



Récidive biochimique après traitement à visée curative d'un cancer localisé de la prostate

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 2844-8

A. Zouhair
P. Jichlinski
R-O. Mirimanoff

Dr Abderrahim Zouhair
Pr René-Olivier Mirimanoff
Service de radio-oncologie
Pr Patrice Jichlinski
Service d'urologie
CHUV, 1011 Lausanne

Biochemical failure after curative treatment for localized prostate cancer

Biochemical failure after curative treatment for localized prostate cancer is frequent. The diagnosis of biochemical failure is clear when PSA levels rise after radical prostatectomy, but may be more difficult after external beam radiation therapy. The main difficulty once biochemical failure is diagnosed is to distinguish between local and distant failure, given the low sensitivity of standard work-up exams. Metabolic imaging techniques currently under evaluation may in the future help us to localize the site of failures. There are several therapeutic options depending on the initial curative treatment, each with morbidity risks that should be considered in multidisciplinary decision-making.

La récidive biochimique après traitement curatif d'un cancer localisé de la prostate est fréquemment rencontrée. Son diagnostic est facile devant une ascension du PSA après prostatectomie radicale alors qu'il est plus difficile après irradiation. La difficulté après le diagnostic de récidive biochimique est de distinguer une rechute locale d'une dissémination à distance car les examens standards effectués en routine ne sont pas assez sensibles. Les imageries fonctionnelles sont en cours d'évaluation, qui vont nous apporter des informations complémentaires dans le diagnostic de l'emplacement de la rechute. Les options thérapeutiques sont multiples, dépendantes du traitement initial, avec un risque de morbidité, ce qui mérite une discussion dans un colloque multidisciplinaire.

INTRODUCTION

La fréquence du cancer de la prostate a augmenté de façon constante au cours de ces deux dernières décennies, et cette pathologie représente la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme en Europe de l'ouest et aux Etats-Unis.

Le cancer de la prostate au stade précoce est généralement traité par une prostatectomie radicale, une radiothérapie externe ou une curiethérapie, mais parfois une attitude attentiste est recommandée chez les patients âgés.

Malgré les progrès constatés ces dernières années aussi bien en ce qui concerne la chirurgie radicale que la radiothérapie externe, 25 à 50% des patients présentent une récidive biochimique, c'est-à-dire une élévation du PSA. Il est important pour le clinicien de distinguer entre une rechute locale et une maladie métastatique, ce qui permettra d'orienter le traitement dit de sauvetage.

Nous allons passer en revue les connaissances acquises ces dernières années sur la conduite à tenir devant la récidive biochimique et les modalités thérapeutiques à proposer au patient.

RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE APRÈS PROSTATECTOMIE RADICALE

Les patients atteints d'un cancer localisé de la prostate peuvent bénéficier d'une prostatectomie radicale par laparotomie ou plus récemment par laparoscopie. Entre 25 à 50% d'entre eux vont développer une récidive biochimique et/ou clinique dans les dix ans suivant la chirurgie.^{1,2}

La récidive biochimique est définie comme une ascension du PSA d'une valeur indétectable à une valeur détectable, alors que le patient est asymptomatique.³ Il faut ainsi distinguer cette récidive des situations où un taux de PSA reste décelable après chirurgie radicale, et qui témoigne d'une résection incomplète.

La difficulté pour le clinicien est de distinguer une rechute purement locale d'une dissémination à distance afin de proposer un traitement adapté. Les examens complémentaires standards dont nous disposons actuellement, tels le scanner abdomino-pelvien, l'imagerie par résonance magnétique et la scintigraphie osseuse ont une faible sensibilité et ne nous permettent pas de détecter une rechute très précoce.⁴



Dans une série de 41 patients présentant une rechute locale prouvée histologiquement après prostatectomie radicale, l'IRM a permis de visualiser la rechute chez 39 patients (95% des cas). Dans 29% des cas, cette rechute a été objectivée autour de l'anastomose uréthro-vésicale, dans 40% au niveau rétro-vésical, dans 22% au niveau du lit des vésicules séminales alors que 9% des rechutes se situaient au niveau antérieur et latéral des marges chirurgicales.⁵

Kane et coll. rapportent une série de 132 patients qui présentaient une récurrence biochimique avec un taux de PSA compris entre 1,3 et 123 µg/l.⁶ La scintigraphie osseuse a été effectuée chez 127 patients et un CT-scan chez 86 d'entre eux. La scintigraphie osseuse n'a mis en évidence des métastases que chez douze patients (9,4%) alors que le CT-scan n'a été positif que chez seulement douze patients (14%). Ce travail démontre bien la faiblesse des examens standards.

