




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Place et principes de la radiothérapie dans le cancer de la prostate du sujet âgé

The role and principles of radiotherapy in prostate cancer in the elderly subject

P. Richaud*, L. Salomon, P. Mongiat-Artus,
N. Gaschignard, P. Beuzeboc, M. Peyromaure,
C. Bastide, F. Cornud, V. Molinié, F. Rozet,
F. Staerman, M. Soulié

*Département de Radiothérapie, Institut Bergonié, 229, Cours de l'Argonne,
33076 Bordeaux cedex, France*

MOTS CLÉS

Cancer de la prostate ;
Sujet âgé ;
Radiothérapie externe

Résumé

Le vieillissement de la population fait que le nombre de patients âgés porteurs de cancer de la prostate s'accroît d'année en année. Parmi les options de traitement curatif chez un sujet âgé, la radiothérapie externe est l'option la plus souvent choisie. Un traitement combiné comportant une radiothérapie et une hormonothérapie doit être privilégié par rapport à un traitement hormonal seul y compris chez les patients âgés dès que l'espérance de vie dépasse 4 à 5 ans. Il convient de définir les indications de cette radiothérapie en évitant les risques de sur et sous traitement, d'adapter les modalités du traitement à l'âge en évaluant sa toxicité potentielle et de discuter des alternatives possibles. En cas de cancer localisé de la prostate chez des hommes qui ont un vieillissement harmonieux, un traitement standard sera proposé qui privilégiera la radiothérapie éventuellement associée à l'hormonothérapie en cas de facteurs pronostiques péjoratifs. Les patients qui ont un problème de santé réversible peuvent également recevoir un traitement standard, notamment lorsqu'il existe des facteurs pronostiques d'agressivité.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Prostate cancer ;
Elderly subject ;

Summary

The aging of the population has resulted in an increase in the number of elderly patients with prostate cancer. Among the curative treatment options in the elderly subject, external radiotherapy is the most frequently chosen option. Combined treatment including radiotherapy and hormone therapy should be preferred to

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : richaud@bergonie.org

External radiotherapy

hormonal therapy alone, including in elderly patients, whenever life expectancy surpasses 4-5 years. The indications for this radiotherapy should be defined in an attempt to prevent excessive or insufficient treatment, to adapt the treatment modalities to the patient's age by assessing its potential toxicity, and to discuss the possible alternatives. In cases of localized prostate cancer in men who are aging well, a standard treatment should be proposed, preferring radiotherapy possibly associated with hormone therapy in cases with negative prognostic factors. Patients with a reversible health problems can also receive standard treatment, notably in cases with aggressive prognostic factors.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'incidence du cancer de la prostate, qui est le plus fréquent chez l'homme, augmente avec l'âge. Parallèlement, le vieillissement de la population fait que le nombre de patients âgés porteurs de cancer de la prostate s'accroît d'année en année. Certains seront diagnostiqués devant des symptômes de la maladie, d'autres après un dosage du PSA dont la réalisation dans le cadre du dépistage individuel n'est pas recommandée après 75 ans. Ainsi de nombreux hommes avec une tumeur localisée et non symptomatique auront-ils plus de risque de décéder d'une cause autre que de leur cancer de la prostate. Cependant, la place d'un traitement curatif peut se poser chez un certain nombre d'hommes âgés pour lesquels le risque de présenter une évolution de la maladie est plus important que le risque de décéder de morbidité compétitive. La question du traitement curatif et le choix de ses modalités peuvent se poser chez un patient non symptomatique ou chez un patient symptomatique en ayant clairement présent à l'esprit aussi bien les risques de sous traitement que ceux de sur-traitement.

Parmi les options de traitement curatif chez un sujet âgé, la radiothérapie externe est l'option la plus souvent choisie. Il convient donc de définir les indications de cette radiothérapie, les modalités du traitement, sa toxicité potentielle et de discuter des alternatives possibles.

Indications de la radiothérapie chez le sujet âgé

Les indications d'un traitement par radiothérapie chez un sujet âgé dépendront d'une part de facteurs liés à la maladie et d'autre part de facteurs liés à l'âge et l'état du patient.

Facteurs liés à la maladie

L'évaluation de la maladie tient compte des facteurs habituels : stade clinique, valeur du PSA, score de Gleason biopsique, nombre de biopsies positives, cinétique du PSA qui permettent d'évaluer le risque évolutif. Également l'évaluation du retentissement fonctionnel immédiat, souvent lié à l'HBP associée est nécessaire à la décision thérapeutique, notamment lorsqu'il existe des signes obstructifs ou irritatifs

urinaires (score IPSS). Comme chez un patient plus jeune, si une option de traitement curatif est envisagée, le bilan comportera un bilan d'extension avec une scintigraphie osseuse et une IRM abdomino-pelvienne non recommandée en cas de tumeur au stade localisé [1].

Le cancer de la prostate du sujet âgé n'est pas plus indolent que celui d'un patient plus jeune et en particulier l'agressivité biologique qui peut être déterminée par le score de Gleason est semblable quel que soit l'âge du patient. Il conviendra d'être particulièrement attentif à la présence de facteurs pronostiques péjoratifs, dont la présence d'un score de Gleason supérieur ou égal à 7 qui s'accompagne souvent d'une évolution clinique de la maladie dans les 3 ans qui suivent le diagnostic [2]. La valeur du PSA est un élément à prendre en compte du fait de sa corrélation au volume tumoral [3]. Assez souvent chez ces patients de plus de 70 ans, plusieurs dosages de PSA réalisés avant le diagnostic permettent de calculer le temps de doublement du PSA : un temps de doublement court est un facteur important prédictif de mortalité lié au cancer et incitera à une prise en charge thérapeutique active [4]. Les groupes pronostiques de D'Amico gardent chez les patients de plus de 70 ans la même importance et l'addition de plusieurs facteurs pronostiques péjoratifs peut être également une aide à la décision permettant de limiter les risques de sur- ou de sous-traitement [5].

Facteurs liés à l'âge

L'évaluation de l'état général du patient, des morbidités associées, du retentissement fonctionnel de la maladie sont des éléments essentiels à prendre en compte. Ces éléments seront indispensables à l'évaluation de l'état de santé du patient et à l'adaptation de l'attitude thérapeutique. Cette évaluation gériatrique indispensable est plus complexe qu'il n'y paraît et fait appel de plus en plus souvent à des spécialistes de l'évaluation gériatrique qui pourront ainsi aider l'urologue et le radiothérapeute à différencier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement curatif et ceux dont le pronostic est plus lié à leur état de santé général et aux morbidités associées [6].

Une étude portant sur des patients de plus ou moins de 70 ans et traités en intention curative (chirurgie ou radiothérapie) a montré que la mortalité à 5 et 10 ans était liée aux groupes pronostiques de D'Amico : dans le groupe

à haut risque, le décès était dû pour moitié au cancer de la prostate et pour l'autre moitié à d'autres causes [7]. Les patients du groupe de mauvais pronostic sont donc susceptibles de bénéficier d'un traitement curatif. Cependant, une étude réalisée à partir des registres SEER portant sur 44 630 patients porteurs d'un cancer de la prostate âgés de 65 à 80 ans a comparé un traitement actif à une simple observation et a montré un bénéfice en survie pour les patients traités y compris pour les patients des groupes à bas risque et intermédiaire [8]. Le bénéfice persistait pour les patients très âgés au-delà de 75 ans, montrant qu'en l'absence de facteurs de morbidités associées, un traitement curatif a un impact positif sur la mortalité. L'index de comorbidité est un facteur pronostique indépendant du stade, du score de Gleason et du PSA.

Finalement, chez une personne âgée, le risque de décès par la maladie peut parfois être plus grand que le risque de décès d'une autre cause [9,10]. Il est donc impératif d'évaluer au mieux le poids des facteurs pronostiques liés au cancer et l'état de santé pour prendre une décision.

Les modalités de la radiothérapie

Actuellement, la radiothérapie est conformationnelle, en fractionnement classique, habituellement à une dose de 70-74 Gy. Les avancées techniques ont permis de diminuer les risques de complications aiguës et tardives. Globalement, il ne semble pas y avoir plus de toxicité chez les patients âgés que chez les jeunes ni dans leur fréquence ni dans leur sévérité. Dans une étude rétrospective de plus de 500 patients irradiés à visée curative et analysés par tranches d'âge, les taux de rectite radique grade 2 ou grade 3 n'étaient pas statistiquement différents pour la tranche 70-74 ans et au-delà de 75 ans que pour les patients de moins de 70 ans [11]. Dans une analyse de patients inclus dans des essais thérapeutiques de l'EORTC avec radiothérapie pour des cancers pelviens (prostate, rectum), il n'était pas retrouvé de différence significative pour le taux de complications selon la tranche d'âge, moins de 65 ans, ou 65-70, et plus de 70 ans [12]. Toutes les études laissent supposer que la toxicité de la radiothérapie est identique quelle que soit la tranche d'âge, en respectant les réserves concernant le diabète et de l'artérite sévère.

