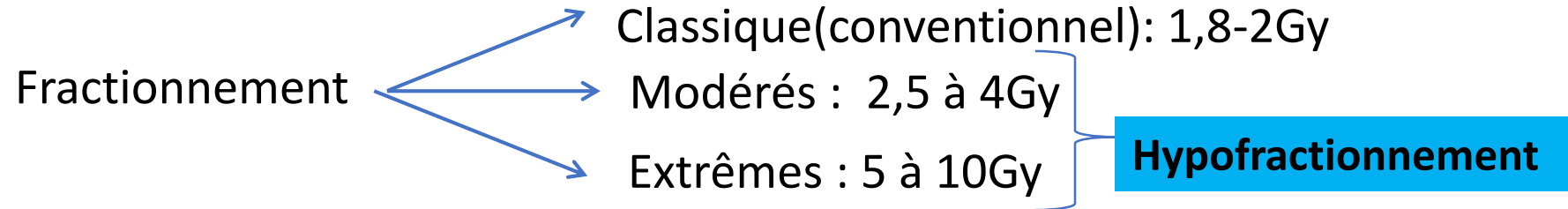
Fossa et al.eur urol.2016

Petrelli et al Clin Genitourin cancer 2014

ESMO 2020

RECORAD 2022

Hypofractionnement?



-L'**Hypofractionnement (HF)** consiste à délivrer des doses par fraction **plus élevées que 2Gy** et permet de **diminuer le nombre de séances**.

-Il pourrait y avoir un avantage biologique car le ratio alpha/beta faible serait en faveur de l'utilisation de fortes doses par fraction (grande sensibilité à la dose par fraction)

Hypofractionnement modéré

Radiothérapie: conventionnelle VS hypofractionnée

Table 1. Accumulating Evidence From Randomized Trials on Hypofractionated Therapy for Prostate Cancer

Trial, Predominant Risk Group	Conventional Dose, Gy	Hypofractionated Dose	Median Follow-up	Cancer Control Conclusions	Toxicity Comparison
PROFIT ³ (N = 1,206), intermediate risk	78	60 Gy given in 3-Gy fractions	6 years	Moderate hypofractionation noninferior to standard	Overall, no significant differences except that GI toxicity more acute for moderate hypofractionation but more later for standard fractionation
Regina Elena National Cancer Institute ⁴ (N = 168), mostly high risk	80	62 Gy given in 3.1-Gy fractions	9 years	Moderate hypofractionation not superior to standard	Overall, toxicity similar, but greater macroscopic hematuria for moderate hypofractionation
RTOG 0415 ⁵ (N = 1,115), low to intermediate risk	73.8	70 Gy given in 2.5-Gy fractions	5.8 years	Moderate hypofractionation noninferior to standard	More grade 2 GU and GI late toxicity for moderate hypofractionation
CHHiP ¹ (N = 3,216), intermediate risk	74	60 Gy given in 3-Gy fractions and 57 Gy given in 3-Gy fractions	62 months	Moderate hypofractionation given in 3 Gy × 20 fractions is noninferior to standard	Overall, no significant differences in toxicity, although patterns of toxicity different, with more acute toxicity for the hypofractionated group and more later toxicity for the standard fractionated group
HYPRO ^{6,7} (N = 820), high risk	78	64.6 Gy given in 3.4-Gy fractions in 3 fractions/week	60 months	Moderate hypofractionation not superior to standard	Noninferiority of moderate hypofractionation could not be excluded, and late grade 3 or worse toxicity significantly higher for moderate hypofractionation (P = .021)
FCCC, ⁸ (N = 303), mostly high risk	76	70.2 Gy given in 2.7-Gy fractions	68.4 months	Moderate hypofractionation not superior to standard	No differences in late toxicity, although for patients with preexisting urinary symptoms, greater incidence of late grade 2 or higher GU toxicity
MD Anderson ⁹ Cancer Center (N = 203), intermediate risk	75.6	72 Gy given in 2.4-Gy fractions	6 years	Moderate hypofractionation not superior to standard	Nonsignificant increase in late GI toxicity for moderate hypofractionation; toxicity associated with rectal irradiation dose distribution

