

# Radiothérapie après prostatectomie : expérience au Luxembourg de 2005 à 2006

**M.Untereiner\*, S.Renard-Oldrini\*\*, H.Mecellem\*, D.Burie\*, Y.Lassen,  
R.Ruchaud Phy\*, S.Joseph Phy\*, L.Harzee Phy\***

## **Résumé :**

La prostatectomie radicale constitue une option thérapeutique pour le cancer de la prostate localisé (T1 et T2). Après prostatectomie, les facteurs de pronostic définissant un risque de récurrence sont : atteinte capsulaire, atteinte de la tranche de section, atteinte des vésicules séminales. Deux essais randomisés démontrent un bénéfice de la radiothérapie adjuvante en terme de contrôle local et de survie sans récurrence biochimique.

En 2005 et 2006, 12 patients ont été traités par radiothérapie dans la loge de prostatectomie au Centre François Baclesse. L'irradiation post-opératoire immédiate a été privilégiée. La toxicité tardive est limitée à un de grade 1 (1 cas sur 8).

Sur base de la littérature, l'irradiation post-opératoire est proposée préférentiellement de façon immédiate devant au moins un des facteurs défavorables, ou éventuellement secondairement en cas de récurrence biologique (précocement, c'est à dire pour PSA inférieur à 0.5).

**Mots-clés :** cancer, prostatectomie, radiothérapie post-opératoire, résultats

## **Abstract :**

Radical prostatectomy is a therapeutic option for the treatment of localized prostate cancer (T1 and T2). The prognostic factors which define risks of recurrence after prostatectomy are : capsular invasion, invasion of resection margins, seminal vesicle invasion.

Two randomized trials show that adjuvant radiotherapy improves local control and biochemical recurrence-free survival.

Between 2005 and 2006, 12 patients of Centre François Baclesse have been irradiated on the prostatic loge. Immediate post-operative radiotherapy was preferably used. Late toxicity (grade 1) occurred only in one patient (1 case out of 8).

---

\* Centre François Baclesse B.P. 436 L-4005 ESCH-SUR-ALZETTE, \*\*Interne des Hôpitaux de Nancy

Based on the literature, immediate postoperative irradiation is preferentially proposed in case of unfavourable factors, or possibly used secondly, in case of biological recurrence (in early situation i.e. PSA < 0.5).

**Key words :** cancer, prostatectomy, postoperative radiotherapy, results

### **Introduction :**

La prostatectomie radicale est, avec la radiothérapie externe et la curiethérapie, un des trois traitements curatifs reconnus dans l'adénocarcinome localisé de la prostate (stade T1 et T2). Lorsque le choix du patient et de l'urologue s'est porté sur la prostatectomie (sur la base de l'âge du patient, de critères pronostiques et de la morbidité propre à chaque option de traitement), il convient d'évaluer, pour chaque patient, le résultat post-opératoire en terme d'anatomo-pathologie.

Dés lors, la discussion multidisciplinaire (urologue-radiothérapeute) permet de proposer à certains patients à risque de récurrence locale l'opportunité d'une radiothérapie post-opératoire de rattrapage. Si cette option de traitement complémentaire améliore les chances de guérison, elle augmente aussi les risques d'effets délétères (ceux de la chirurgie s'additionnant à ceux de la radiothérapie).

Le Centre François Baclesse publie ici ses résultats les plus récents (2005-2006) de radiothérapie après prostatectomie, avec un recul de un an.

### **Matériel :**

12 patients ont bénéficié d'une radiothérapie de la loge prostatique en 2005 et 2006 au Centre François Baclesse. La moyenne d'âge est de 62.6 ans (48-71). On peut distinguer 2 groupes.

Le premier groupe est composé des 5 patients irradiés en phase post-opératoire immédiate : (dans les deux mois suivant l'intervention). La stadification TNM (cf. tableau 1) postopératoire est pT3a ou pT3b, R0 ou R1, N0 sauf un cas N1. Le score de Gleason est variable : un 10, deux 8, un 6 et un 5. La valeur moyenne du PSA pré-opératoire est de 19 (4.3-26.6).

Le deuxième groupe est composé de 7 patients irradiés en phase post-opératoire tardive : (en raison d'une progression biologique). La stadification TNM post-opératoire est : 2 pT2 R0, 1 pT3a R0, 2 pT3b R0, 1 pT3a R1 N1 et 1 R1 sans statut pT connu. On remarque que sur 7 patients, 5 sont pT3 et/ou R1. Le score de Gleason est variable : un 8, quatre 7, un 6, un 5.

Le délai post-opératoire moyen est de 20 mois (6-44).

