

Association hormonothérapie et radiothérapie dans le cancer de prostate localement avancé

Association of radiotherapy and hormone therapy in locally advanced prostate cancer

Article reçu le 11 octobre 2011,
accepté le 5 mars 2012
Tirés à part : C. Hennequin

Laurent Quero, Stéphanie Wong-Hee-Kam, Sofia Rivera, Christophe Hennequin
Hôpital Saint-Louis, service de cancérologie-radiothérapie, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France
<christophe.hennequin@sls.ap-hop-paris.fr>

Pour citer cet article : Quero L, Wong-Hee-Kam S, Rivera S, Hennequin C. Association hormonothérapie et radiothérapie dans le cancer de prostate localement avancé. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : S30-S36.
doi : 10.1684/bdc.2012.1567.

Résumé. L'association d'une radiothérapie et d'une hormonothérapie est devenue le standard de traitement des cancers de prostate localisés à haut risque du fait de deux groupes d'essais randomisés. Plusieurs essais ont démontré le bénéfice de l'association en comparaison de la radiothérapie exclusive : ces essais ont maintenant plus de dix ans de recul et montrent un bénéfice en survie globale. Trois essais plus récents ont comparé à l'association une hormonothérapie seule : là aussi un bénéfice en survie est mis en évidence pour l'association. Des questions se posent encore sur la durée optimale de l'hormonothérapie, en particulier au vu des effets secondaires de celle-ci. Les patients de pronostic intermédiaire semblent bénéficier d'une hormonothérapie courte alors que ceux avec un score de Gleason 8-10 tireraient bénéfice d'une hormonothérapie longue. Les modalités précises de la radiothérapie sont également en cours d'évaluation. ▲

Abstract. Combination of radiotherapy and androgen deprivation is now considered as the standard of care for patients with a localized prostate cancer but poor prognostic factors. Two groups of randomized trials have led to this recommendation. Some have compared radiotherapy alone versus hormonal treatment and radiotherapy: these trials demonstrated, now with a long follow-up, an improvement in 10-year survival for the combined treatment. Three recent trials compared androgen deprivation alone or combined with radiotherapy; a benefit in survival was also demonstrated in favour of the combination. Some questions remained concerning the optimal duration of hormonal treatment, in view of its potential side effects. Patients in the intermediate prognostic groups could receive a short-term androgen deprivation, but those with a high Gleason score must be treated with a long-term hormonal treatment. Modalities of radiotherapy, regarding volumes and dose must also be precised in the next years. ▲

Mots clés : cancer de prostate, hormonothérapie, radiothérapie

Key words : prostate cancer, androgen deprivation, radiotherapy

L'association hormono-radiothérapie est actuellement devenue un des standards thérapeutiques des cancers de prostate localement avancés. Nous allons passer en revue les données scientifiques sur lesquelles est fondé ce standard et les interrogations qu'il suscite.

Quel rationnel biologique pour l'association radiothérapie-hormonothérapie ?

La déprivation androgénique induit très rapidement des modifications cytologiques des tumeurs prostatiques

avec, en particulier, une réduction du nombre de cellules tumorales par quiescence ou apoptose [1]. Cependant, l'éradication complète des tumeurs greffées chez l'animal est rare.

Les premières données concernant les interactions entre radiations ionisantes et hormonothérapie ont été obtenues chez l'animal. Zietman *et al.* ont ainsi décrit une diminution de la dose nécessaire pour contrôler 50 % des tumeurs (TCD50) dans les modèles animaux, des tumeurs Shionogi ou des tumeurs androgénosensibles R3327-G [2]. La séquence des traitements était critique, puisque la diminution maximale de la TCD50 était observée quand la déprivation androgénique était débutée avant l'irradiation et quand la réduction tumorale post-hormonothérapie était à son pic.

Une augmentation significative et supra-additive (synergique) de l'apoptose lors des traitements combinés a été rapportée [3], mais celle-ci n'est observée que si l'hormonothérapie précède l'irradiation et elle ne se maintient pas avec le temps. Par ailleurs, elle disparaît quand l'irradiation est multifractionnée [4], alors qu'il existe toujours une interaction supra-additive sur la croissance tumorale. Cela suggère que l'apoptose n'est pas le principal mécanisme de l'interaction radiothérapie-hormonothérapie et que le retard de croissance observé est plus en rapport avec un ralentissement de la prolifération (effet cytostatique) ou a un effet sur le microenvironnement.