Un progrès considérable a été réalisé ces dernières années dans le domaine de la médecine nucléaire grâce au développement de l'imagerie fonctionnelle (scintigraphie conventionnelle à l'indium 111-prostaScint® PET-CT au carbone 11-acétate et PET-CT au carbone 11-choline) utilisant de nouveaux radio-isotopes pouvant apporter des informations complémentaires dans le diagnostic de l'emplacement de la rechute.^{7,8}

Des études à large échelle seront nécessaires avec ces nouveaux radio-traceurs pour démontrer leur efficacité dans la détection de la rechute locale.

Le traitement de la récurrence biochimique reste controversé en raison de l'absence d'essais randomisés. Dans une enquête menée auprès de 1050 urologues aux USA, un cas de récurrence biochimique après prostatectomie radicale leur a été présenté avec plusieurs options thérapeutiques.⁹ Cinquante-quatre pour cent des urologues ont proposé une attitude expectative, 31% ont proposé un traitement hormonal et 13% une radiothérapie de sauvetage. Cette divergence dans le choix thérapeutique résume bien le manque de consensus et de données prospectives dans cette situation.

La radiothérapie externe dite de sauvetage peut être proposée en cas de récurrence biochimique lorsque les arguments, qui sont souvent indirects, laissent penser que la rechute est plutôt locale. Ces arguments sont basés sur les données pathologiques (stade pathologique initial inférieur à T3b, atteinte tumorale de la tranche de résection, franchissement capsulaire, score de Gleason inférieur à 8, délai de plus de deux ans après prostatectomie, et surtout une élévation *lente* (supérieure à un an) et peu importante du taux du PSA, et un PSADT (le PSA doubling time) supérieur ou égal à dix mois). Tous ces facteurs laissent entendre que la rechute est le plus vraisemblablement locale.¹⁰

Le succès de la radiothérapie de sauvetage après prostatectomie radicale varie entre 10 et 50%, ceci étant dû à une hétérogénéité des patients, des facteurs de risques et des taux variables du PSA avant le traitement.

Une large étude multicentrique issue de cinq centres américains a inclus un nombre important (501) de patients présentant une récurrence biochimique et traités par une radiothérapie de sauvetage entre 1987 et 2002.¹¹ Après un suivi médian de 45 mois, 250 patients (50%) ont présenté une progression de leur maladie, 49 patients (10%) ont déve-

loppé des métastases à distance, 20 patients (4%) sont décédés de leur cancer prostatique et 21 patients (4%) sont décédés d'une autre cause. Dans les analyses multivariées, les facteurs qui influençaient la progression après radiothérapie de sauvetage étaient : un score de Gleason supérieur à 8, un PSA pré-radiothérapie de sauvetage supérieur à 2, des tranches de section chirurgicales négatives, une invasion des vésicules séminales et un PSADT inférieur ou égal à dix mois.

Dans cette série, on a constaté que certains patients, malgré la présence de ces facteurs défavorables, ont eu une réponse durable après traitement actinique, avant que leur maladie ne progresse.

Cette radiothérapie de sauvetage n'a pas démontré jusqu'à présent d'impact sur la survie ni sur la prévention de la survenue de métastases à distance.

Il faut dire que cette radiothérapie de sauvetage a été peu recommandée par les urologues, ceci en l'absence d'essais randomisés prouvant le rôle de la radiothérapie adjuvante post-prostatectomie radicale. Les urologues craignent la morbidité du traitement actinique, alors que le risque de rechute locale et à distance restait élevé. Ce choix a été généralement justifié pour mieux sélectionner les patients pouvant bénéficier de ce type de traitement et pour éviter un sur-traitement.

Très récemment, le groupe de radiothérapie et d'urologie de l'EORTC a publié les résultats du premier essai randomisé ayant comparé les patients à haut risque de rechute locale (pT3 ou tranches de section chirurgicales positives) après prostatectomie radicale, entre une radiothérapie adjuvante (60 Gy sur six semaines) et une surveillance.¹²

Mille cinq patients ont été inclus dans cette étude avec la participation de 37 centres européens. Après un suivi médian de cinq ans, la survie sans récurrence biochimique a été de 74% dans le bras radiothérapie adjuvante, contre 52,6% dans le bras sans traitement ($p < 0,0001$).

