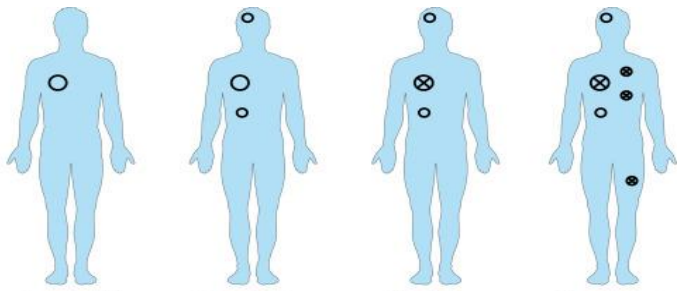


Place de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers de la prostate oligo-métastatique : quelle nouvelle pratique ?



L.NAOUN

Radiothérapie -CLCC Annaba



AAU -17/19 janvier 2025

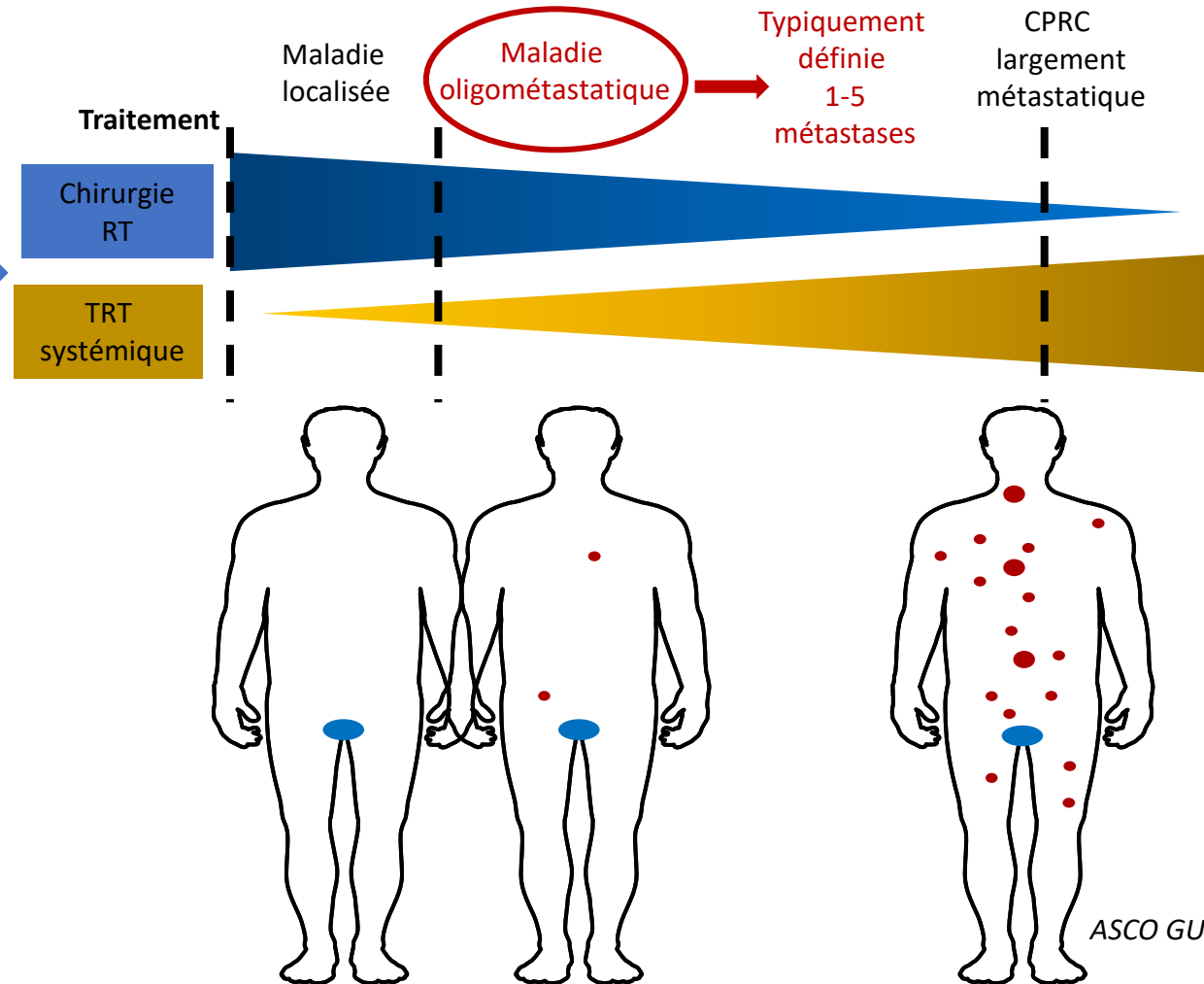
El AURASSI-Alger

Introduction

- Le concept du cancer oligométastatique a été développé en **1995** par *Helleman et Weischselbaum*.
- Ce concept définit un stade de la maladie **intermédiaire** entre le stade localisée et métastatique.
- Ces dernières années, du fait d'un meilleur suivi des patients, des progrès de l'imagerie et de la prolongation de la survie des patients atteints de cancer de la prostate, l'incidence des formes oligométastatiques a considérablement augmenté
- Le domaine de la radiothérapie appliquée au cancer de la prostate connaît une évolution fulgurante.
- Des innovations technologiques et des approches thérapeutiques combinées permettent d'améliorer significativement la prise en charge des patients,.

Qu'est-ce qu'une maladie oligo-métastatique ?

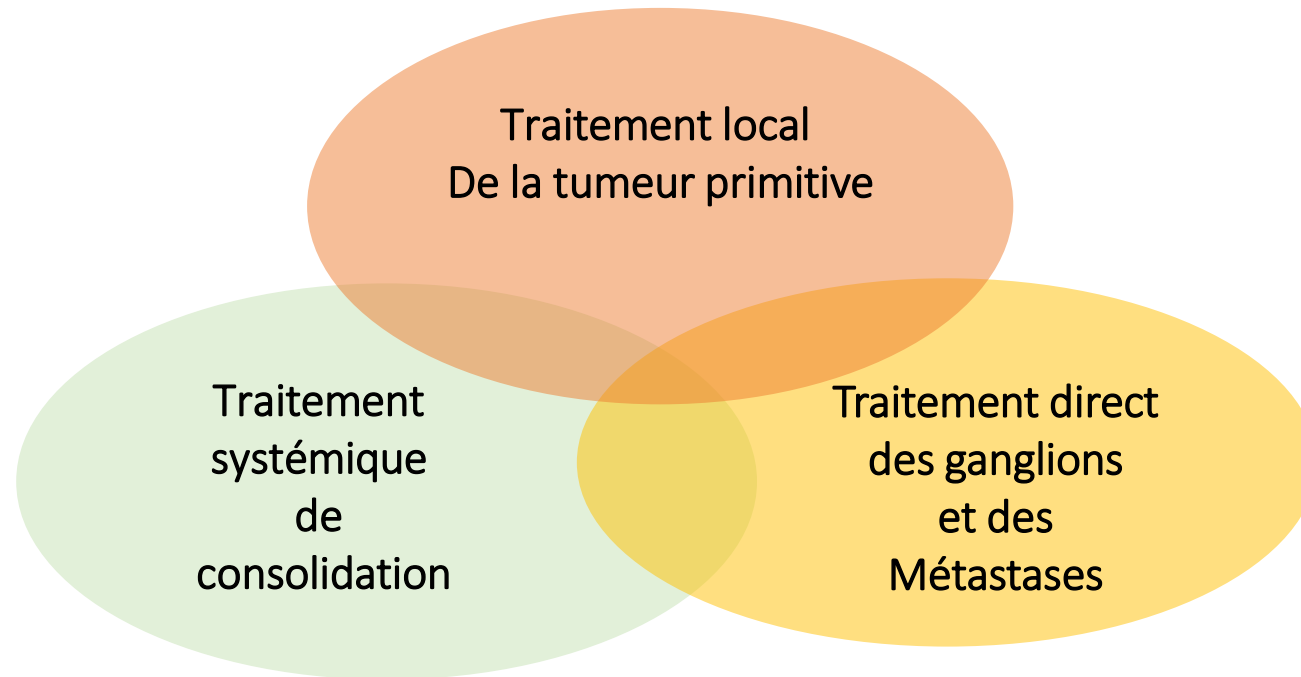
Stade intermédiaire entre le stade localisé et une maladie métastatique disséminée



Hellman S, J Clin Oncol 1995

ASCO GU 2018 - D'après Feng FY; Session 2

Prise en charge de la Maladie oligométastatique



Toutes les maladies oligométastatiques ne sont pas semblables !



- **Patient 1**
 - Intensification du traitement **local** : tumeur primitive et métastases ?



- **Patient 2**
 - Intensification du traitement **systemique** ?

Le concept du volume tumorale

| Définition | | |
|--------------------------------|------|---|
| CHAARTED (volume) ¹ | Haut | Métastases viscérales <i>ou/et</i> ≥ 4 métastases osseuses (≥ 1 autre que pelvis et rachis) |
| LATITUDE (risque) ² | Haut | ≥ 2 facteurs de risque : <ul style="list-style-type: none">• 3 lésions osseuses• Métastases viscérales• ≥ Gleason 8 |

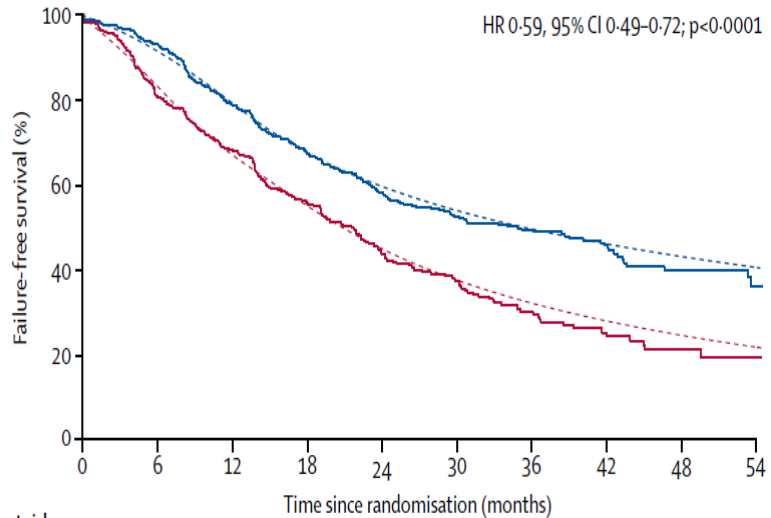
Les définitions de haut volume / haut risque entre CHAARTED et LATITUDE semblent être concordantes

STAMPEDE :

Résultats selon le volume tumoral défini sur scintigraphie osseuse et scanner

Low volume

Survie sans récurrence



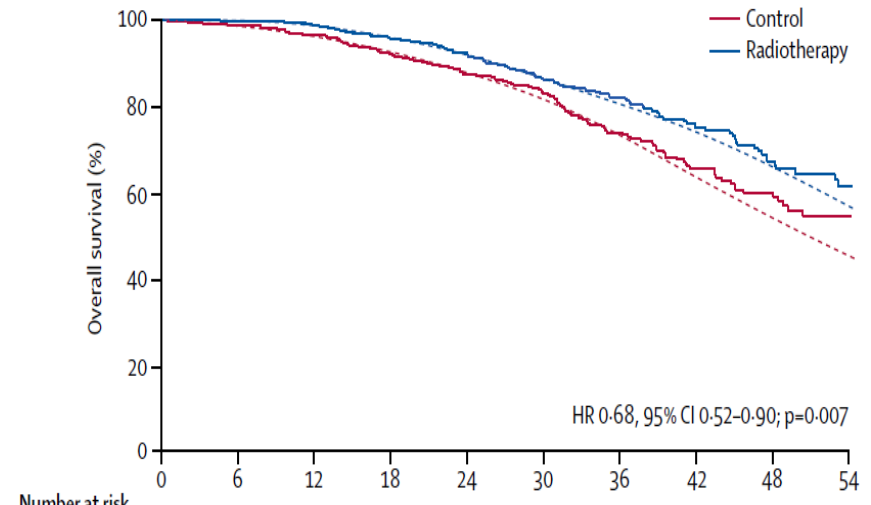
Number at risk
(events)

