

Highlight: Radio-oncologie

Radiothérapie stéréotaxique ultra-hypofractionnée dans le cancer de la prostate

La radiothérapie stéréotaxique de haute précision avec des doses unitaires élevées permet de traiter le cancer de la prostate en quelques jours. Des études randomisées démontrent d'excellents taux de guérison, avec peu d'effets indésirables, et confortent cette méthode comme option standard.

PD Dr méd. Mohamed Shelan^a, Prof. Dr méd. Frank Zimmermann^b, Prof. Dr méd. Matthias Guckenberger^c, Prof. Dr méd. Daniel M. Aebbersold^a

^a Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern; ^b Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel;

^c Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich

Contexte

La prostatectomie radicale (PR) et la radiothérapie (RT) sont les deux options thérapeutiques curatives établies pour les patients atteints d'un cancer de la prostate (CP) localisé nécessitant un traitement. Les deux approches offrent des chances de guérison comparables en réduisant de moitié l'incidence des métastases par rapport à la surveillance active et en permettant un excellent contrôle local [1]. Du fait de leur profil d'effets indésirables (EI) et de leur déroulement temporel différents, elles présentent chacune des avantages et des inconvénients spécifiques. Les résultats rapportés par les patients, douze ans après le traitement d'un CP localisé, issus de l'éminente étude randomisée PROTECT, qui avait comparé la RT à la PR, ont été publiés. Les patients du groupe RT présentaient des taux d'incontinence urinaire plus faibles (3–8%) et un pourcentage plus élevé d'érection satisfaisante (27%). Inversement, les patients du groupe PR présentaient une incidence plus élevée d'incontinence urinaire (18–24%), et seuls 18% avaient une érection satisfaisante [2]. Des EI chroniques au niveau du rectum étaient rarement observés grâce aux

techniques d'irradiation modernes; les EI rectaux de grade 2 ou plus étaient environ 7% plus fréquents en valeur absolue après RT qu'après PR, les EI de grade supérieur étaient très rares (<1%) et les données sur la qualité de vie étaient excellentes.

Dans cet article, nous souhaitons, au nom de la Société suisse de radio-oncologie, mettre en lumière les derniers développements dans le domaine de la RT. Nous soulevons ensuite des questions sur l'efficacité des thérapies focales (TF), qui sont de plus en plus utilisées.

Solutions efficaces: schémas de radiothérapie raccourcis

Un inconvénient de l'ancienne RT externe fractionnée conventionnelle (dose unitaire d'env. 2 Gray [Gy]; dose totale de jusqu'à env. 80 Gy) réside dans le grand nombre de séances d'irradiation nécessaires pour une RT curative, qui peut durer jusqu'à deux mois. Pour y remédier, des schémas thérapeutiques raccourcis avec des doses unitaires légèrement plus élevées ont été étudiés depuis le début des années 2000. Les résultats de multiples études randomisées ont montré que ces schémas modérément

hypofractionnés avec des doses unitaires de 2,5–3 Gy pendant quatre semaines ne sont pas inférieurs aux schémas standard en termes de contrôle biochimique et de tolérance [3–5].

La radiothérapie corporelle stéréotaxique («stereotactic body radiotherapy» [SBRT]) guidée par l'image est une option thérapeutique plus moderne qui, grâce à des technologies de positionnement précises, permet une dose unitaire plus élevée par séance, ce qui est connu sous le nom d'ultra-hypofractionnement. Selon les lignes directrices des principales sociétés d'oncologie européennes et américaines («European Society for Radiotherapy and Oncology» [ESTRO], «American Society for Radiation Oncology» [ASTRO] et «American Society of Clinical Oncology» [ASCO]), la RT ultra-hypofractionnée est définie comme une irradiation de 5,0 Gy ou plus par jour [6].

Efficacité de la SBRT de la prostate

Outre de nombreuses séries rétrospectives et prospectives, deux études randomisées ont été publiées. Dans le cadre de l'étude HYPO-RT-PC, des hommes atteints de CP à un stade de risque intermédiaire ou élevé ont été randomi-

sés pour recevoir soit 42,7 Gy en sept fractions, trois jours par semaine, soit une RT fractionnée conventionnelle (78 Gy en 39 fractions, cinq jours par semaine). Après un suivi de cinq ans, la survie sans maladie était identique dans les deux groupes, à savoir 84% [7]. Les EI aigus étaient un peu moins fréquents dans le groupe avec fractionnement conventionnel que dans le groupe SBRT, tandis que la toxicité tardive était similaire dans les deux groupes [7]. Une publication subséquente sur la qualité de vie à long terme a montré que la SBRT était aussi bien tolérée jusqu'à six ans après la fin du traitement [8].

En 2019, les résultats de la toute dernière étude randomisée PACE-B, qui a évalué la toxicité de la SBRT dans le CP, ont été publiés. Dans cette étude, des hommes atteints de CP à un stade de risque faible ou intermédiaire (Gleason 7a uniquement) ont reçu soit une RT traditionnelle (39 ou 20 fractions), soit une SBRT ultra-hypofractionnée (36,25 Gy en cinq fractions sur 1–2 semaines). En 2022, les données de toxicité à deux ans ont été publiées dans «Lancet Oncology» et étaient comparables pour la SBRT en cinq fractions et les schémas de radiothérapie conventionnels. La SBRT de la prostate était considérée comme sûre et présentait de faibles taux d'EI [9]. Ces données sont nettement plus favorables que les résultats de l'étude PROTECT citée ci-dessus.