Les toxicités tardives de grade 3 étaient plus fréquentes dans le groupe de patients ayant reçu une radiothérapie adjuvante (4,2% dans le groupe radiothérapie adjuvante et 2,6% dans le groupe surveillance) ($p = 0,0005$). Aucune toxicité tardive de grade 4 n'a été rapportée.

Cette étude a ainsi démontré une amélioration de la survie sans récurrence biochimique ainsi qu'un meilleur contrôle local après radiothérapie adjuvante, pour les patients avec un cancer de la prostate de stade pT3 ou avec des tranches de résection positives. Un suivi plus long sera nécessaire pour évaluer l'impact éventuel de ce traitement sur la survie globale.

D'autres essais randomisés, qui n'ont pas encore été publiés, des groupes américains RTOG (étude 96-01, P-0011), SWOG 8794 et du groupe allemand ARO 96-02, indiquent des résultats préliminaires qui vont dans le même sens que l'étude de l'EORTC.

RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE APRÈS RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

La radiothérapie externe occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique pour différents stades du cancer prostatique. Plusieurs facteurs influencent le succès de



l'irradiation, à savoir ceux qui sont spécifiques au patient, ceux qui sont en rapport avec la maladie cancéreuse et le traitement lui-même. Ces facteurs incluent le taux du PSA, le score de Gleason à la biopsie et le stade clinique. L'utilisation de la radiothérapie conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité et le niveau de dose de la radiothérapie administrée contribuent aux bons résultats du traitement actinique.¹³

Malgré l'efficacité de la radiothérapie avec ou sans hormonothérapie, une proportion des patients rechute, aussi bien localement qu'à distance. Ce taux de rechute locale varie entre 25 et 32%.¹⁴ Plusieurs travaux ont démontré que les biopsies qui sont positives après irradiation sont corrélées avec la rechute locale et considérées comme facteurs prédictifs de dissémination à distance.¹⁵

La définition de la récurrence biochimique après radiothérapie externe est plus compliquée que celle concernant la prostatectomie. Ceci est dû d'une part à la présence du tissu sain prostatique, et d'autre part à l'effet radiobiologique des rayons sur le tissu tumoral, qui nécessite un intervalle long jusqu'à la disparition des cellules tumorales. L'intervalle médian jusqu'à l'obtention du «nadir» du PSA a été rapporté jusqu'à 18 mois, voire plus. En raison de la confusion et de la difficulté à obtenir une définition de la récurrence biochimique, un consensus a été établi par un panel d'experts de l'ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) qui a permis de définir la récurrence biochimique après la radiothérapie.¹⁶ La date de la rechute correspond arbitrairement au milieu de l'intervalle entre le nadir du PSA et la première ascension du PSA. Certains auteurs ont présenté d'autres définitions de la récurrence biochimique, il fallait par exemple deux augmentations successives du PSA et un PSA supérieur ou égal au nadir du PSA de 2 ng/ml.¹⁷

La récurrence biochimique est actuellement utilisée comme un «endpoint marker» pour évaluer le devenir clinique de la maladie et la mortalité due au cancer prostatique, mais sa signification n'est pas claire pour l'instant. Certains auteurs recommandent d'utiliser le PSADT, qui est considéré comme un bon facteur prédictif «surrogate marker» de la survie spécifique du cancer prostatique. D'Amico et coll. rapportent qu'avec un PSADT < 3 mois, l'intervalle médian jusqu'au décès dû au cancer prostatique était de six ans.¹⁸

Dans une autre étude, Albersten et coll. ont récemment démontré que les patients présentant une récurrence biochimique après traitement curatif de leur cancer prostatique, et dont le PSADT était inférieur à une année étaient à risque de mourir de leur cancer dans les dix ans depuis le diagnostic, alors que les patients avec un PSADT supérieur à une année présentaient un faible risque.¹⁹

La récurrence biochimique ne peut être considérée comme identique chez tous les patients. Les options thérapeutiques de sauvetage doivent être abordées cas par cas dans un colloque multidisciplinaire.