| | | | | | | | | | | |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|--------|--------|----|
| Control | 409 (78) | 324 (50) | 269 (49) | 211 (39) | 121 (16) | 83 (15) | 53 (8) | 32 (4) | 16 (1) | 6 |
| Radiotherapy | 410 (29) | 377 (57) | 318 (45) | 255 (32) | 178 (16) | 142 (8) | 113 (7) | 75 (8) | 35 (2) | 12 |

HR 0,59, IC95% 0,49-0,72 ;

p<0,0001

Survie globale



Number at risk
(events)

| | | | | | | | | | | |
|--------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--------|----|
| Control | 409 (5) | 400 (9) | 387 (17) | 361 (17) | 265 (12) | 217 (22) | 155 (16) | 110 (8) | 67 (5) | 25 |
| Radiotherapy | 410 (1) | 405 (4) | 399 (12) | 366 (12) | 301 (19) | 242 (10) | 200 (15) | 137 (11) | 77 (5) | 25 |

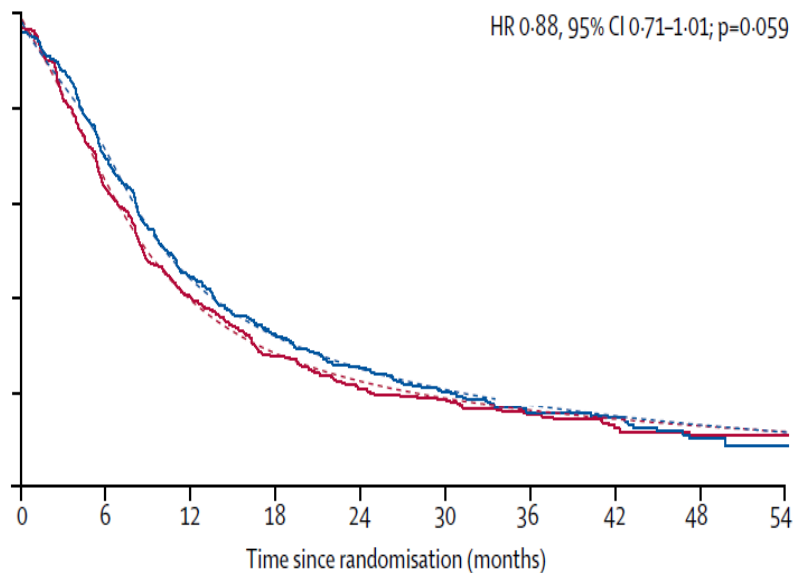
HR 0,68, IC95% 0,52-0,90 ;

p=0,007

STAMPEDE : Resultats selon le volume tumoral

Haut volume

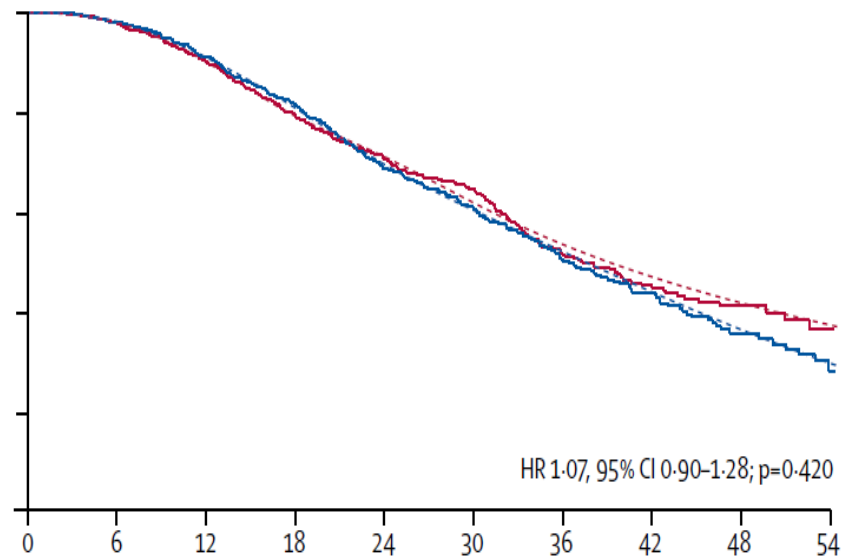
Survie sans récidive



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-------|-----|-------|-----|------|-----|------|----|------|----|------|----|-----|----|-----|----|-----|---|
| 567 | (207) | 350 | (126) | 223 | (68) | 147 | (32) | 83 | (8) | 59 | (10) | 41 | (5) | 21 | (3) | 11 | (0) | 3 |
| 553 | (168) | 379 | (135) | 237 | (64) | 166 | (34) | 96 | (17) | 60 | (11) | 35 | (2) | 22 | (6) | 10 | (1) | 5 |

HR 0,88, IC95% 0,71-1,01 ;
p=0,059

Survie globale



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|----|-----|----|
| 567 | (11) | 547 | (42) | 500 | (58) | 428 | (41) | 312 | (27) | 245 | (43) | 161 | (20) | 100 | (7) | 48 | (3) | 13 |
| 553 | (10) | 537 | (38) | 487 | (48) | 424 | (59) | 282 | (30) | 216 | (31) | 146 | (19) | 90 | (14) | 44 | (5) | 20 |