T1	Non palpable, ni visible
T1a	<5% du tissu réséqué
T1b	>5% du tissu réséqué
T1c	Biopsie à l'aiguille
T2	Limité à la prostate
T2a	<à la moitié d'un lobe
T2b	>à la moitié d'un lobe
T2c	Les 2 lobes
T3	Extension au-delà de la capsule prostatique
T3a	Extension extra-capsulaire
T3b	Envahissement des vésicules séminales
T4	Fixée ou envahissant les structures adjacentes : col vésical, sphincter externe, rectum, muscles élévateurs, paroi pelvienne
N1	Ganglion(s) lymphatique(s) régionaux
M1a	Ganglion(s) lymphatique(s) non régionaux
M1b	Os M1c Autre(s) localisation(s)
R0	Pas de résidu
R1	Résidu microscopique (marges envahies)
R2	Résidu macroscopique

*Tableau 1: classification TNM des adénocarcinomes prostatiques, 6<sup>e</sup> édition*

### **Méthode :**

Radiothérapie : 4 patients ont été traités par radiothérapie conformationnelle (RT-CF) et 8 patients ont été traités par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT). Les volumes cibles irradiés et les doses reçues, selon la technique d'irradiation et le délai post-opératoire sont résumés dans le tableau 2. La dose dans la loge prostatique est délivrée en deux temps, différenciés par les marges appliquées autour du volume contourné. Ces marges sont composées de la marge clinique (mc), liée aux incertitudes concernant l'extension microscopique, et la marge interne et la marge set up (IM+SM), correspondant aux incertitudes techniques (mouvements internes du patient et incertitudes de repositionnement sous l'appareil). Pour le premier temps, la mc est en général de 7mm, sauf en direction du rectum où la mc est de 5mm ; IM+SM est de 5mm. Pour le deuxième temps, la mc est de 3mm, sauf en direction du rectum, où la mc est de 0mm et IM+SM est de 5mm.

	RT-CF	IMRT	RTE post op immédiate	RTE post op tardive	Nombre total patients
Loge prostatique premier temps 46 Gy	4	8	5	7	12
Loge prostatique boost 24 Gy	3	6	4	5	9
Loge prostatique boost 28 Gy	1	2	1	2	3
Aires ganglionnaires Pelviennes 46 Gy	1	3	2	2	4

*Tableau 2 : doses administrées aux différents volumes cibles*

Hormonothérapie : 4 des 12 patients ont bénéficié d'une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie : 1 patient en post-opératoire immédiat et 3 patients en récurrence biologique.

### **Résultats :**

Les patients ont été suivis (alternativement ou exclusivement) par l'urologue et le radiothérapeute. La toxicité au niveau du rectum et de la vessie, le taux de PSA et l'évolution de la maladie ont été enregistrés à un an de la fin du traitement.

4 patients sont perdus de vue.

Toxicité rectale : aucune toxicité rectale n'est signalée parmi les 8 patients suivis. (cf. tableau 3)

Toxicité urinaire : 1 patient signale une pollakiurie et une dysurie modérées (cystite tardive de grade 1) (cf. tableau 4). Le pourcentage de vessie recevant 60Gy (V60) est de 11%, soit bien inférieur au seuil recommandé de 60% (référentiel du Centre François Baclesse).

### Evolution des patients :

- 6 patients ont une évolution favorable, avec une valeur de PSA à un an inférieure à 0.4ng/ml.
- 2 patients ont une évolution défavorable.
- 1 patient présente des métastases osseuses apparues au cours de l'année et actuellement stabilisées, sous hormonothérapie, avec un recul post irradiation de 1 an. Ce patient présentait un stade pT3b N1, Gleason 7, traité suite à une récurrence biologique survenue 44 mois après la prostatectomie, par une dose totale de 70Gy avec irradiation des aires ganglionnaires, sans hormonothérapie concomitante.

- 1 patient présente une reprise de la progression biologique à 9 mois, il est actuellement sous hormonothérapie avec une valeur de PSA inférieure à 0.1ng/ml. Il présentait un stade pT3a N0 R1, Gleason 8, PSA 5.6ng/ml, traité immédiatement (2 mois) après la chirurgie par une dose totale de 74 Gy avec irradiation des aires ganglionnaires, sans hormonothérapie concomitante. A noter le jeune âge du patient (51 ans), qui est un facteur supplémentaire de mauvais pronostic.
- 1 patient présente une persistance à 1 an d'une valeur de PSA à 0.46, cette valeur est à suivre par des dosages ultérieurs, en l'absence d'argument formel en faveur d'un échec local actuellement. Il présentait un pT3b N0, Gleason 7, traité 26 mois après la chirurgie par 70 Gy avec irradiation des aires ganglionnaires.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Inconfort rectal, pas d'intervention médicale indiquée	Symptômes n'interférant pas avec la qualité de vie, intervention médicale indiquée	Incontinence des selles ou autres symptômes interférant avec la qualité de vie, intervention chirurgicale indiquée	Pronostic vital engagé	Décès

Tableau 2: classification des rectites radiques (CTCTAE v3.0)

Grade	1 Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Asymptomatique	Pollakiurie avec dysurie, hématurie macroscopique	Transfusion, antalgiques, irrigation vésicale	Saignements vésicaux majeurs, sans intervention indiquée	Décès

Tableau 3: classification des cystites radiques (CTCTAE v3.0)

### Discussion :

La définition de critères précis d'indication de radiothérapie post-opératoire et la définition de récurrence biologique doivent être discutées.

