



➤ Pr Marc Zerbib, Urologue - Hôpital Cochin, Paris

Le Traitement des Récidives Biologiques après Traitement du Cancer de la Prostate Localisé

La récurrence biologique après prostatectomie radicale ou radiothérapie signe la présence d'un cancer résiduel et précède l'apparition de signes cliniques de la maladie.

I. Définitions de l'échec des traitements à visée curative pour cancer localisé de la prostate

a) Après prostatectomie radicale :

Pendant longtemps le consensus n'existait pas et certains considéraient qu'un taux de PSA entre 0.1 et 0.6 ng/ml signalait la récurrence biologique. Le taux est resté longtemps indéfini car après élévation du PSA post-prostatectomie radicale, il avait été montré après élévation du PSA post-prostatectomie radicale, jusqu'à 15% d'hyperplasie bénigne de la prostate sur les biopsies de l'anastomose vésico-urétrale.

Soulignons tout de même que si le PSA est supérieur à 0.4 ng/ml, la récurrence clinique peut survenir, en fonction du score de Gleason entre 6 et 49 mois. C'est pourquoi certains avaient défini la récurrence biochimique par deux dosages

successifs en augmentation au-dessus de 0.4 ng/ml. Finalement il revient à Pound [1] d'avoir défini la récurrence biologique comme toute augmentation du PSA supérieure à 0.2 ng/ml.

b) Après radiothérapie externe et curiethérapie

Le consensus de l'Astro a défini la récurrence par trois dosages consécutivement croissants de PSA indépendamment de la valeur du Nadir [2].

II. Les facteurs prédictifs de récurrence locale ou métastatique

- Après prostatectomie radicale : Ils ont été parfaitement définis par Pound [1] et sont résumés dans le **tableau 1**.

- Après radiothérapie externe : le Nadir du PSA est la variable unique la plus importante sur le plan pronostic. Un Nadir du PSA supérieur à 0.6 ng/ml doit être considéré comme le témoin d'une maladie persistante.

III. Quelle est l'histoire naturelle de la récurrence biochimique après prostatectomie radicale ?

L'expérience du John Hopkins Hospital à Baltimore avec l'équipe de Walsh, rapportée par Pound [1] permet de connaître l'évolution naturelle biochimique et clinique après prostatectomie radicale chez les patients surveillés et non traités avant l'apparition d'une récurrence clinique.

Tableau 1 : Facteurs prédictifs de récurrence locale ou métastatique après prostatectomie radicale

F. Cliniques	Récurrence Locale	Métastases
Délai Augm PSA	>2 ans	< 2 ans
Temps doublement PSA	> 11 mois	< 11 mois
Vélocité PSA	0.75 ng/ml	> 0.75 ng/ml
Stade PATH	CP ou Mg+	VS + ou N+
Score de Gleason	< 7	7

* Pound Jama 281 : 1591-97, 1999

D'après ce travail, après l'élévation du PSA, la médiane d'apparition de métastases cliniques est de cinq ans avec 73 % de patients sans récurrence métastatique si le score de Gleason est < 8 alors que ce pourcentage n'est que de 40% si le score de Gleason est ≥ 8 .

La médiane de décès par métastases est de 5 ans après l'apparition d'une récurrence clinique mais elle est inférieure à 2 ans, si le PSA augmente dans les trois ans qui suivent la prostatectomie radicale.

IV. Quels sont les risques évolutifs après échec de la radiothérapie externe

Ils ont été rapportés par Shipley [3] dans une méta-analyse portant sur 1765 patients (T1B, T1C, T2) entre 1988 et 1999 dans six centres de radiothérapie aux Etats Unis.