Abbreviations: CHHiP, Conventional Versus Hypofractionated High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer; FCCC, Fox Chase Cancer Center; GU, genitourinary; HYPRO, Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer; PROFIT, Prostate Fractionated Irradiation Trial; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

Hypofractionnement modéré

Conclusion des 4 essais (PROFIT, RTOG, CHHIP, HYPRO)

- A 5ans: -Efficacité équivalente entre les 2 bras de traitement.
-Pas d'augmentation de la toxicité tardive GI ou GU dans la plupart des essais.
- Augmentation majeure de la toxicité dans l'essai HYPRO pour une dose de 3.4 Gy par fraction, 3 fois par semaine.
- Association à l'HT possible.
- Technique IMRT indispensable.
- La radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT) nécessaire.
- Pour certains un suivi plus long sera nécessaire pour évaluer la toxicité tardive avant l'adoption de la radiothérapie HF.
- Pour certaines institutions, elle est considérée comme un traitement standard. (60 Gy à raison de 3 Gy par fraction en 4 semaines)

Curiethérapie

Pourquoi la curiethérapie?

- Même avec les techniques les plus modernes de modulation d'intensité il est difficile d'augmenter la dose délivrée à la prostate par RT externe.
- Une des méthodes qui apparait particulièrement efficace pour accroitre la dose à la prostate est de réaliser un complément de dose (**boost**) par curiethérapie, LDR ou HDR

La curiethérapie pour les Hauts Risque?

High Risk Prostate Cancer: Is EBRT enough?

Phase III clinical trials of EBRT vs. EBRT plus brachytherapy

Authors	Year	N	Median followup	Risk groups	Outcomes		
					EBRT	Combo	Significance
Sathya <i>et al.</i> (83)	2005	104	8.2 years	Low: 0% Intermediate: 40% High: 60%	5 yr bRFS: 39%	71%	SS
Hoskin <i>et al.</i> (40)	2012	218	7.1 years	Low: 5% Intermediate: 42% High: 53%	7-yr bRFS 48%	66%	SS
ASCENDE-RT (59)	2015	398	6.5 years	Low: 0% Intermediate: 31% High: 69%	9-yr bRFS 58%	78%	SS

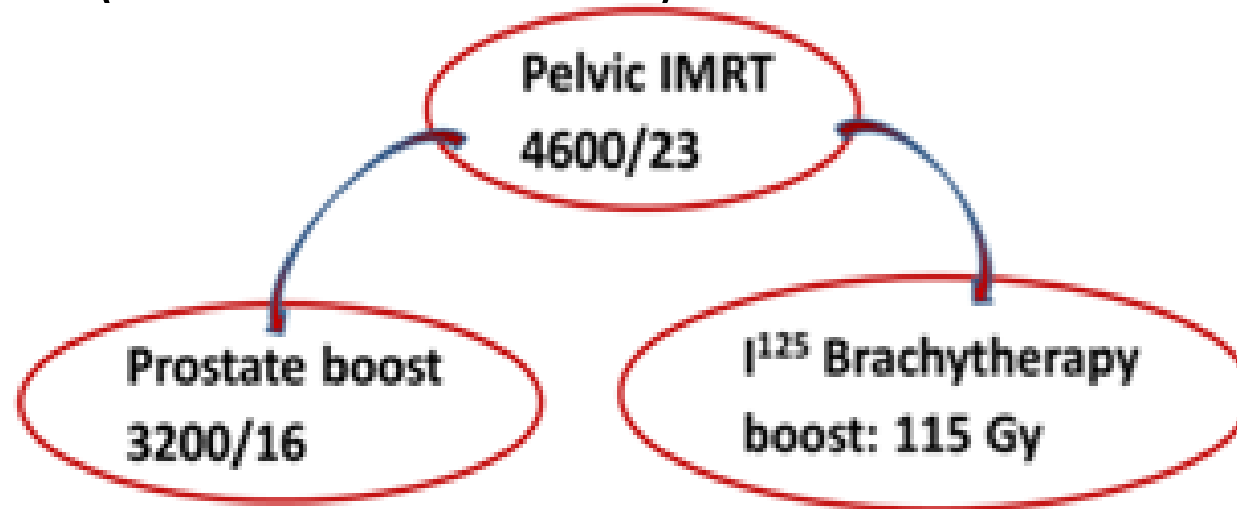
EBRT = external beam radiation therapy; bRFS = biochemical recurrence-free survival; SS = statistically significant.