La radiothérapie post opératoire immédiate : l'étude 22911 de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)(1)(2) a comparé, chez des

patients atteints de cancers classés pT3 après résection R0 ou R1, une radiothérapie adjuvante de 60 Gy à une surveillance avec radiothérapie en cas de récurrence biochimique isolée. Cette étude a montré une augmentation significative de la probabilité de survie sans récurrence biochimique à 5 ans, et une diminution de la probabilité de récurrence locale, chez les patients traités par irradiation adjuvante (74% de survie sans récurrence ni clinique ni biologique à 5 ans vs 52.6%,  $p < 0.0001$ ). Par ailleurs, les résultats préliminaires de l'essai de phase III AR 96-02(3) sont en faveur de la radiothérapie adjuvante (81% de survie sans récurrence biologique vs 60% en surveillance simple, chez des patients pT3 R0-1 N0M0). Sur la base de ces données, même en attendant des résultats de survie globale, la radiothérapie post-opératoire immédiate est actuellement indiquée en cas de tumeur classée pT3 après résection R0 ou R1, chez les patients de moins de 75 ans.

Les récurrences biologiques et cliniques : selon l'AFU (Association Française des Urologues), le critère de la rémission après chirurgie est une valeur de PSA indétectable à 3 mois ou inférieure à 0.06ng/ml avec un test hypersensible. La récurrence biologique correspond à une élévation de la valeur de PSA sur 3 dosages successifs, réalisés à un mois d'intervalle. Le plus important facteur prédictif de réussite de la radiothérapie de rattrapage est la valeur du PSA: 50% des patients ayant une valeur de PSA inférieure ou égale à 0.5 sont en vie sans progression à 6 ans, contre 26% lorsque la valeur est supérieure à 0.5(4). Les autres facteurs de bon pronostic sont : un temps de doublement de la valeur de PSA >12 mois, l'absence d'atteinte des tranches de section chirurgicales, un score de Gleason <7, l'absence d'envahissement ganglionnaire lors de la prostatectomie, l'absence d'envahissement des vésicules séminales. La rechute clinique a un pronostic beaucoup plus défavorable que la rechute biologique.

La place de l'hormonothérapie concomitante : plusieurs essais sont en cours pour déterminer l'intérêt de l'hormonothérapie concomitante à la radiothérapie et sa durée, en fonction des différents facteurs pronostics. Il n'existe actuellement pas de consensus.

### **Conclusion :**

Peu de toxicités tardives sont à déplorer concernant les patients irradiés dans la loge de prostatectomie au Centre François Baclesse en 2005 et 2006 (pas de toxicité rectale, 1 toxicité urinaire de grade 1, sur 8 patients suivis à un an). De plus, l'analyse de la littérature montre d'une part l'intérêt de la radiothérapie adjuvante (post-opératoire immédiate) en cas de pT3, par rapport à la radiothérapie de rattrapage en cas de récurrence biologique, et d'autre part l'importance d'une valeur de PSA basse, comme facteur de bon pronostic et de réussite de la radiothérapie de rattrapage en cas de récurrence biologique.

Ces données, fondées sur l'expérience luxembourgeoise conjointe des urologues et des radiothérapeutes, ont conduit à privilégier la pratique de l'irradiation post-

opératoire immédiate systématique des patients pT3. Par ailleurs, en cas de récurrence biologique confirmée, l'indication de la radiothérapie doit être posée le plus précocement possible, en tout cas avant que le taux de PSA ne dépasse 0.5.

La place de l'hormonothérapie concomitante à la radiothérapie après prostatectomie n'est pas définie actuellement. Le Conseil Scientifique du Centre François Baclesse (en date du 19.03.2008) a émis un avis favorable pour la participation du Luxembourg à un essai randomisé de l'EORTC (5) qui a pour objectif principal de répondre à cette question.

### **Bibliographie :**

- (1) Bosset M.,Maingon P.,Bosset J.F., Radiothérapie pour récurrence biochimique isolée après prostatectomie pour cancer de prostate : quels volumes ?, *Cancer/Radiothérapie* 10(2006)117- 123
- (2) Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al. Post-operative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005, in press.
- (3) Wiegel T, Bottke D, Willich N et al. Phase III results of adjuvant radiotherapy versus wait and see in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (abstract 4513)
- (4) Carrie C., Pommier P., Indications et résultats de la radiothérapie de rattrapage dans les cancers de la prostate, *Cancer/Radiothérapie* 11(2007)370-372
- (5) EORTC, Protocol 22043-30041, Post-operative external radiotherapy combined with neo-adjuvant, concomitant and adjuvant hormonal treatment versus postoperative external radiotherapy alone in pathological stage pT3a-bR0-1/pT2R1, N0M0 Gleason score 5-10 prostatic carcinoma. A Phase III study.

Note : Remerciements aux urologues luxembourgeois, qui ont permis la réalisation de ce travail, au bénéfice des patients.