A 5 ans, la survie globale est de 85% et la survie spécifique de 95,1%. Cependant à 5 ans en utilisant les critères de l'Astro, la survie spécifique sans élévation du PSA n'est que de 65,8%. Dans cette même étude, quatre groupes pronostiques pour la survie spécifique ont été précisés en fonction du PSA initial avant radiothérapie externe :

la survie spécifique à cinq ans est de 81%, si le PSA initial est < 9.2 ng/ml,

- elle est de 69% pour un PSA $< 19,7$ ng/ml,
- de 47% pour un PSA $> 19,7$ ng/ml avec un score de Gleason entre 2 et 6
- de 29% pour un PSA initial $> 19,7$ ng/ml et un score de Gleason ≥ 7 .

V. Quelles sont les options thérapeutiques adjuvantes après échec d'un traitement local ?

Après prostatectomie radicale, il est possible d'indiquer une radiothérapie adjuvante immédiate ou différée « de sauvetage » ou une hormonothérapie également immédiate ou différée. Après radiothérapie externe ou curiethérapie, il existe la possibilité théorique d'une prostatectomie radicale de sauvetage qui semble très difficile voire contre-indiquée après curiethérapie. Là encore, l'hormonothérapie immédiate ou différée est toujours possible. Enfin, il faut citer des stratégies nouvelles : curiethérapie de sauvetage après radiothérapie, cryothérapie surtout aux Etats Unis et enfin en France les ultrasons focalisés (Ablatherm®) après échec d'une radiothérapie externe.

VI. Place de la radiothérapie adjuvante immédiate ou " de sauvetage " différée après prostatectomie radicale ?

Dans l'attente des résultats de l'étude l'EORTC, comparant la radiothérapie adjuvante immédiate à la radiothérapie « de sauvetage », pour pouvoir définitivement nous l'espérons conclure sur le bénéfice de telle ou telle attitude, le débat reste une source de controverse.

Concernant la radiothérapie immédiate adjuvante après prostatectomie radicale, elle a des partisans de principe en fonction de mauvais facteurs pronostiques de la pièce de prostatectomie pour les uns ou seulement, pour les autres, en cas de marges chirurgicales positives non focales

R2 selon la nouvelle classification TNM. Par contre, le consensus existe sur l'indication « idéale » de la radiothérapie différée « de sauvetage » en cas de pénétration capsulaire ou de marges positives avec un score de Gleason ≤ 7 et une ascension du PSA plus d'un an après la prostatectomie radicale [1]. La radiothérapie « de sauvetage » doit être réalisée dès que le PSA atteint 0,5ng/ml et avant qu'il ne dépasse le taux de 1ng/ml.

Les résultats de la radiothérapie « de sauvetage » **sont bien connus avec un PSA indétectable à 30 mois:**

- **de 78% si la radiothérapie est pratiquée pour un taux de PSA compris entre 0,5 et 1ng/ml et**
- **de 18% si la radiothérapie " de sauvetage " est réalisée alors que le PSA est supérieur à 1ng/ml.**

Par ailleurs, il est actuellement admis qu'aucun résultat ne peut être espéré d'une radiothérapie adjuvante immédiate ou « de sauvetage » si le score de Gleason est ≥ 8 , si les vésicules séminales sont envahies ou s'il s'agit d'un patient N+.

Enfin, la morbidité de cette radiothérapie qu'elle soit immédiate de principe ou différée « de sauvetage » est extrêmement faible tant pour la continence que pour les éventuelles érections.

VII. Quelle est la place d'une hormonothérapie adjuvante après échec d'un traitement à visée locale ?

Théoriquement la médiane d'apparition clinique de métastases après échappement biologique, *en particulier après prostatectomie radicale*, est de cinq ans, *mais il*

existe incontestablement pour le patient (tous les cliniciens le perçoivent) un retentissement psychologique majeur de cette ascension croissante du PSA qui retentit sur sa qualité de vie. D'autre part, il est une règle en oncologie de traiter de petits volumes tumoraux et plusieurs études ont démontré que l'hormonothérapie immédiate était préférable à une hormonothérapie différée pour un patient présentant des ganglions envahis ou des métastases asymptomatiques [4].

Les modalités de cette hormonothérapie adjuvante sont source également de controverse : faut-il faire un blocage androgénique complet, peut-on utiliser une monothérapie par un anti-androgène au long cours et en ce domaine plusieurs études ont montré que le bicalutamide (150 mg) ou le flutamide (750 mg) ont une efficacité identique à l'orchidectomie pour des patients métastatiques ayant un PSA au moment du diagnostic inférieur à 100 ng/ml (ce qui est toujours le cas après échec d'un traitement à visée curative) [5]. Enfin et pour ma part, j'y souscris depuis de nombreuses années, la question d'une hormonothérapie intermittente semble trouver son indication idéale dans ce cadre de récurrence biologique après échec d'un traitement local car elle est efficace en utilisant une monothérapie anti-androgénique qui normalise le PSA, améliore la qualité de vie des patients, et réduit le coût du traitement [5].

VIII. En pratique quand et comment traiter ?

- Après échec d'une prostatectomie radicale :

Rappelons que l'on définit l'échec

biochimique par une élévation du PSA au dessus de 0.2 ng/ml et croissante à deux dosages successifs.

La radiothérapie « de sauvetage » différée est indiquée entre 0,5 et 1ng/ml si le score de Gleason est ≤ 7 , avec pénétration capsulaire ou marges positives et un PSA augmentant au delà de deux ans ou avec un temps de doublement supérieur à 11 mois. Rappelons qu'il n'y a pas de place pour la radiothérapie adjuvante immédiate ou de rattrapage différée en cas de score de Gleason ≥ 8 , d'envahissement des vésicules séminales ou de patients N+.

L'hormonothérapie continue ou intermittente a son indication en cas d'échec d'une radiothérapie « de sauvetage » ou si le PSA augmente dans un délai inférieur à deux ans ou présente un temps de doublement inférieur à 11 mois et s'il s'agit de patients ayant un score de Gleason ≥ 8 , un envahissement des vésicules séminales ou un envahissement ganglionnaire. A noter que pour ce type de patients à haut risque de récurrence locale et/ou surtout de métastases, de nouveaux protocoles associant l'hormonothérapie immédiate et la chimiothérapie sont en cours et apporteront dans quelques années des réponses extrêmement utiles aux cliniciens.

- Après échec de la radiothérapie externe ?

A. Quand les patients n'atteignent pas un Nadir inférieur à 0.5 ng/ml et présentent une ascension croissante du PSA selon les critères de l'Astro.

B. Comment ?

- par une prostatectomie « de sauvetage » s'il s'agit de patients jeunes sans signe d'ex-

tension à distance et acceptant les risques d'incontinence et d'impuissance d'une telle chirurgie.

- par des ultrasons focalisés (Ablatherm®) ou par une curiethérapie de rattrapage dans le cadre uniquement de protocoles d'essais cliniques.
- par une hormonothérapie continue ou intermittente qui est indiquée à tout moment pour normaliser le PSA quand celui-ci a atteint son taux initial d'avant la radiothérapie ♦

RÉFÉRENCES

- 1 POUND C. R., PARTIN A. W., EISENBERGER M. A., CHAN D. W., PEARSON J. D., WALSH P. C.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*, 1999, 281: 1591-1597.
- 2 A.S.T.R.O., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37 : 1035-1997)
- 3 SHIPLEY W. U., THAMES H. D., SANDLER H. M., HANKS G. E., ZIETMAN A. L., PEREZ C. A., KUBAN D. A., HANCOCK S. L., SMITH C. D.: Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *Jama*, 1999, 281: 1598-1604.
- 4 Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*, 1997, 79: 235-246
- 5 IVERSEN P., MELEZINEK I., SCHMIDT A.: Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int*, 2001, 87: 47-56.
- 6 DE LA TAILLE A., ZERBIB M., CONQUY S., AMSELLEM-OUAZANA D., SAIGHI D., DEBRE B. etude de l'hormonothérapie intermittente chez les patients présentant une récurrence biologique apres prostatectomie radicale ou radiothérapie. *Prog Urol*, 2002, 12: 240-247.