Le volume irradié et la dose totale seront à prendre en compte chez les patients âgés, puisqu'il s'agit là de deux éléments déterminants du risque d'effets secondaires. Concernant le volume, en l'absence d'argument décisif en faveur d'une irradiation ganglionnaire versus une irradiation de la loge prostatique dans la population générale, il est habituel de se limiter à un volume n'incluant que la loge prostatique et les vésicules séminales. Les irradiations pelviennes larges sont clairement moins bien tolérées tant dans l'immédiat que secondairement avec plus d'effets secondaires urinaires et digestifs [13].

L'autre aspect concerne l'hormonothérapie associée à la radiothérapie : ces dix dernières années, les traitements associés combinant hormonothérapie et radiothérapie ont été de plus en plus utilisés. S'il existe des arguments très forts pour proposer une hormonothérapie devant des maladies agressives, l'indication d'un traitement hormonal

adjuvant ne se justifie pas pour des patients présentant un cancer à faible risque. L'étude de D'Amico qui comparait radiothérapie conformationnelle de 70 Gy à la même radiothérapie associée à 6 mois de traitement hormonal a montré globalement un bénéfice en survie globale mais n'a pas retrouvé de bénéfice pour les patients qui avaient une morbidité cardio-vasculaire associée [14]. Il convient donc d'être particulièrement attentif au risque de sur-traitement par l'utilisation trop large ou trop prolongée d'un traitement hormonal adjuvant dont l'impact positif sur la survie dans les groupes pronostiques défavorables n'est observé qu'au-delà de 7-8 ans.

En cas de cancer localisé de la prostate chez des hommes qui ont un vieillissement harmonieux, un traitement standard sera proposé qui privilégiera la radiothérapie éventuellement associée à l'hormonothérapie en cas de facteurs péjoratifs. Les patients qui ont un problème de santé réversible peuvent également recevoir un traitement standard par radiothérapie notamment lorsqu'il existe des facteurs pronostiques d'agressivité.

L'hormonothérapie comme alternative ?

L'hormonothérapie a été et est encore privilégiée dans la pratique courante chez ces patients âgés sans que l'on mette en balance les risques qu'elle comporte par rapport à une radiothérapie, avec l'idée préconçue d'une efficacité comparable à moyen terme.

Depuis la publication récente de l'essai thérapeutique scandinave SPCG-7/SFUO-3, un traitement associant hormonothérapie et radiothérapie est supérieur à une hormonothérapie seule tant en survie globale qu'en survie spécifique [15]. Cette étude qui a inclus 875 patients avec un cancer de la prostate localement avancé et non métastatique (T1b-T2, Grade 2-3 ou T3 avec PSA inférieur ou égal à 70) a comparé un blocage androgénique complet de 3 mois suivi par un traitement par anti-androgène (Flutamide 250 mg × 3 par jour) au même traitement hormonal associé à une radiothérapie conformationnelle de 70 Grays. La mortalité globale était de 29,6 % dans le bras traitement combiné versus 39,4 % dans le bras hormonothérapie seule ($p = 0,004$) et la mortalité spécifique de 11,9 % versus 23,9 % ($p < 0,001$). Cette étude montre d'autre part que l'échappement au traitement survient assez rapidement et que l'écart en survie s'observe dès la 4^e année, démontrant ainsi que le bénéfice de la radiothérapie est obtenu rapidement. Le traitement combiné entraîne plus d'impériosité et de toxicité urinaire que le traitement hormonal seul, mais la qualité de vie à 5 ans reste comparable dans les deux bras. L'analyse en sous-groupe « moins de 67 ans » et « plus de 67 ans », montrait que le bénéfice se retrouvait quel que soit l'âge. Il apparaît donc qu'un traitement combiné comportant une hormonothérapie doit être privilégié par rapport à un traitement hormonal seul y compris chez les patients âgés dès que l'espérance de vie dépasse 4 à 5 ans. L'indication d'une hormonothérapie doit être conservée chez le sujet âgé car elle est plus efficace que l'hormonothérapie seule en cas de T3 non métastatique.

Il reste à définir les modalités optimales de l'hormonothérapie associée à la radiothérapie (anti-androgène ou agoniste

de la LHRH ? durée du traitement ?) en prenant en compte les effets secondaires potentiels de l'hormonothérapie spécifiquement chez l'homme âgé.