Spratt et al, The ABS Tasc Group Report Brachytherapie 2016

La curiethérapie pour les Hauts Risques

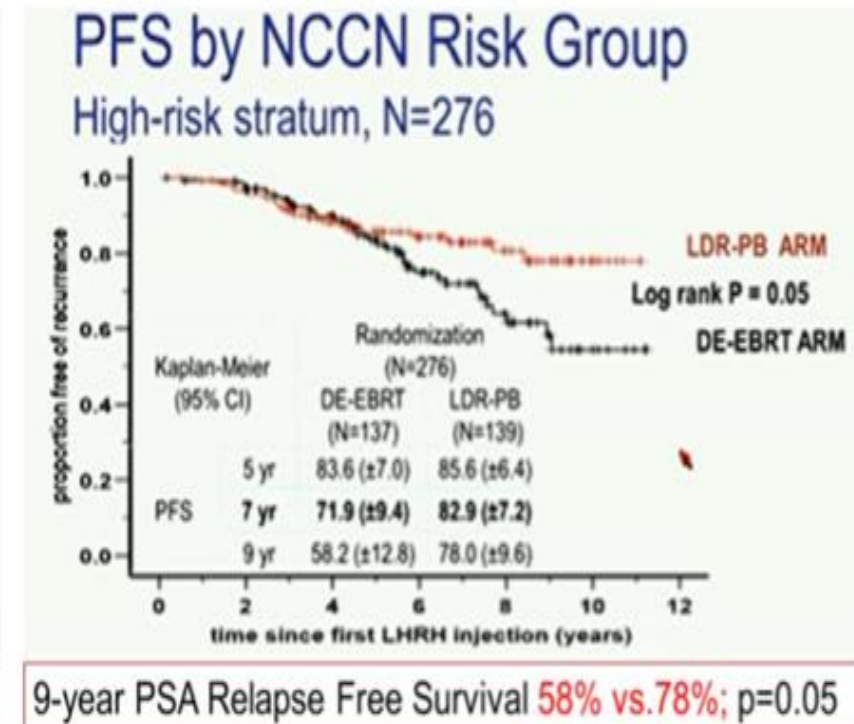
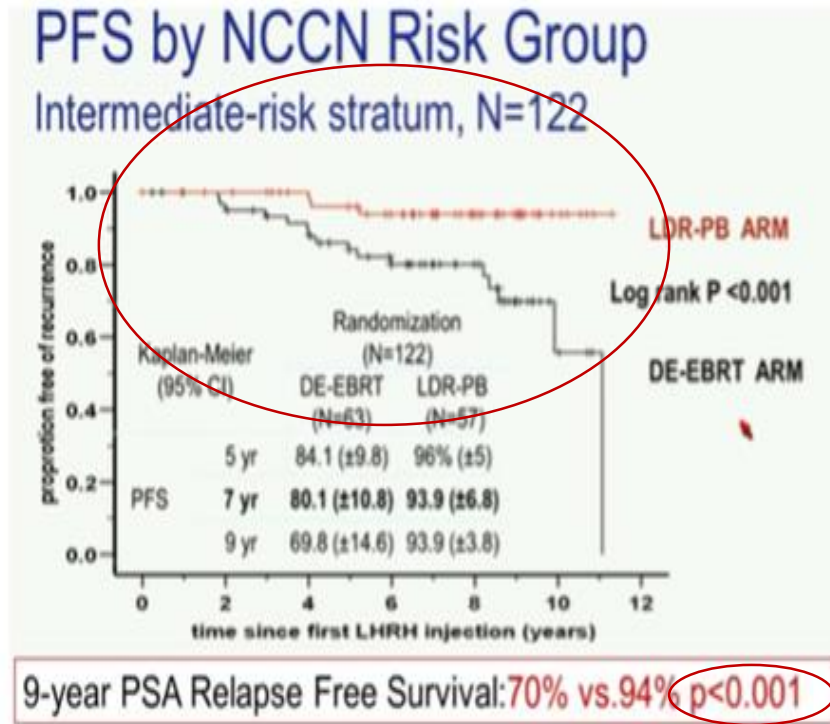
Etude ASCEND:

- Etude phase III: 78 Gy **VS** 46 Gy + boost curiethérapie LDR (115 Gy)
- Nombre de patients: 398
- Suivi median 6.5 ans
- Haut risque (69%) et risque intermédiaire (31%)
- HT : 12 mois (LHRH + AAP > 1 mois)



La curiethérapie pour les Hauts Risques?

Résultats de l'étude ASCEND



La curiethérapie pour les Hauts Risques



- Pour les patients classés haut risque traités par radio-hormonothérapie, un boost par curiethérapie (HDR ou LDR) devrait être réalisé pour des patients éligibles à ce traitement.

Indications

❖ Récidive après traitement local:

1-Après prostatectomie totale:

- Si profil de récurrence locale: radiothérapie de rattrapage(66-72Gy) associée ou non à une hormonothérapie.
- Si profil de récurrence métastatique: suppression androgénique.

2-Après radiothérapie ou curiethérapie:

- Chirurgie de rattrapage à visée curative.
- Suppression androgénique peut être discutée après avoir éliminé la possibilité d'un traitement curatif.

Berliner et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017

Tendulkar et al. J Clin Oncol 2016

ESMO 2020

Indications

Questions actuelles

RT Adjuvante VS “différée précoce”

- 3 études randomisées publiées (EORTC, SWOG, ARO)
Adjuvant VS “wait and see”
=> Ne répondent pas à cette question!
- 3 études randomisées en cours :
GETUG 17 ; UK-NCIC-Radicals; ANZCTR RAVES

Indications

Cancer/Radiothérapie xxx (2016) xxx-xxx



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ELSEVIER

Mise au point
Place de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers de prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne initiale sans métastase à distance
Role of radiotherapy in the management of node-positive prostate cancer
S. Supiot*, M. Doré, E. Rio, P. Cellier, N. Mesguez-Nebout, A. Goineau

❖ Quelle est la place de la radiothérapie pour les Stades C N1 M0?

- Proportion faible des cancers de la prostate avec N1
- Pas d'études randomisées.
- Néanmoins, la plupart des données rétrospectives ou de cohorte sont nettement en faveur d'une radiohormonothérapie.
- Seules des études prospectives randomisées permettraient de mieux préciser les modalités d'administration de cette radiothérapie (dose totale? volume? fractionnement?) et de l'hormonothérapie (durée? traitement médicamenteux associés?).