La prostatectomie radicale de rattrapage

La prostatectomie radicale de rattrapage peut être proposée à certains patients après confirmation histologique de la rechute locale. Un bilan radiologique s'impose pour exclure une dissémination à distance.

Cette chirurgie doit être réservée à des patients qui remplissent les critères suivants : une espérance de vie d'au moins dix ans, l'absence de co-morbidités, des patients très motivés et acceptant un risque accru de complications chirurgicales, un taux de PSA < 10 ng/ml, et une maladie clinique localisée.²⁰

Les complications chirurgicales après radiothérapie externe préalable sont plus élevées, en raison de la fibrose péri-tissulaire, la possibilité d'oblitérations vasculaires induites par le traitement actinique, un risque hémorragique un peu accru, la possibilité de sténoses urétrales et un risque plus élevé d'incontinence urinaire.²¹ Cette chirurgie est donc techniquement plus difficile, et doit être pratiquée par un chirurgien particulièrement expérimenté.

Les résultats de la prostatectomie radicale de rattrapage montrent un taux de survie sans récurrence biochimique compris entre 55 et 69%.

La cryothérapie de sauvetage

La cryothérapie pratiquée au niveau prostatique a été introduite depuis 1993 par Onik et coll.²² Cette technique s'est améliorée avec le temps grâce au développement de l'ultrason endorectal, qui a contribué à une meilleure visualisation de la prostate et des structures avoisinantes, permettant ainsi de mieux placer la sonde en percutané.²³ La cryothérapie prend de plus en plus de place dans certains centres spécialisés en raison de la morbidité de la prostatectomie radicale de rattrapage.²⁴ Dans une série de MD Anderson, le taux de survie sans récurrence biochimique à cinq ans était de 40% après cryothérapie. Les risques encourus par cette technique sont l'incontinence urinaire et les fistules recto-urétrales, qui surviennent dans 3 à 11% des cas.²⁵

La curiethérapie de sauvetage

La curiethérapie à l'iode 125 ou le palladium 103 a été utilisée comme traitement de rattrapage après radiothérapie externe.²⁶ Les données de la littérature sont limitées en raison du faible nombre de patients traités par cette technique. L'incontinence urinaire a été rapportée jusqu'à 20% des cas, alors que la survie sans récurrence biochimique à cinq ans était de 34%.

L'Ablatherm®

L'Ablatherm® est un appareil destiné à la thérapie par ultrasons et peut être employé après échec de la radiothérapie externe, pour un cancer localisé de la prostate.²⁷ Le principe se base sur la destruction des tissus tumoraux par des ultrasons à haute intensité émis par voie endorectale. Les résultats préliminaires sont encourageants dans le traitement primaire du cancer prostatique au stade précoce.²⁸ Cette technique est actuellement en cours d'évaluation à large échelle.

L'hormonothérapie

Le rôle de l'hormonothérapie en cas d'une récurrence biochimique n'est pas établi en raison de l'absence d'essai randomisé.²⁹ Plusieurs questions restent sans réponse quant au moment d'introduire l'hormonothérapie, en particulier concernant la durée de cette thérapie, et à partir de quel taux de PSA ? Les effets secondaires de l'hormonothérapie



ne doivent pas être sous-estimés surtout lorsqu'on la propose à des patients en bon état général et cliniquement asymptomatiques. Le traitement hormonal peut altérer la qualité de vie des patients en provoquant des bouffées de chaleur, une perte de la libido, une diminution de la masse musculaire et une anémie. Des troubles cognitifs et une ostéoporose peuvent survenir après une longue utilisation. On peut redouter aussi une hormono-résistance après une utilisation précoce. Plusieurs travaux ont démontré que l'intervalle peut être long (de quelques années), depuis le diagnostic de la récurrence biochimique jusqu'à l'apparition des symptômes cliniques.^{15,30} Une simple surveillance peut être une option, sachant que le traitement hormonal n'influencera pas l'évolution naturelle de la maladie. L'hormonothérapie peut être ainsi introduite plus tardivement, dès la manifestation clinique de la maladie.