Perspectives d'avenir

Une des préoccupations essentielles des radiothérapeutes à côté de l'amélioration de l'efficacité est d'améliorer la tolérance de la radiothérapie et son impact sur la qualité de vie. S'il est certain que les progrès technologiques et le développement de techniques plus conformationnelles ont permis de réduire le risque de complications, notamment sur le plan digestif, un des inconvénients de la radiothérapie reste sa durée et les contraintes que 35-40 déplacements quotidiens peuvent avoir notamment pour des patients dont la mobilité est plus réduite et qui habitent loin d'un centre de radiothérapie. Le fractionnement classique de 2 Gy par fraction était (et reste) la règle. Il est possible que, dans les années qui viennent (avec le développement des techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité guidées par l'image), des modalités de radiothérapie hypofractionnée puissent être validées et permettent donc de limiter les contraintes pour le patient sans augmenter la toxicité ni réduire l'efficacité. Dans une étude prospective randomisée récemment présentée par Pollack et al., 303 patients ont été traités soit par RT à 76 Gy en fractions de 2 Gy soit par 70 Gy en fractions de 2,7 Gy [16]. Les deux groupes de patients étaient comparables et les résultats apparaissaient équivalents tant en efficacité qu'en toxicité permettant ainsi de réduire le nombre de séances de 13 et la durée de traitement de 2,5 semaines.

Conclusion

L'évaluation gériatrique spécifique est indispensable avant de choisir une option thérapeutique chez le sujet âgé : le risque de sous-traiter un patient porteur d'une maladie agressive comme le risque de sur-traiter un patient présentant des morbidités associés sont tout deux à prendre en compte. La radiothérapie externe conformationnelle est une arme essentielle si l'option curative est choisie : sa toxicité n'est pas plus importante chez l'homme âgé que chez un patient plus jeune. Elle est plus efficace que l'hormonothérapie exclusive et permet ainsi d'éviter les effets délétères de l'hormonothérapie prolongée. L'indication d'une hormonoradiothérapie fondée sur les critères d'agressivité tumorale doit être maintenue même chez le patient âgé. Probablement dans les années qui viennent des modalités d'irradiation plus adaptées au patient âgé verront le jour et permettront un traitement curatif plus court.

Conflit d'intérêts : aucun.

Références

- [1] Soulié M, Beuzebec P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, et al. Cancer de la prostate. Prog Urol 2007;17:1157-230.
- [2] Draisma G, Postma R, Schröder FH, van der Kwast TH, de Koning HJ. Gleason score, age and screening: modeling dedifferentiation in prostate cancer. Int J Cancer 2006;119:2366-71.
- [3] Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, Loeb S, Ferrucci L, Landis P, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly--when to stop? J Urol 2009;181:1606-14.
- [4] D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2003;21:2163-72.
- [5] Nguyen PL, Chen MH, Catalona W, Moul JW, Sun L, D'Amico AV. Predicting prostate cancer mortality among men with intermediate to high risk disease and multiple unfavorable risk factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:659-64.
- [6] SIOP prostate cancer guidelines. http://www.cancerworld.org/Cancerworld/getStaticModFile.aspx?id=é'à_. 2008. Ref Type : Internet Communication.
- [7] D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. J Urol 2006;176:S11-5.
- [8] Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. JAMA 2006;296:2683-93.
- [9] Fowler JE Jr, Terrell FL, Renfro DL. Co-morbidities and survival of men with localized prostate cancer treated with surgery or radiation therapy. J Urol 1996;156:1714-8.
- [10] Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. J Urol 1996;156:127-32.
- [11] Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Schumertl A, Busch R, Molls M. 3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. Radiother Oncol 2005;76:27-34.
- [12] Pignon T, Horiot JC, Bolla M, van Poppel H, Bartelink H, Roelofsens F, et al. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. Radiother Oncol 1997;42:107-20.
- [13] Nguyen TD, Azria D, Brochon D, Poortmans P, Miller RC, Scandolaro L, et al. Curative external beam radiotherapy in patients over 80 years of age with localized prostate cancer: A retrospective rare cancer network study. Crit Rev Oncol Hematol 2009.
- [14] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA. 2008;399:289-95.
- [15] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009;373:301-8.
- [16] Pollack A, Li T, Buyyounouski M, Horwitz E, Price R, Ma C, et al. Defining the α/β ratio for prostate cancer: Results of a randomized radiotherapy hypofractionation trial. Proc. ASCO-GU 2009:Abstract N°4.