Indications

Cancer de la prostate avec C N1

LN-positive PCa



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version Prostate Cancer

Regional:

Any T, N1, M0



EBRTⁱ + ADT^m (2–3 y; category 1)
or
ADT^m

Indications

Cancer de la prostate avec pN+ (après prostatectomie et curage
Ganglionnaire étendu)

- **L'hormonothérapie :**

- Traitement standard de première ligne
- Discussion du caractère immédiat ou différé, continu ou intermittent

- **Radiothérapie:**

Il existerait un bénéfice de l'irradiation des ganglions en cas de curage étendu :

- Nombre de ganglions envahis est de 2 ou 3
- Si pT3 nombre de ganglions envahis < 2

Les essais en cours

**L'essai (PACE)
anglais Prostate
advanced in
comparative
evidence
(NCT01584258)**

Stéréotaxie
VS
prostatectomie

Stéréotaxie
VS
RT. normofractionnée
78 Gy

L'essai Hope

**L'essai (SHORT) Stereotactic
hypofractionated radiation therapy**

Stéréotaxie 25 Gy/5Fr (dans le pelvis) et 40 Gy/5Fr
(prostate) en SIB
VS
Stéréotaxie 25 Gy/5Fr (dans le pelvis) + boost de
curiethérapie HDR 15 Gy/1Fr

Conclusion

- La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement du cancer de la prostate à tous les stades de la maladie.
- Elle a bénéficié dans les dernières années de nombreux progrès technologiques. Ceux-ci ont permis de délivrer des doses supérieures à 70Gy : plusieurs essais randomisés ont montré que cette augmentation de dose permettait un meilleur contrôle biochimique.
- Classiquement, l'ensemble de la glande doit être incluse dans le volume-cible anatomoclinique(CTV), mais des essais de traitements focaux, ou d'augmentation de dose localisée au sein de la glande sont en cours d'évaluation. La partie proximale des vésicules séminales doit également être incluse dans le volume cible.
- L'irradiation ganglionnaire fait débat, mais apparaît légitime en cas de facteurs pronostiques défavorables.
- La radiothérapie postopératoire des cancers localisés de prostate à haut risque (pT3, et/ou tranches de section atteintes) semble offrir un gain significatif de survie sans progression biochimique, voir de survie globale et de survie sans métastases.

MERCI POUR VOTRE
ATTENTION

REFERENCES

- F. Rozeta,b,* , C. Hennequina,c , J.-B. Beauvala,d, P. Beuzeboca,e, L. Cormiera,f , G. Fromont-Hankarda, g , P. Mongiat-Artusa,h, G. Ploussarda,i , R. Mathieua,j , L. Brureaua,k , A. Ouzzanea,l , D. Azriaa,m, I. Brenot-Rossia,n, G. Cancel-Tassina,o, O. Cussenota,p, X. Rebillarda,q, T. Lebreta. French CCAFU guidelines — Update 2018—2020: Prostate cancer
- L. Salomona,* , C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont, C. Hennequin, P. Mongiat- Artus, M. Peyromaure, G. Ploussard, R. Renard- Penna, F. Rozet, D. Azriac, P. Colobyb, V. Moliniéb, V. Raveryb, X. Rebillardb, P. Richaud, A. Villersb, M. Soulié et les membres du CCAFU. CCAFU Recommandations 2013-2016: Prostate cancer
- R. de Crevoisier a,* , P. Pommier b, I. Latorzeff c, O. Chapet d, B. Chauvet e, C. Hennequinf. Radiothérapie externe des cancers prostatiques. Cancer/Radiothérapie(2016)
- R. de Crevoisier a,* , S. Supiotb,c, G. Créhanged, P. Pommier, I. Latorzefff, O. Chapetg,h,D. Pasquieri,j, P. Blanchardk, U. Schickl, V. Marchesim, P. Sargosn, C. guidelinesExternal radiotherapy for prostatic cancers . Cancer/Radiothérapie(2022)
- Hurwitz MD, Halabi S, Archer L, Mcginnis LS, Kuettel MR, Dibiase SJ, et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen deprivation for treatment of intermediate- risk prostate cancer: long-term results of CALGB 99809. Cancer 2015;117:5579-88.
- Stock RG, Yalamanchi S, Hall SJ, Stone NN. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. J Urol 2014;183:546-50.
- Ho AY, Burri RJ, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low- dose- rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:16-22.
- Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orto PF 3rd, Skoglund S, et al. 15- Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1- T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy;Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;67:57-64.