HR 1,07, IC95% 0,90-1,28 ;
p=0,420

Radiothérapie & la maladie oligometastatique

- Le cancer de la prostate oligométastatique (OPM) représente une **entité clinique distincte** au sein du cancer de la prostate, caractérisée par la présence d'un **nombre limité** de métastases en dehors de la prostate
- la radiothérapie demeure un pilier essentiel dans la prise en charge de l'OPM, offrant aux patients des options thérapeutiques **précises, individualisées et efficaces**.
- La radiothérapie, en particulier **la radiothérapie stéréotaxique**, a montré un intérêt croissant dans la prise en charge de ces patients

3



5



Le rôle de la radiothérapie (stéréotaxique)

- **Au niveau du site primitif**

- Contrôle local:**

- ↓ le risque de récurrence locale ↑ le contrôle local de la maladie.

- Synergie avec les traitements systémiques:**

- améliorant la survie globale et sans progression de la maladie.

- **Au niveau des métastases**

- Éradication des métastases oligométastatiques

- Amélioration de la survie:

- amélioration de la survie globale et sans progression de la maladie.

Le rôle de la radiothérapie

- Au niveau du site primitif

- Contrôle local:

- ↓ le risque de récurrence locale ↑ le contrôle local de la maladie.

- Synergie avec les traitements systémiques:

- améliorant la survie globale et sans progression de la maladie.

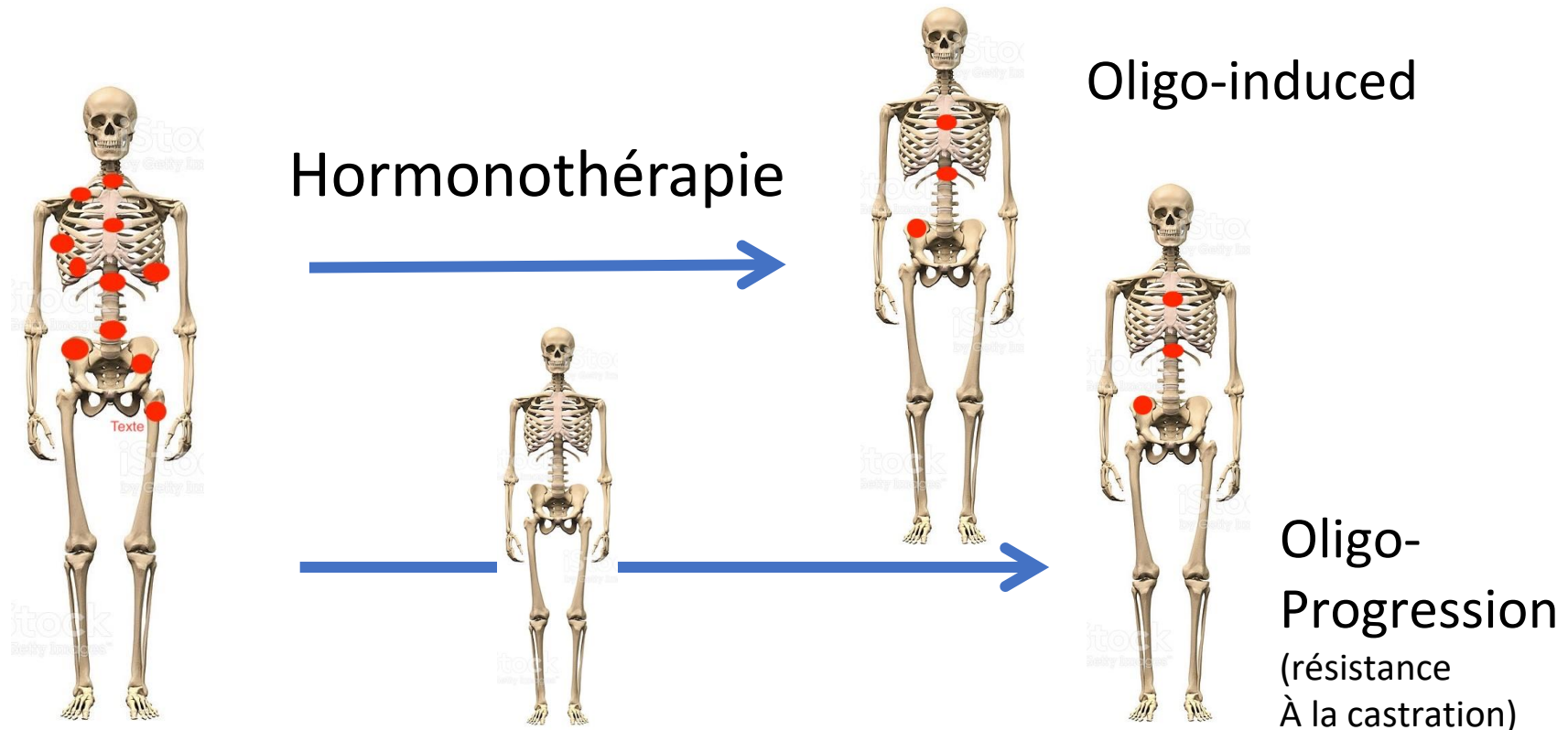
- **Au niveau des métastases**

- Éradication des métastases oligométastatiques

- Amélioration de la survie (globale et sans progression de la maladie).

