



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Associations d'hormonothérapie et de radiothérapie pour le cancer de prostate



Combination of radiotherapy and androgen deprivation therapy for localized prostate cancer

C. Hennequin*, I. Fumagalli, V. Martin, L. Quero

Service de cancérologie-radiothérapie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer de prostate
Hormonothérapie
Radiothérapie

Keywords:

Prostate cancer
Androgen deprivation
Radiotherapy

R É S U M É

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 de survie globale. Trois essais plus récents ont comparé à l'association une hormonothérapie seule : là aussi un bénéfice en survie a été 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 atteints de cancer de pronostic intermédiaire semblent bénéficier d'une hormonothérapie courte alors que ceux atteints d'un cancer de score de Gleason 8 – 10 tireraient bénéfice d'une hormonothérapie longue. Les modalités précises de la radiothérapie sont également en cours d'évaluation.

© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

A B S T R A C T

Combination of radiotherapy and androgen deprivation is now considered as the standard of care for patients with a localized prostate cancer but poor prognosis 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 précised in the next years.

© 2017 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

Les combinaisons associant une suppression androgénique et l'irradiation sont devenues, dans de nombreuses situations

cliniques, un standard de traitement [1,2]. Classiquement, les cancers de prostate localisés sont divisés en trois groupes pronostiques selon le stade clinique, la concentration d'antigène spécifique de la prostate et le score de Gleason. Si les patients du groupe favorable ne relèvent pas d'une surveillance active, et si une irradiation est l'option choisie, elle doit être exclusive, sans nécessité d'y associer une hormonothérapie. Pour les deux autres groupes pronostiques, nous allons résumer les résultats de ces associations.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.hennequin2@ap-hop-paris.fr (C. Hennequin).

2. Quel rationnel biologique pour l'association de radiothérapie et d'hormonothérapie ?

La testostérone est un des principaux facteurs de croissance des cellules tumorales prostatiques, en tout cas lors de la maladie initiale [3]. Le gène de l'antigène spécifique de la prostate est directement sous l'influence de la testostérone, ce qui en fait un paramètre d'hormonosensibilité, mais diminue sa valeur pronostique en cas de traitement combiné.

La suppression androgénique est la principale modalité d'hormonothérapie associée à l'irradiation. Elle induit très rapidement des modifications cytologiques des tumeurs prostatiques avec en particulier une réduction du nombre de cellules tumorales par quiescence ou apoptose [4]. 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 décrits 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 [5]. La séquence des traitements était critique, puisque la diminution maximale de la TCD50 était observée quand la suppression androgénique était débutée avant l'irradiation, quand la réduction tumorale après l'hormonothérapie était à son pic.

Une augmentation significative de l'apoptose lors des traitements combinés a été rapportée, mais celle-ci n'est observée que si l'hormonothérapie précède l'irradiation, et elle ne se maintient pas avec le temps [6]. Cela suggère que l'apoptose n'est pas le principal mécanisme de l'interaction entre radiothérapie et hormonothérapie et que le retard de croissance observé est plus en rapport avec un ralentissement de la prolifération (effet cytostatique) plutôt qu'à un effet cytotoxique accru. La diminution du nombre de cellules clonogéniques est probablement un facteur important également, expliquant le bénéfice des traitements néoadjuvants.

Plus récemment, il a été montré que plusieurs gènes codant pour des enzymes de réparation (Ku70, DNA-PK) étaient sous la dépendance des androgènes [7]. La suppression androgénique, qui va inhiber la synthèse de ces gènes, favorise alors l'efficacité de l'irradiation, comme le montre l'augmentation de la fréquence des cassures double-brins lors des associations thérapeutiques [8].

