

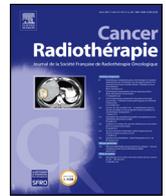


Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Communication brève

## Rôle de la radiothérapie ablative des métastases chez les patients atteints de cancer de la prostate oligométastatique hormonosensible : un essai du Groupe d'étude des tumeurs urogénitales et de l'Association française d'urologie



*A randomized controlled trial of metastases-directed treatment in patients with metastatic prostate cancer using stereotactic body irradiation: A GETUG–AFU trial*

P. Blanchard<sup>a,\*</sup>, S. Foulon<sup>b</sup>, G. Louvel<sup>a</sup>, M. Habibian<sup>c</sup>, K. Fizazi<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Département de radiothérapie, Gustave-Roussy Cancer Campus, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France

<sup>b</sup> Service de biostatistiques, Gustave-Roussy Cancer Campus, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France

<sup>c</sup> Groupe d'étude des tumeurs urogénitales, Unicancer, 101, rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13, France

<sup>d</sup> Département de médecine oncologique, Gustave-Roussy Cancer Campus, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France

### INFO ARTICLE

#### Mots clés :

Cancer  
Prostate  
Métastase  
Radiothérapie stéréotaxique

#### Keywords:

Cancer  
Prostate  
Metastasis  
Stereotactic radiotherapy

### RÉSUMÉ

Le traitement des cancers de la prostate métastatiques reste actuellement essentiellement palliatif. La situation oligométastatique semble se prêter à une intensification thérapeutique dans un objectif curatif. L'objectif de cet essai était d'évaluer l'intérêt de l'irradiation à doses curatives de l'ensemble des sites de maladie macroscopique (métastase et tumeur primitive) chez les patients atteints de cancer de la prostate oligométastatique à la phase hormonosensible.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

The goal of treatment of metastatic prostate cancer remains palliation. The oligometastatic state could be the right time to intensify therapy by introducing metastases directed treatments. The aim of this trial was to evaluate the benefit of radiotherapy to all macroscopic metastatic sites and to the primary disease in patients with hormone sensitive oligometastatic prostate cancer.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

Le cancer de prostate métastatique est actuellement responsable d'environ 9000 décès par an en France. Le traitement de référence du cancer de la prostate métastatique d'emblée est la castration (suppression androgénique) associée à la chimiothérapie par docétaxel [1–3]. Ce traitement n'est malheureusement que palliatif et les taux de survie sans progression à 4 ans des patients traités par suppression androgénique et docétaxel est environ 36 %

[4]. Les patients en situation de rechute métastatique après un traitement local reçoivent en général le même traitement [5], même s'il n'a pas été validé dans cette situation. Le pronostic semble être légèrement plus favorable, mais cela est peut être lié à un biais d'avance au diagnostic. Des études populationnelles suggèrent que l'addition d'un traitement local au traitement systémique, notamment par une irradiation prostatique, améliorerait les résultats [6,7], mais les risques de biais sont élevés. Des essais thérapeutiques sont en cours dans cette situation.

Le traitement local de la maladie oligométastatique en plus de la maladie prostatique pourrait éventuellement améliorer encore les résultats, en retardant l'apparition de nouvelles métastases, ou par diminution de la charge tumorale. La maladie oligométastatique,

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.blanchard@gustaveroussy.fr (P. Blanchard).

concept débattu, correspond à un profil évolutif lent et avec une faible charge métastatique (en général jusqu'à 3 à 5 sites) [8,9], dont l'identification est permise par les nouvelles techniques d'imagerie, par tomographie par émission de positons (TEP) ou par résonance magnétique nucléaire (IRM) [10–12]. Les nouvelles techniques de radiothérapie en conditions stéréotaxiques ont désormais une efficacité bien établie, et un profil de toxicité faible, pour de multiples sites tumoraux. Dans le cas du cancer de prostate, des études ont montré la faisabilité de la radiothérapie stéréotaxique et suggèrent que sa réalisation dans des cas sélectionnés permettrait de prolonger la durée sans hormonothérapie.

L'objectif de cet essai, financé par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) de 2016, est d'évaluer le rôle de la radiothérapie de l'ensemble des sites de la maladie macroscopique (prostate et métastases) dans le cancer de prostate métastatique hormonosensible. Un essai similaire a été financé par le PHRC de 2015 (investigateur coordonnateur : S. Thureau, Rouen). Cependant, celui-ci concernait plusieurs cancers (poumon, prostate, sein), avait un effectif inférieur à celui-ci et ne permettra donc a priori pas de conclure pour chacune de ces maladies prise individuellement. Le Groupe d'étude des tumeurs urogénitales (Gétug) a donc considéré que la question spécifique du cancer de prostate méritait un essai dédié. Cet essai est promu par Unicancer.