Des situations cliniques différentes

- Cancers de prostate sensibles à la castration oligométastatiques **synchrones**
- Cancers de prostate sensibles à la castration oligométastatiques **métachrones**
- Cancers de prostate résistants à la castration en **oligoprogression**

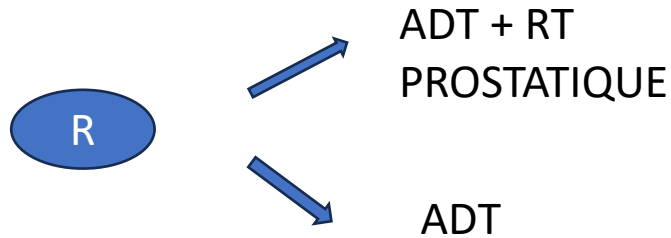


Cancers de prostate sensibles à la castration oligométastatiques **synchrones**

évalué dans deux études de phase III

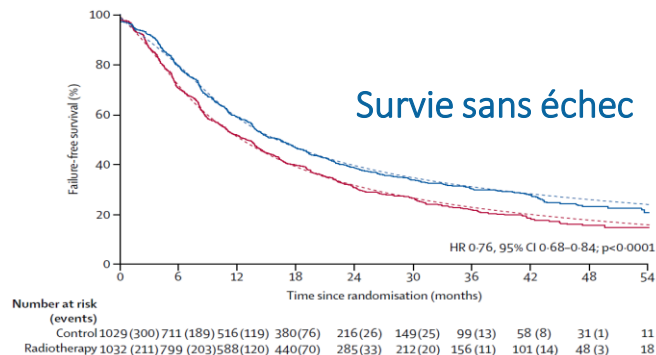
L'essai STAMPEDE

2061 patients :
cancer de prostate M+ d'emblée.



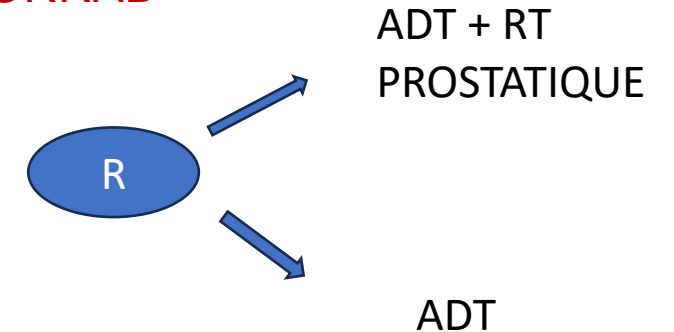
Résultat :

SSP à 3 ans : 32 % versus 23 %, $p < 0,0001$
SG à 3 ans : 65 % versus 62 %, 1,06, $p = 0,266$.



L'essai HORRAD

432 patients:
cancer de prostate M+ osseux



Résultat :

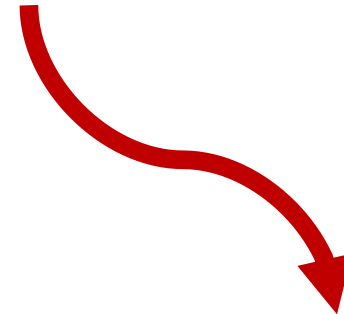
La SG médiane était similaire dans les deux bras (45 mois vs 43 mois $p = 0,4$).

» Text update

Two phase III trials have studied the addition of prostate radiotherapy (RT) to standard systemic treatment in men with newly diagnosed metastatic disease. The STAMPEDE trial included > 2000 patients and showed that RT to the prostate did not improve overall survival (OS) for unselected patients [1]. However, a pre-specified subgroup analysis showed that RT did improve OS (from 73% to 81% at 3 years) in those with a low metastatic burden (defined according to the CHARTED criteria). The HORRAD trial included 432 patients and the results were consistent with STAMPEDE: there was no OS benefit in unselected patients [2]. In both trials, standard systemic treatment was androgen deprivation therapy (ADT) alone for the majority of patients. Meta-analysis of these two trials found that prostate RT improved 3-year OS by 7% for men with less than five metastases on baseline bone scan [3].

» Recommendations

- In patients with newly diagnosed low burden metastatic prostate cancer, prostate RT is recommended in addition to standard systemic treatment as one treatment option [I, A].