SBRT vs. PR:

Existe-t-il des données comparatives?

L'étude PACE-A a fourni pour la première fois des données issues d'un plan d'étude randomisé ayant directement comparé la tolérance d'une SBRT (36,25 Gy en cinq fractions sur 1–2 semaines) à celle d'une PR en cas de CP localisé. Les résultats ont pour l'heure été publiés uniquement sous forme d'abstract, il reste à attendre la publication intégrale. Par rapport à la PR, les patients traités par SBRT ont montré une meilleure continence urinaire (4,5% vs. 46,9% $p < 0,001$; définie comme la nécessité d'au moins une protection urinaire par jour) et moins d'altérations de la fonction sexuelle selon le «Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) Score» ($p < 0,001$). La toxicité gastro-intestinale était faible, mais les patients traités par SBRT ont signalé des altérations intestinales légèrement accrues après deux ans. Ces résultats contribuent à une meilleure compréhension des options thérapeutiques pour le CP localisé et permettent aux patients de prendre des décisions éclairées [10].

Les thérapies focales «à la loupe»

Alors que la PR et la RT sont les traitements standard établis pour le CP localisé, de nombreuses TF expérimentales sont de plus en plus

utilisées dans la pratique clinique pour le traitement partiel de la prostate. Les lignes directrices internationales en la matière recommandent toutefois de n'y recourir que dans le cadre d'études prospectives soigneusement conçues ou en cas de refus explicite des traitements standard par le patient [11].

De nombreuses publications soulignent le taux de récurrence élevé après une TF [12–14], de sorte que la TF seule ne peut actuellement pas être considérée comme un traitement curatif standard. Ceci est valable quel que soit le type de TF utilisé (ultrasons focalisés de haute intensité [HIFU], cryothérapie, «nanoknife» et curiethérapie focale). En outre, des preuves de niveau 1 font défaut pour confirmer leur efficacité et leur sécurité par rapport à un traitement standard établi. De plus, aucun avantage avéré par rapport à la surveillance active n'a pu être démontré jusqu'à présent [15]. Il faut par ailleurs tenir compte du fait qu'un traitement de sauvetage, très souvent nécessaire après une TF, peut entraîner une toxicité nettement plus élevée. En résumé, les TF ne peuvent actuellement pas être considérées comme une procédure standard.

Conclusion/perspectives

Des preuves très solides soutiennent l'utilisation de la SBRT en cas de CP localisé comme alternative à la RT modérément hypofractionnée ainsi qu'à la PR. Plusieurs études ont montré des taux élevés de contrôle biochimique et de faibles taux de toxicité tardive. Ces données ouvrent la voie à un changement significatif de paradigme dans le traitement du CP et à la possibilité d'un traitement curatif par le biais d'un traitement ambulatoire non invasif, avec un minimum de contraintes pour nos patients.

Correspondance

Prof. Dr méd. Daniel M. Aebbersold
Universitätsklinik für Radio-Onkologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern

Daniel.Aebbersold[at]insel.ch

Conflict of Interest Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(17):1547–58.
- Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J M*. 2016;375(15):1425–37.
- Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2325–32.

- Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1047–60.
- Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1884–90.
- Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton PC, Barocas D, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: executive summary of an ASTRO, ASCO and AUA evidence-based guideline. *J Urol*. 2019;201(3):528–34.
- Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10196):385–95.
- Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, Beckman L, Tavelin B, Norman D, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):235–45.
- Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Chu W, Loblaw A, Ford D, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1308–20.
- Van As NJ, Tree A, Ostler PJ, van der Voet H, Ford D, Tolan S, et al. PACE-A: An international phase 3 randomised controlled trial (RCT) comparing stereotactic body radiotherapy (SBRT) to surgery for localised prostate cancer (LPCa) – primary endpoint analysis. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl 6):abstract298.
- European Association of Urology (EAU) [Internet]. Arnheim (NL): EAU [consulté le 20.8.2023]. Publications and Appendices of the Prostate Cancer guideline – Uroweb. Disponible sous: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/publications-appendices>
- Bakavicius A, Marra G, Macek P, Robertson C, Abreu AL, George AK, et al. Available evidence on HIFU for focal treatment of prostate cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol*. 2022;48(2):263–74.
- Duwe G, Boehm K, Haack M, Sparwasser P, Brandt MP, Mager R, et al. Single-center, prospective phase 2 trial of high-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with unilateral localized prostate cancer: good functional results but oncologically not as safe as expected. *World J Urol*. 2023;41(5):1293–9.
- Bates AS, Ayers J, Kostakopoulos N, Lumsden T, Schoots IG, Willemse PM, et al. A systematic review of focal ablative therapy for clinically localised prostate cancer in comparison with standard management options: limitations of the available evidence and recommendations for clinical practice and further research. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(3):405–23.
- Valerio M, Cerantola Y, Eggen SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, Emberton M. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol*. 2017;71(1):17–34.



PD Dr méd. Mohamed Shelan
Universitätsklinik für Radio-Onkologie,
Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern