

# INDICATIONS D'UN TRAITEMENT DE RADIOTHÉRAPIE LOCALE APRÈS PROSTATECTOMIE RADICALE

J. HERMESSE (1), X. WERENNE (1), S. PHILIPPI (2), P. COUCKE (3)

**RÉSUMÉ :** Certains facteurs pathologiques augmentent le risque de récurrence du cancer de la prostate après prostatectomie : une extension extra-capsulaire, une tranche de section chirurgicale envahie et/ou un envahissement d'une vésicule séminale. De nombreuses données dans la littérature permettent d'affirmer qu'en présence d'un de ces facteurs de risque, la radiothérapie adjuvante améliore la survie libre de récurrence biochimique à 5 et à 10 ans, la survie globale à 10 ans ainsi que la survie sans métastases. Néanmoins, compte tenu du risque de toxicité lié à la radiothérapie adjuvante et un risque limité de 20-40% de rechutes locales après prostatectomie seule, il pourrait être raisonnable de proposer une surveillance rapprochée et de proposer un rattrapage dès que le PSA («Prostate Specific Antigen») est supérieur à 0 ng/ml. Une augmentation du PSA au-delà de 0,2 ng/ml après une prostatectomie définit la récurrence biochimique. Si la récurrence biochimique est tardive et si le temps de doublement du PSA est > à 6 mois, elle est probablement liée à une récurrence locale. Il faut alors proposer une radiothérapie de rattrapage en tenant compte de l'âge du patient, de ses comorbidités et de ses souhaits.

**MOTS-CLÉS :** Adénocarcinome prostatique - Prostatectomie radicale - Radiothérapie de rattrapage

## INTRODUCTION

Vingt à trente pour cent des patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale verront, 5 ans plus tard, leur taux de PSA augmenter à nouveau (1-3). Certains facteurs pathologiques augmentent le risque de récurrence de la maladie : une extension extra-capsulaire, une tranche de section chirurgicale envahie, un envahissement d'une vésicule séminale. Cette récurrence biochimique peut précéder, de plusieurs années, la récurrence clinique locale, le développement de métastases et la mort par cancer (1, 4). Dans cet article, nous avons revu la littérature afin de tenter de déterminer quel patient devrait bénéficier d'une radiothérapie adjuvante et quand elle doit être délivrée.

## INDICATIONS D'UN TRAITEMENT ADJUVANT DE RADIOTHÉRAPIE

Trois études randomisées (Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie-ARO 96-02,

## ROLE OF LOCAL RADIOTHERAPY AFTER PROSTATECTOMY

**SUMMARY :** Different risk factors of biochemical relapse after prostatectomy have been identified : extra-capsular extension, seminal vesicle invasion and/or involved surgical margin. There is enough evidence in the literature that post-operative adjuvant radiation therapy can improve five and ten years local control rate, disease free survival and metastasis-free survival. Nevertheless, radiotherapy treatment is linked to a low risk of low grade toxicity and only 20-40% of biochemical relapse are observed after prostatectomy even if there is one involved surgical margin. So, it could be reasonable to propose a close monitoring of the PSA («Prostate Specific Antigen») and adjuvant radiotherapy once the PSA is superior to 0 ng/ml. Rising PSA superior to 0.2 ng/ml after radical prostatectomy, corresponding to biochemical recurrence, is defined as a local relapse when the biochemical relapse is late and the PSA doubling time is superior to 6 months. Then, salvage radiotherapy is effective and has to be proposed taking the age of the patient, his comorbidities and his desires in consideration.

**KEYWORDS :** Adenocarcinoma - Radical prostatectomy - Post-operative radiotherapy

European Organisation for Research and Treatment of Cancer-EORTC 22911, South West Oncology Group-SWOG 8794) ont étudié l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante à une prostatectomie radicale si l'un des facteurs suivants était rencontré : extension extra-capsulaire, tranche de section chirurgicale positive ou atteinte d'une vésicule séminale (5, 7). Une méta-analyse de ces 3 grandes études, portant sur 1.815 patients au total, a récemment été publiée (8) et a démontré que la radiothérapie adjuvante améliore la survie libre de récurrence biochimique à 5 ans et à 10 ans avec, respectivement, une diminution du risque relatif de 16% (intervalle de confiance à 95% ou IC 95% de 10 à 21%) et de 29% (IC 95% de 16 à 39%). De plus, la radiothérapie adjuvante améliore la survie globale à 10 ans avec une diminution du risque relatif à 11% (IC 95% de -0,2 à -0,02) et diminue le risque de métastases avec une diminution du risque relatif à 11% (IC 95% de -0,2 à -0,01). Ces derniers résultats n'ont été observés qu'après un suivi de 10 ans (étude SWOG 8794).