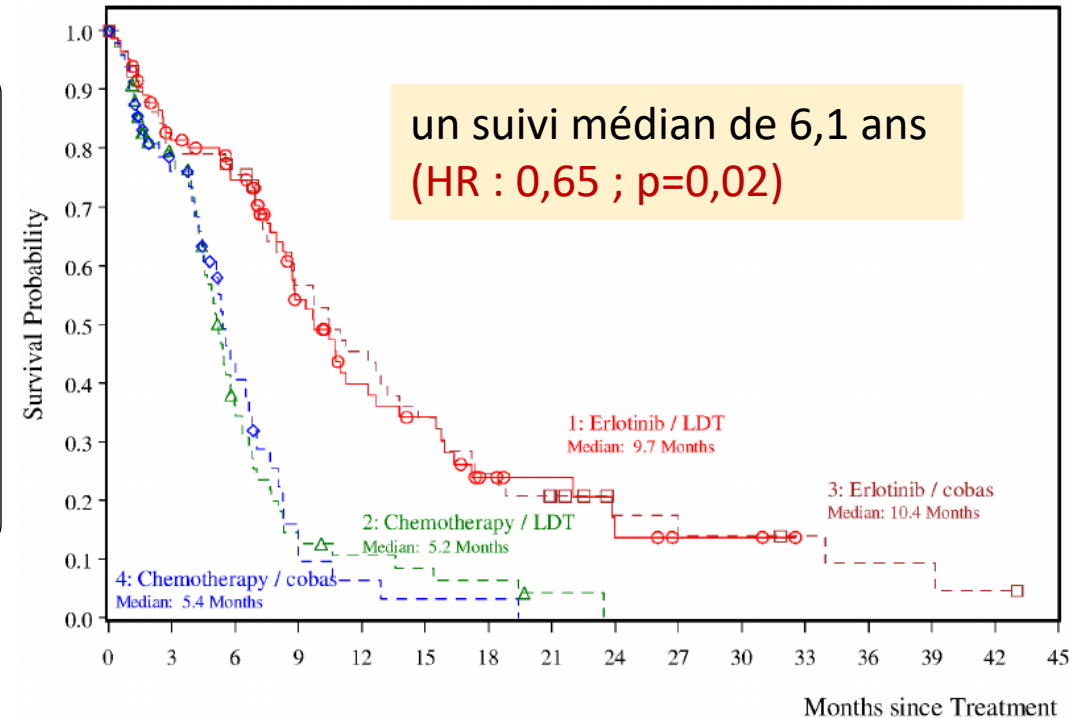
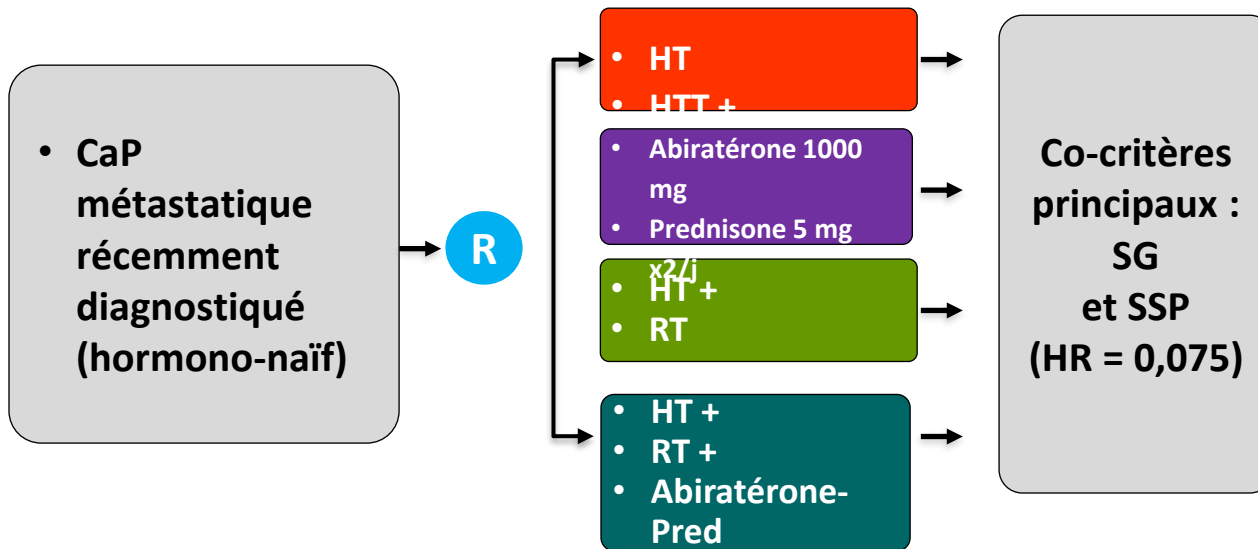
L'irradiation de la tumeur primitive chez les patients métastatiques d'emblée:

- ✓ Améliore la *survie sans récurrence* et la *survie globale*
- ✓ Mais uniquement en cas de *faible masse tumorale*

L'essai de l'Afu et du Gétug 21

PEACE 1 : étude de phase III (n = 1172)

L'objectif principal : comparer l'efficacité et la tolérance de différentes combinaisons thérapeutiques



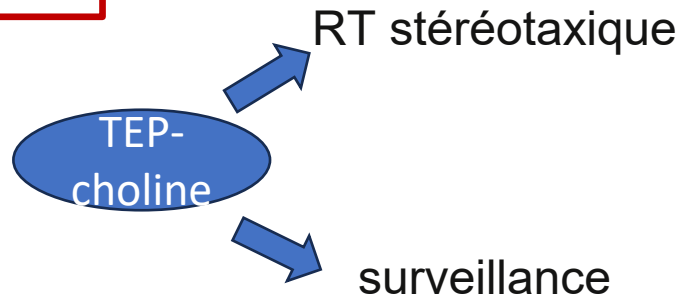
Indépendamment du volume métastatique, l'irradiation du cancer primitif allongeait significativement la survie **sans apparition de symptômes urinaires sévères** en rapport avec une progression locale et la **survie sans résistance à la castration**.

Cancers de prostate sensibles à la castration oligométastatiques **métachrones**

Deux essais de phase II randomisés

L'essai STOMP

62 patients
cancer de prostate
oligométastatique
(3 métastases)
hormonosensible



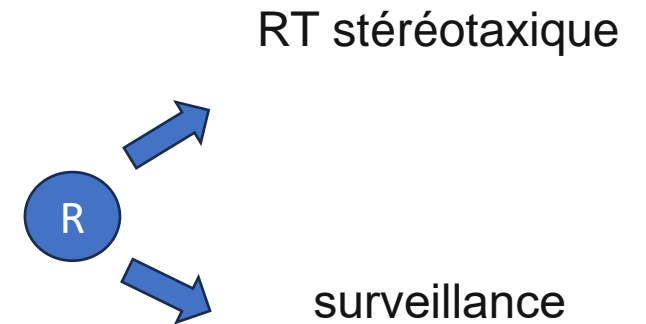
Resultat :

Le délai avant instauration d'une hormonothérapie était **de 21 vs 13 mois** ($p = 0,11$).

Une décroissance du PSA : 74 % vs 45 %
les délais médians avant progression biochimique éta:10 vs 6 mois ($p = 0,03$)

l'essai ORIOLE

54 patients
cancer de prostate
hormonosensible en
récidive
oligométastatique
(3 métastases)



Resultat ;

Progression a 6 mois : **19 % vs 61 %** ($p = 0,005$).
SSP: non atteinte au terme du suivi dans le bras expérimental, vs 5,8 mois dans le bras contrôle ($p = 0,0023$).