3. Stades défavorables : validation du concept

3.1. Définition

Initialement, ils étaient définis essentiellement sur des critères cliniques, le toucher rectal mettant en évidence une extension extracapsulaire (stades localement avancés). Puis progressivement,

l'intégration des deux autres composantes pronostiques a permis de définir ce groupe défavorable : stade cT3 ou plus, concentration d'antigène spécifique de la prostate supérieure ou égale à 20 ng/mL ou score de Gleason supérieur ou égal à 8.

Au vu des résultats plutôt décevants de la radiothérapie classique (60–70 Gy) dans les stades avancés, plusieurs études ont été initialisées 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 une concentration d'antigène spécifique de la prostate normale plus longue que ceux sous irradiation seule, sans que cela ne se traduise ultérieurement par une augmentation de la durée de survie.

3.2. Essais fondateurs

Plusieurs essais randomisés ont évalué l'intérêt d'associer une hormonothérapie à l'irradiation mais quatre études ont, en définitive, le nombre de patients, la rigueur méthodologique et le recul suffisant pour permettre d'établir le concept d'hormonothérapie comme un standard thérapeutique dans cette indication (Tableau 1) [9–12]. Elles comportaient toutes un bras contrôle radiothérapie exclusive (schématiquement, 45 à 50 Gy dans les aires ganglionnaires pelviennes, et 65 à 70 Gy dans le volume prostatique) et un bras expérimental associant la même irradiation à une hormonothérapie. L'objectif des essais du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 85–31 et de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) étaient celui d'un traitement adjuvant visant à lutter contre la maladie générale, alors que celui de RTOG 86–10 était celui d'une réduction tumorale avant radiothérapie, avec pour but un meilleur contrôle local [9,11,12]. Ces études ont toutes mis en évidence un bénéfice sur le contrôle local, le contrôle biochimique ou même l'apparition de métastases. L'étude de l'EORTC a mis en évidence un bénéfice clair sur la survie : à 10 ans, la probabilité était de 39,8 % après radiothérapie seule contre 58,1 % pour l'association ($p < 0,0001$). Dans l'essai RTOG 85–31, il est intéressant de noter qu'une différence significative en termes de survie globale n'a été observée qu'au bout de 10 ans de suivi [11] ; à 10 ans, les probabilités de survies globales des patients traités par irradiation exclusive ou par l'association étaient de 71 % et de 76 %, et à 10 ans de 38 % et de 47 % ($p = 0,0043$). En revanche, en cas de score de Gleason 8–10, la différence en survie était déjà significative à 5 ans (53 % contre 67 % ; $p = 0,0061$) et confirmée à 10 ans.

D'autres essais, de moindre importance et plusieurs séries rétrospectives ont confirmé la validité de l'association et ont permis

Tableau 1

Principaux essais évaluant la combinaison de radiothérapie et d'hormonothérapie longue pour les cancers prostatiques du groupe pronostique défavorable.

Essai	Population	Durée de l'hormonothérapie (mois)	Nombre de patients	Bénéfice absolu (%)			
				Survie globale	Survie spécifique	Survie sans métastases	Contrôle local
RTOG 85-31 [11]	T3 et/ou cN+/pN+	À vie	977	10	15	6	15
RTOG 86-10 [12]	Prostate T2-T4 « volumineuse » (> 25 cm ² au toucher rectal)	4	456	NS	13	12	NS
EORTC [9]	cT1-T2 grade3 ou cT3-T4	36	415	18,3	20,1	20,8	17,5
TTROG [10] ^a	Groupe défavorable (80 %)	3	802	NS	NS	NS	12,5
		6		13,3	10,6	9,7	14,9

NS : non significatif. Ces quatre études ont un recul moyen de 10 ans et les chiffres sont donnés à 10 ans. Seuls les bénéfices significatifs ont été mentionnés : le chiffre indiqué correspond à la différence entre groupe expérimental et groupe contrôle.

^a L'étude du TTROG comportait trois bras : radiothérapie seule, radiothérapie et hormonothérapie de trois mois, radiothérapie et hormonothérapie de six mois.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5525760>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5525760>

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