La détermination d'une supra-additivité entre les deux modalités thérapeutiques passe, cependant, par l'analyse des modèles cellulaires. La lignée LNCaP peut être cultivée dans un milieu spécial, avec ou sans androgènes. Les courbes de survie cellulaire sous irradiation apparaissent alors identiques [3], que les cellules soient privées ou non d'androgènes. L'effet apparaît purement additif, portant uniquement sur un ralentissement de la croissance tumorale.

En définitive, l'effet des traitements combinés observé en clinique provient plus d'une simple additivité, portant essentiellement sur un ralentissement de la prolifération tumorale, voire sur une addition des effets cytotoxiques. La diminution du nombre de cellules clonogéniques est probablement un facteur impor-

tant également, expliquant le bénéfice des traitements néoadjuvants [5]. La survie est sans doute le critère de jugement le plus pertinent et l'utilisation du PSA comme paramètre prédictif de la réponse clinique ultérieure après traitement combiné est non fondée.

Hormono-radiothérapie versus radiothérapie exclusive

Au vu des résultats plutôt décevants de la radiothérapie conventionnelle (60-70 Gy) dans les stades avancés, plusieurs études ont été initiées dans le courant des années 1980, en cherchant à évaluer l'impact d'une hormonothérapie sur l'évolution de la maladie. Le seul critère de jugement valable pour ces essais est la survie ou, à défaut, la survie spécifique. Il est en particulier bien clair que le contrôle biochimique ne peut être retenu, les patients sous hormonothérapie auront toujours une survie avec un taux de PSA normal plus longue que ceux sous irradiation seule, sans que cela ne se traduise ultérieurement par une augmentation de la durée de survie.

Plusieurs essais randomisés ont évalué l'intérêt d'associer une hormonothérapie à l'irradiation mais quatre études [6-9] ont, en définitive, le nombre de patients, la rigueur méthodologique et le recul suffisant pour permettre d'établir le concept d'hormono-radiothérapie comme un standard thérapeutique dans cette indication (tableaux 1 et 2). Elles comportaient toutes un bras contrôle radiothérapie exclusive (schématiquement, 45-50 Gy sur les aires ganglionnaires pelviennes et 65-70 Gy sur le volume prostatique) et un bras expérimental associant la même irradiation à une hormonothérapie. L'objectif des essais RTOG 85-31 [8] et de l'EORTC [10] était celui d'un traitement adjuvant visant à lutter contre la maladie générale, alors que celui de RTOG 86-10 [9] était celui d'une réduction tumorale avant radiothérapie avec pour but un meilleur contrôle local. Ces études ont toutes mis en évidence un bénéfice sur le contrôle local, le contrôle biochimique ou même l'apparition des métastases. L'étude de l'EORTC a mis en évidence un bénéfice clair sur la survie : à dix ans, elle est de 39,8 % après radiothérapie seule contre 58,1 % pour le bras combiné ($p < 0,0001$).

Tableau 1. Principaux essais validant le concept d'hormono-radiothérapie des cancers prostatiques localement avancés.

	RTOG 85-31 [8]	RTOG 86-10 [9]	EORTC [10]	TTROG [7]
Population	T3 et/ou cN+/pN+ Patients pT3a/pT3b après prostatectomie (# 15 % des patients)	Prostate T2-T4 volumineuse (> 25 cm ² au TR)	T1-T2 grade 3 ou T3-T4	Groupe défavorable (# 80 %)
Hormonothérapie	LH-RH débuté en fin de RT jusqu'à progression	LH-RH + flutamide 2 mois avant et pendant la RT	LH-RH débuté à j1 de la RT et poursuivis 3 ans	LH-RH débuté 2 ou 5 mois avant la RT
Nombre de patients	977	456	415	802

RT : radiothérapie ; TR : toucher rectal.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978688>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978688>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)