Cancers de prostate résistants à la castration **en oligoprogression**

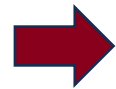
définition de l'oligoprogression :

l'apparition ou la progression de métastases en nombre limité (3 métastases évolutives au maximum) au cours d'une ligne de traitement systémique, alors que les autres lésions métastatiques restent contrôlées

Cancers de prostate résistants à la castration en oligoprogression

Etude de Berghen et al

30 patients CPrésistant à la castration en progression métastatique ou récurrence locale
(45 lésions évolutives)



traitement focal
-RT stéréotaxique
-ou chirurgie

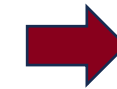
Résultat :

la SSP médiane : **10 mois**

le délai médian avant instauration d'une nouvelle ligne thérapeutique : **16 mois**

Etude de Detti et al.

32 patients M+ résistants à la castration sous abiratérone+ RT



traitement focal
RT stéréotaxique

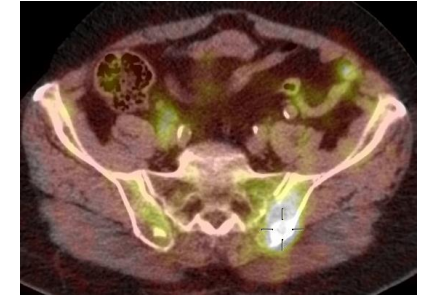
Résultat :

contrôle après RT: **67 %**.

La SSP après RT : **9,6 mois**

SG médianes après RT : **16,9 mois**

Traitement des métastases dans la maladie oligo-métastatique



Concept de base

«Si les métastases sont capables, elles- mêmes, de métastaser et que le traitement systémique induit des clones plus résistants et létaux, l'ajout d'une thérapie locale ciblant les métastases pourrait retarder la progression de la maladie létale»

- Différentes techniques de traitements des métastases sont aujourd'hui à disposition des cliniciens
 - **le curage ganglionnaire chirurgical** : pour les métastases ganglionnaires
 - **la radiothérapie** : conventionnelle ou stéréotaxique principalement pour les métastases osseuses voir viscérales

Études et résultats du traitement local par radiothérapie des métastases

| Auteurs | N = | M+ site ADP/os/viscères | Temps à récurrence M+ | PSA médian | Imagerie | Traitement | Suivi médian (mois) | SSP médiane (mois) | DA adjuvante (%) | Tps HT | RTE ADP (%) |
|----------------------------|-----|-------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------|--------|-------------|
| Casamassima et al. [69] | 25 | 25/0/0 | 11,8-37,6 | 5,65 | TEP-choline | RT Stéréo | 29 | 24 | 0 | NA | 7 (28 %) |
| Muacevic et al. [35] | 40 | 0/40/0 | NR | 5,4 | TEP-choline | RT Stéréo | 14 | NR | 27 (68) | NR | NA |
| Würschmidt et al. [70] | 15 | 15/0/0 | NR | 1,79 | TEP-choline | RT | 28 | SSP 3 ans 75 % | NR | NR | 15 (100 %) |
| Ahmed et al. [37] | 17 | 1/15/1 | 50,4 | 2,1 | TEP-choline IRM, TDM Biopsie | RT Stéréo | 6 | 12 | 15 (88) | NR | NA |
| Jereczek-Fossa et al. [71] | 19 | 18/1/0 | 66 | 1,77 (ADP) 10,7 M+ | TEP-choline | RT Stéréo | 17 | SSP 30 m 63,5 % | 19 (100) | 12-17 | 0 |
| Schick et al. [36] | 50 | 33/15/2 | 15,6 | 6,7 | TEP-choline Scinti. Os | RT Stéréo 14 RT 36 | 31 | SSP 3 ans 58,6 % | 49 (98) | 12 | 25 (50) |
| Decaerstecker et al. [39] | 50 | 27/22/1 | 57,6 | 3,8 | TEP-choline TEP FDG | RT Stéréo | 25 | 19 m | 35 (70) | 1 | 0 |
| Picchio et al. [72] | 83 | 83/0/0 | NR | 2,6 | TEP-choline | RT Hypo | 22 | NR | 58 (70) | NR | 77 (93) |

M+ : métastase ; PSA : *Prostate Specific Antigen* ; ADP : adénopathie ; TEP : tomographie à émission de positrons ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; SSP : survie sans progression ; SS : survie spécifique ; SG : survie globale ; DA : déprivation androgénique ; NR : non reporté ; NA : non applicable ; RétroP : rétropéritonéale ; Para-Ao : para-aortique.

Résultats de la RT stéréotaxique des Oligométastases du cancer de prostate

| | N= | Dose | Sites | HT | FU (Mths) | Local control | PFS | Toxicity |
|----------------|----|-------------------------|-----------------------------|-------------|-----------|---------------|---|-----------------------|
| Jereczek-Fossa | 34 | 33-36 Gy 3 fr | Nodes: 47% Bones: 9% | Yes | 17 | 92% | 42.6% | GU: 6% G3 GI: 0 G3 |
| Ahmed | 21 | 8-24 Gy 1-3 fr | Bones: 90% Nodes: 5% | Yes/ No: | 6 | 100% | PSA CR: 9/17 | No G3+ |
| Casamassima | 25 | 30 Gy 3 fr | Nodes: 100% | - | 17 | 90% | 17% | No G3+ |
| Schick | 50 | 64GyE/32 f (EBRT) | Bones and/or Nodes <5 | Yes | 31 | | 54% | No G3+ |
| Muacevic | 40 | 20 Gy 1 fr | Bone | - | 24 | 95.5 | - | No G3+ |
| Berkovica | 24 | 50Gy 10 fr | Nodes: 46% Bones: 54% | No | 24 | 100% | 42% Median ADT-free: 38 mths | No G3+ |
| Decaestecker | 50 | 50Gy/10f 30Gy/3f | Nodes 54% Bones 44% | No | 24 | 100% | PSA-DT≤3 mths: 12 mths PSA-DT>3mths: 39 mths | No G3+ |

Radiothérapie des sites métastatiques dans la maladie oligométastatique

bénéfice d'un traitement focal des métastases

- Améliorer le contrôle de la métastase et limiter le risque de survenue de complications (compression, fracture, douleurs ...)
- Contrôler la charge tumorale par effet de cytoréduction et prévenir des éventuelles métastases
- Retarder l'instauration d'un traitement systémique ou maintenir une ligne thérapeutique
- Améliorer potentiellement la survie et la qualité de vie des patients

Mais pas encore un standard ...