## 2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- cancer de prostate prouvé histologiquement, d'emblée métastatique ou en rechute métastatique ;
- avec au moins une métastase osseuse ;
- et éventuellement adénopathies pelvienne ou extrapelvienne (petit diamètre supérieur à 1 cm ou hyperfixation sur la TEP) ;
- imagerie fonctionnelle réalisée dans le bilan initial (TEP à la choline ou *prostate specific membrane antigen* [PSMA], IRM corps entier) ;
- au maximum cinq sites métastatiques (chaque lésion osseuse ou adénopathie est comptée séparément) ;
- pas de traitement du cancer de la prostate préalable en phase métastatique, en dehors de l'hormonothérapie qui peut avoir été débutée 60 jours avant la randomisation ;
- les patients en situation de rechute métastatique doivent avoir une tumeur primitive contrôlée sur le plan clinique et imagerie (biopsie non requise) et les cibles métastatiques doivent être accessibles à une irradiation à doses ablatives ;
- testostéronémie normale (supérieure à 200 ng/dL) ;
- indice de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-2, patient majeur.

Les critères d'exclusion concernent la présence de métastases non accessibles à un traitement local, la nécessité d'un traitement local pour raison autre (neurologique, douleur), la présence de métastase viscérale ou une contre-indication à l'IRM (requis pour la radiothérapie stéréotaxique vertébrale).

L'inclusion de patients métastatiques de novo et en rechute après traitement local a été longuement discutée et finalement justifiée par la plus grande fréquence de patients en situation de rechute, la faisabilité difficile d'un essai de ce type s'il était restreint à une population et la pertinence clinique de la question dans les deux populations.

## 3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la prolongation de la survie sans résistance à la castration à trois ans. La justification est

l'existence d'une définition consensuelle de la résistance à la castration, la pertinence clinique de ce critère et son caractère prédictif de la mortalité liée au cancer de la prostate. Utiliser un critère tel que la mortalité spécifique n'était pas réaliste en termes de nombre de sujets nécessaires.

Les critères de jugement secondaires sont la survie globale, la survie spécifique, le temps jusqu'à un événement osseux, le temps jusqu'à la résistance à la castration, la proportion de patients pris en charge par hormonothérapie intermittente, la toxicité, la qualité de vie et le coût.

## 4. Nombre de sujets nécessaires, statistiques

Il s'agit d'un essai randomisé de supériorité de phase III en ouvert, multicentrique. Trois-cent-cinquante patients (175 par bras) seront nécessaires pour montrer avec un risque alpha de 5 % et une puissance de 80 % une différence en faveur du traitement expérimental avec un *hazard ratio* de 0,6 (probabilité de survie sans résistance à la castration à 3 ans de 50 % dans le bras contrôle contre 66 % dans le bras expérimental). La randomisation sera stratifiée sur le nombre de métastases (1 à 2 contre 3 à 5) la réalisation d'une chimiothérapie par docétaxel, le caractère de novo ou en rechute après traitement local. L'analyse sera déclenchée après obtention de 124 événements. L'analyse sera stratifiée sur les facteurs de stratification afin de prendre en compte l'hétérogénéité du pronostic dans les différents sous-groupes.

## 5. Description des traitements et schéma de l'étude

Les deux bras de l'essai sont (Tableau 1, Fig. 1) :

- bras contrôle : suppression androgénique à vie, avec ou sans docétaxel (six cycles) ;
- bras expérimental : similaire au bras contrôle avec en plus une irradiation à doses ablatives de l'ensemble de la maladie métastatique

La possibilité d'un *cross-over* a été introduite à la demande de plusieurs investigateurs, pour faciliter les inclusions et pour assurer un traitement équitable dans les deux bras. Cependant, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques ne doit être réalisée qu'après l'occurrence du critère de jugement principal, et si celle-ci demeure faisable malgré la progression tumorale. Dans la mesure où il est possible que le traitement expérimental entraîne des guérisons, l'utilisation d'une hormonothérapie intermittente est autorisée dans les deux bras, selon des critères stricts (déprivation androgénique délivrée pendant au moins deux ans, concentration d'antigène spécifique de la prostate de moins de 1 ng/mL au moment de l'arrêt de la suppression androgénique, surveillance trimestrielle de la concentration d'antigène spécifique de la prostate et de la testostéronémie et réintroduction de la suppression androgénique en cas de réaugmentation de la concentration d'antigène spécifique de la prostate de plus de 2 ng/mL).

Les traitements sont décrits avec précision dans le protocole. En bref, les grandes lignes du traitement expérimental sont :

- radiothérapie prostatique (chez les patients atteints de cancer métastatique de novo) :
  - volume adapté à chaque patient, au minimum prostate et pied des vésicules séminales,
  - dose : soit 74 Gy en 37 fractions ; soit 60 Gy en 20 fractions [13,14],
  - laissé au choix de l'investigateur : irradiation pelvienne en fractionnement standard jusqu'à 46–50 Gy ;
- radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire :

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5525764>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5525764>

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