Seulement 20-40% des patients avec une tranche de section positive lors de la prostatectomie radicale récidiveront. Dès lors, une radiothérapie adjuvante systématique pour tous les patients présentant une tranche de section posi-

(1) Chef de Clinique, (2) Assistant, (3) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

tive lors de la prostatectomie radicale risque d'entraîner un sur-traitement d'un bon nombre d'entre eux. Or la radiothérapie adjuvante à une prostatectomie radicale n'est pas un traitement anodin : différents effets secondaires ont été rapportés dans ces 3 études. Bolla et coll. ont décrit une toxicité urinaire et intestinale tardive de grade 2-3 plus fréquente dans le groupe irradié ( $p = 0,0005$ ) (7). La survenue d'effets tardifs de grade 3 était de 2,6% dans le groupe «surveillance» comparativement à 4,2% dans le bras «radiothérapie adjuvante» ( $p = 0,0726$ ). L'incontinence urinaire n'avait pas été évaluée car elle n'est pas mentionnée dans l'échelle RTOG. Néanmoins, une analyse intermédiaire n'avait pas relevé un risque accru d'incontinence urinaire lié à la radiothérapie adjuvante. Dans l'étude du SWOG 8794, 24% des patients irradiés ont présenté une toxicité liée à la radiothérapie, incluant un prostatisme, une sténose urétrale, et/ou une incontinence urinaire (6).

Le dosage régulier du taux de PSA («Prostate Specific Antigen») après prostatectomie permet de détecter, de manière précoce, une récurrence biochimique et peut amener à une radiothérapie de rattrapage précoce. Plusieurs études non randomisées ont démontré un contrôle de la maladie tumorale de longue durée en utilisant cette stratégie thérapeutique de sauvetage. Compte tenu du risque de toxicité après radiothérapie adjuvante et un risque limité de 20-40% de rechutes locales après prostatectomie seule, il semble raisonnable de proposer une surveillance rapprochée et de proposer un rattrapage dès que le PSA est supérieur à 0 ng/ml. Néanmoins, jusqu'à ce jour, il n'existe malheureusement aucune étude randomisée comparant ces 2 approches thérapeutiques pour ces patients à risques de récurrence après prostatectomie radicale : prostatectomie radicale suivie de radiothérapie immédiate *versus* prostatectomie radicale et radiothérapie de rattrapage.

#### INDICATIONS D'UNE RADIOTHÉRAPIE DE RATTRAPAGE LORS D'UNE RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE

La surveillance du taux de PSA est le meilleur outil de suivi des patients après prostatectomie radicale et permet de détecter, de manière précoce, une récurrence (9). Après prostatectomie radicale, le taux de PSA doit être indosable. Toute augmentation ultérieure du taux de PSA suggère une récurrence locale et/ou une récurrence à distance de la maladie. La définition de récurrence biochimique après prostatectomie radicale

varie cependant d'un centre à l'autre. Certains considèrent que toute augmentation du taux de PSA signe une récurrence biochimique et d'autres la définissent seulement à partir d'une valeur seuil. La Société Américaine d'Urologie (AUA) a récemment recommandé une standardisation dans la définition de récurrence biochimique après prostatectomie radicale. Pour l'AUA, la récurrence biochimique est définie par un taux de PSA  $\geq 0,2$  ng/ml avec un second prélèvement confirmant un premier taux de PSA  $\geq 0,2$  ng/ml. Un délai de 6 semaines à 3 mois doit être respecté avant le premier dosage de PSA après la prostatectomie radicale. La valeur seuil de 0,2 ng/ml a été choisie car des valeurs plus basses ne sont pas forcément le signe spécifique avant-coureur d'une rechute clinique. En dessous du seuil de 0,2 ng/ml, un certain nombre de patients n'ont pas vu évoluer leur taux de PSA. Une augmentation de PSA  $< 0,2$  ng/ml peut être expliquée par une prolifération de glandes prostatiques hypertrophiques au niveau de la zone de suture. Au-dessus du seuil de 0,2 ng/ml, la probabilité d'une rechute clinique augmente d'autant plus que le taux de PSA est élevé.