CONCLUSION

La récurrence biochimique après un traitement à visée curative d'un cancer prostatique doit être reconnue et discutée lors des colloques multidisciplinaires pour évaluer l'indication à un éventuel traitement de rattrapage. Le problème actuel est la faiblesse des examens complémentaires standards de routine, ces derniers n'arrivant pas à séparer les cas de rechute locale des cas de dissémination

à distance. Les progrès réalisés ces dernières années en imagerie fonctionnelle et en particulier dans le domaine de la médecine nucléaire vont contribuer à distinguer ces deux situations, ce qui est capital pour orienter le traitement. La publication récente du rôle de la radiothérapie adjuvante après prostatectomie radicale par le groupe EORTC va probablement avoir un impact positif sur le nombre de patients avec récurrence biochimique. ■

Implications pratiques

- Le diagnostic de récurrence biochimique est facile devant une ascension du PSA après traitement curatif d'un cancer localisé de la prostate
- Le bilan standard (CT scanner, scintigraphie osseuse, imagerie par résonance magnétique) ne doit pas être fait d'office à tous les patients
- Il ne faut pas attendre que le PSA dépasse le seuil de 3-4 ng/ml après prostatectomie radicale pour proposer une radiothérapie externe dite de sauvetage
- Les options thérapeutiques dites de rattrapage après échec du traitement curatif d'un cancer localisé de la prostate sont multiples et seront de préférence abordées dans le cadre d'un colloque multidisciplinaire

Bibliographie

- 1 * Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-9.
- 2 Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3478 consecutive patients: Long-term results. *J Urol* 2004;172:910-4.
- 3 * Ward JF, Moul JW. Biochemical recurrence after definitive prostate cancer therapy. Part I: Definition and localizing biochemical recurrence of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2005;15:181-6.
- 4 Oh J, Colberg JW, Ornstein DK, et al. Current follow-up strategies after radical prostatectomy: A survey of American Urological Association Urologists. *J Urol* 1999;161:520-3.
- 5 Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: Endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231:379-85.
- 6 Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure rate after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:607-11.
- 7 Raj GV, Partin AV, Polascik TJ. Clinical utility of indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002;94:987-96.
- 8 Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, et al. 11C-Acetate PET imaging of prostate cancer: Detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med* 2003;44:549-55.
- 9 Ornstein DK, Colberg JW, Virgo KS, et al. Evaluation and management of men whose radical prostatectomy failed: Results of an international survey. *Urol* 1998;52:1047-54.
- 10 Gronau E, Goppelt M, Harzmann R, et al. Prostate cancer relapse after therapy with curative intention: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Onkologie* 2005;28:361-6.
- 11 Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325-32.
- 12 ** Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Post-operative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-8.
- 13 Djavan B, Moul JW, Zlotta A, et al. PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: New standards in the new millennium. *Europ Urol* 2003;43:12-27.
- 14 Touma NJ, Izawa JL, Chin JL. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:373-9.
- 15 Pound CR, Partin AV, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-7.
- 16 Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-41.
- 17 Thames H, Kuban D, Levy L, et al. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:929-43.
- 18 * D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Nat Cancer Inst* 2003;95:1376-83.
- 19 Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, et al. Validation of increasing prostate specific antigen as a predictor of prostate cancer death after treatment of localized prostate cancer with surgery or radiation. *J Urol* 2004;171:2221-5.
- 20 Amling CL, Lerner SE, Martin SK, et al. Deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen predict outcome following salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol* 1999;161:857-62.
- 21 Rogers E, Ohoi M, Kassabian VS, et al. Salvage radical prostatectomy: Outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;153:104-10.
- 22 Onik G, Cohen JK, Reyes GD, et al. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer* 1993;72:1291-9.
- 23 Chin JL, Paudyal SE, Mouraviev V, et al. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: Identifying predictors of treatment failure and complications. *J Urol* 2001;165:1937-41.
- 24 * Izawa JL, Madsen LT, Scott SM, et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: Variables affecting patient outcome. *J Clin Oncol* 2002;20:2664-71.
- 25 De La Taille A, Benson MC, Bagliella E, et al. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: Complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000;85:281-6.
- 26 Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53:2-10.
- 27 Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Salvage therapy with high intensity focused ultrasound (HIFU) after radiation failure. *Eur Urol* 2001;39:98.
- 28 Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Localized prostate cancer and high intensity focused ultrasound (HIFU): Efficacy results according to the initial risk level. *Eur Urol* 2001;39:99.
- 29 McLeod DG. Hormonal therapy: Historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61:3-7.
- 30 Crawford DE. Early versus late hormonal therapy: Debating the issues. *Urology* 2003;61:8-13.

* à lire

** à lire absolument