Nouvelles combinaisons thérapeutiques

- Le traitement du cancer de la prostate a connu une évolution notable avec l'émergence de nouvelles **combinaisons thérapeutiques** prometteuses.
- Ces approches combinent de la radiothérapie a différentes modalités thérapeutiques :
 - Hormonothérapie
 - Thérapies Ciblées
 - Immunothérapie

Radiothérapie Stéréotaxique et Hormonothérapie: une association qui s'impose

L'essai RTOG 1308

cancer de la prostate
localisé haut risque /oligo

Groupe 1 : IMRT et hormonothérapie

Groupe 2 : SBRT et hormonothérapie

Efficacité comparable : La SBRT-hormonothérapie semble être aussi efficace que l'IMRT-hormonothérapie en termes de **contrôle tumoral** local.

Effets secondaires réduits : Les patients du groupe SBRT ont rapporté moins d'effets secondaires gastro-intestinaux et urinaires que ceux du groupe IMRT.

Radiothérapie et **Thérapies Ciblées** : Une Alliance Puissante

- L'association de la radiothérapie aux thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs de **PARA** ou les inhibiteurs de **mTOR**, offre des perspectives thérapeutiques encourageantes pour les patients atteints d'un cancer de la prostate avancé.

L'essai CHAARTED

patients atteints
d'un mPCa-HS



Groupe 1 : RT



**Groupe 2 : RT+
duvelvisib**

Résultat :

Amélioration de la SSP : 22,8 mois vs 16,6 mois.

Augmentation de la survie globale : 57,6 mois vs 45,6 mois.

Réduction du risque de progression de la maladie

L'essai clinique STAMPEDE,

500 patients atteints de mPCa-HR

Radiothérapie avec ou sans inhibiteurs de PARP.

Résultat :

- Amélioration de 23% de la SSP chez les patients recevant la combinaison thérapeutique.

- Réduction de 39% du risque de progression de la maladie.

- Bénéfices maintenus sur une durée de suivi de 4 ans.

Radiothérapie et immunothérapie : Une Synergie prometteuse

L'essai de phase II POSTCARD-GETUG P13

96 patients oligométastatiques

radiothérapie stéréotaxique

radiothérapie stéréotaxique + anti-PD-L1 (Durvalumab)

Le critère de jugement principal :

-SSP

- SSPandrogénique

ORIGINAL RESEARCH article

Front. Oncol., 27 May 2022

Sec. Radiation Oncology

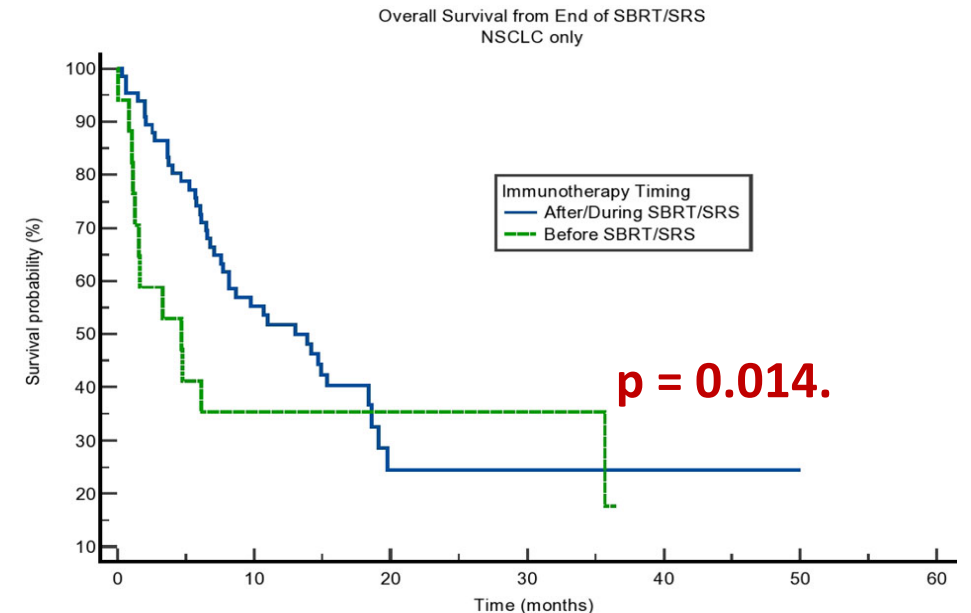
Volume 12 - 2022 |

<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.785350>

This article is part of the Research Topic Personalization in Modern Radiation Oncology: Predictions, Prognosis and Survival

[View all 25 articles >](#)

Survival Is Worse in Patients Completing Immunotherapy Prior to SBRT/SRS Compared to Those Receiving It Concurrently or After



Conclusion :

- La prise en charge de la maladie oligométastatique est un exemple de prise en charge *personnalisée et individualisée* qui doit tenir compte du patient, des caractéristiques du cancer, de son traitement initial, du nombre et du site des métastases.
- Les études ont fait évoluer la prise en charge, vers l'**intensification du traitement hormonal** avec bénéfice prouvé du **traitement local** de la maladie primitive.
- le traitement des **sites métastatiques** dans cette situation est encore mal définie mais pourrait seule ou dans le cadre d'une prise en charge multimodale, permettre d'optimiser le contrôle de la maladie et **de différer** les thérapies systémiques instaurées dans un but palliatif.
- La **radiothérapie** demeure **un pilier essentiel** dans la prise en charge de l'OPM, offrant aux patients des options thérapeutiques précises, individualisées et efficaces dans le but de **amélioration de la survie spécifique** et la **qualité de vie**.