Dans le cas d'une récurrence biochimique avec un PSA  $> 0,2-0,4$  ng/ml, l'imagerie devrait être capable d'identifier le site de récurrence afin d'établir une stratégie thérapeutique appropriée. En effet, la récurrence biochimique peut être due à une récurrence locale et/ou à distance. Définir l'origine de la récurrence biochimique est souvent difficile par imagerie conventionnelle (scintigraphie, scanner osseux, résonance magnétique). La sensibilité de ces examens est limitée pour des taux de PSA aussi bas (10, 11). Attendre une récurrence clinique manifeste peut permettre à la maladie de progresser et, de ce fait, on peut manquer l'opportunité de réaliser un traitement local de rattrapage si cette récurrence n'est que locale.

Ainsi, Freedland et coll., ont démontré une augmentation significative du taux de métastases à distance chez les patients dont la récurrence biochimique était précoce et avec un temps de doublement rapide (12). Dans cette étude rétrospective, 304/1.997 patients ont développé une récurrence biochimique et n'ont pas été traités jusqu'à l'apparition d'une récurrence clinique manifeste. Trente-quatre pour cent de ces patients ont développé des métastases à distance. Une récurrence précoce à moins de 3 ans, un temps de doublement inférieur à 10 mois et un score de Gleason pathologique  $\geq 8$  sont trois facteurs indépendamment associés avec le développement de métastases dans

l'analyse multivariée. Si ces trois critères ne sont pas présents simultanément, le dossier du patient doit être discuté en concertation multidisciplinaire. La décision d'une radiothérapie de rattrapage sera prise en fonction de l'âge du patient au moment de la récurrence biochimique, de ses comorbidités et de ses *desiderata* après explication des risques et du bénéfice potentiel d'un traitement de rattrapage. Une récurrence biochimique peut précéder de 3 à 8 ans, en valeur médiane, une récurrence clinique (13-15). L'espérance de vie du patient au moment de la récurrence biochimique est donc également un facteur important à prendre en compte.

## CONCLUSION

En présence de facteurs de haut risque de récurrence après prostatectomie radicale tels que l'envahissement extra-capsulaire, l'envahissement d'une vésicule séminale ou la présence de plusieurs tranches de section positives, une radiothérapie adjuvante doit être proposée au patient et ce, d'autant plus s'il est jeune avec une longue espérance de vie. S'il existe une atteinte limitée d'une des tranches de section chez un patient plus âgé opéré d'un cancer peu agressif, une radiothérapie différée à la moindre augmentation de PSA peut être suggérée, bien qu'aucune étude randomisée n'ait validé cette stratégie thérapeutique.

Lors d'une récurrence biochimique sans présence des facteurs sus-mentionnés (la durée de l'intervalle libre entre la chirurgie et la récurrence, la cinétique de l'augmentation du PSA), l'âge du patient ainsi que ses comorbidités doivent être pris en compte pour proposer ou non une radiothérapie de rattrapage. L'alternative sera une surveillance clinique avec instauration éventuelle d'une hormonothérapie intermittente ou continue.

## BIBLIOGRAPHIE

- Moul JW.— Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol*, 2000, **163**, 1632-1642.
- Fagundo EV, Amo FH, López EL, et al.— Risk factors for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. Implications of adjuvant treatment. *Arch Esp Urol*, 2012, **65**, 158-165.
- Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, et al.— Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol*, 1993, **149**, 516-518.
- Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al.— The incidence and the significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*, 1994, **152**, 1821-1825.
- Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al.— Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen : ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 2924-2930.
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al.— Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol*, 2009, **181**, 956-962.
- Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al.— Preliminary results for EORTC trial 22911 : radical prostatectomy followed by postoperative radiotherapy in prostate cancers with a high risk of progression. *Cancer Radiother*, 2007, **11**, 363-369.
- Daly T, Hickey BE, Lehman M, et al.— Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, **12**, CD007234.
- ESMO Guidelines Task Force.— ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann Oncol*, 2005, **16** (Suppl 1), 134-136.
- Cher ML, Bianco FJ, Lam SJ, et al.— Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int*, 2004, **94**, 299-302.
- Choueiri TK, Dreicer R, Paciorek A, et al.— A model that predicts the probability of positive imaging in prostate cancer cases with biochemical failure after initial definitive local therapy. *J Urol*, 2008, **179**, 906-910.
- Freedland SJ, Humphrey EB, Mangold LA.— Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 2005, **294**, 433-439.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al.— Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999, **281**, 1591-1597.
- Pollack A, Zagars GK, Kavadi VS.— Prostate specific antigen doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer. *Cancer*, 1994, **74**, 670-678.
- Lee WR, Hanks GE, Hanlon A.— Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations. *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 230-238.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.  
Email : pcoucke@chu.ulg.ac.be