

UN ESSAI EN COURS
UN ESSAI EN COURS
UN ESSAI EN COURS

FOCUS SUR UN ESSAI EN COURS

FOCUS SUR
UN ESSAI EN COURS

FOCUS SUR
UN ESSAI EN COURS



Focus sur l'essai REPAIR_GETUG P16

Récidive en loge prostatique déjà irradiée : une étude phase I/II de ré-irradiation en conditions stéréotaxiques



Pr Stéphane SUPIOT

PU-PH Université de Nantes
Coordonnateur Universitaire pôle
Oncologie - Radiothérapie
Institut Cancérologique de l'Ouest Saint-Herblain



Dr Valentine GUIMAS

Praticienne Spécialiste Radiothérapie
Institut Cancérologique de l'Ouest
Saint-Herblain
Coordinatrice de l'étude

Chaque année, plus de 15 000 patients bénéficient de radiothérapie de rattrapage pour un cancer de prostate en rechute après prostatectomie (PR). Malgré ce traitement, une rechute biochimique survient dans près d'un tiers des cas à 5 ans (1). La prise en charge de ces patients repose sur une approche palliative d'hormonothérapie (2).

Parallèlement se sont développés des examens d'imagerie (IRM multiparamétrique, TEP Choline, TEP PSMA) permettant de déceler les rechutes localisées au lit de PR déjà irradié (3-5). De ce

fait, le traitement par radiothérapie stéréotaxique (SBRT) des rechutes locales après PR et radiothérapie se développe peu à peu avec des données rétrospectives dans la littérature (6-8). Très ré-

cemment, Archer et al ont publié une large série rétrospective multicentrique incluant 117 patients, issus de 11 centres européens, traités par SBRT de rattrapage pour une récurrence locale dans le lit prostatique après PR et radiothérapie (9). Le suivi médian était de 19,5 mois. La dose médiane de SBRT était 35 Gy en 6 fractions. La survie sans progression (SSP) médiane était de 23,5 mois (IC à 95 %, 17,6–33,2). En analyse multivariée, le volume de la récurrence et son contact avec l'anastomose uréthro-vésicale étaient significativement associées à la SSP. L'incidence cumulée sur 3 ans de la toxicité génito-urinaire (GU) ou gastro-intestinale (GI) tardive de grade ≥ 2 était de 18 %. En analyse multivariée, une récurrence au contact de l'anastomose uréthro-vésicale et la D2 % à la vessie étaient significativement associés aux toxicités

tardives. L'ensemble des données rétrospectives sont encourageantes en termes d'efficacité et de tolérance.

Par ailleurs, de nombreuses données, in vitro et chez l'animal, ont confirmé l'interaction spécifique entre l'antidiabétique oral Metformine et la radiothérapie à travers divers mécanismes d'action (10). Ainsi, la metformine représente un moyen efficace, bien toléré et peu coûteux d'optimiser la radiothérapie (11).

REPAIR_GETUG P16 représente le 1^{er} essai prospectif de phase I/II multicentrique de ré-irradiation en conditions stéréotaxiques des rechutes au sein du lit de PR, potentialisée par la metformine. Cette étude est financée par le PHRC-Inter-régional GIRCI Grand-Ouest et soutenue par le GETUG.

Principaux critères d'inclusion

- ▶ Récurrence biochimique survenant au moins 2 ans après radiothérapie externe de la loge prostatique et la fin de l'hormonothérapie, pour un adénocarcinome prostatique précédemment traité par PR.
- ▶ Récurrence locale en territoire irradié prouvée par des examens biologiques (PSA > 0,2 ng/ml et ascendant confirmé par 2 dosages successifs) et radiologiques (lésion visible sur IRM et/ou TEP Choline/PSMA).
- ▶ Rechute sans envahissement du rectum.
- ▶ Absence de récurrence ganglionnaire pelvienne ou métastatique prouvée par TEP choline ou PSMA.
- ▶ Faible risque, risque intermédiaire et haut risque avec un seul facteur de risque.
- ▶ Temps de doublement du PSA > 6 mois.
- ▶ Aucun autre traitement anticancéreux prévu pour la rechute actuelle, notamment l'hormonothérapie.

Principaux critères de non-inclusion

- ▶ Toxicité urinaire ou gastro-intestinale post-radiothérapie tardive de grade ≥ 2 .
- ▶ Maladie inflammatoire de l'intestin.
- ▶ Chirurgie rectale antérieure

Objectif principal

- ▶ **Phase I** : Déterminer la dose de SBRT (5 x 6 Gy, 6 x 6 Gy ou 5 X 5 Gy) recommandée (DR) pour la phase II de l'étude, déterminée à partir des Toxicités dose limitantes (DLT) observées (Figure 1).
- ▶ Sont considérées comme des DLT :
 - Les toxicités GU ou GI de grade ≥ 3 .
 - Toute toxicité de grade ≥ 4 (échelle CTCAE V5.0), au cours des 12 semaines suivant le début de la SBRT.
- ▶ **Phase II** : Efficacité de la ré-irradiation par SBRT en association avec la Metformine en termes de survie sans rechute biochimique (SSRb) à 3 ans définie comme un PSA ascendant > nadir + 0,2 ng/ml et confirmé par 2 dosages successifs.

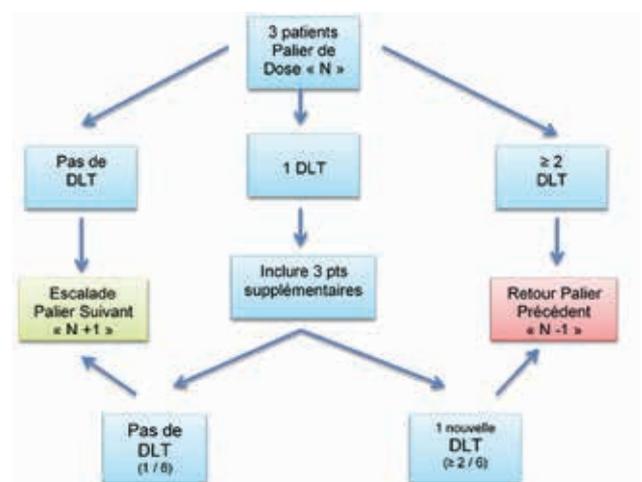


Figure 1 : schéma phase I

Objectifs secondaires

- ▶ Taux de SSRb à 5 ans.
- ▶ Toxicités GU et GI aiguës et tardives.
- ▶ Qualité de vie (échelles EORTC QLQ-C30 et QLQ-PR25).
- ▶ Taux de réponse biochimique.
- ▶ Survie sans progression clinique et survie globale.

Schéma de l'étude

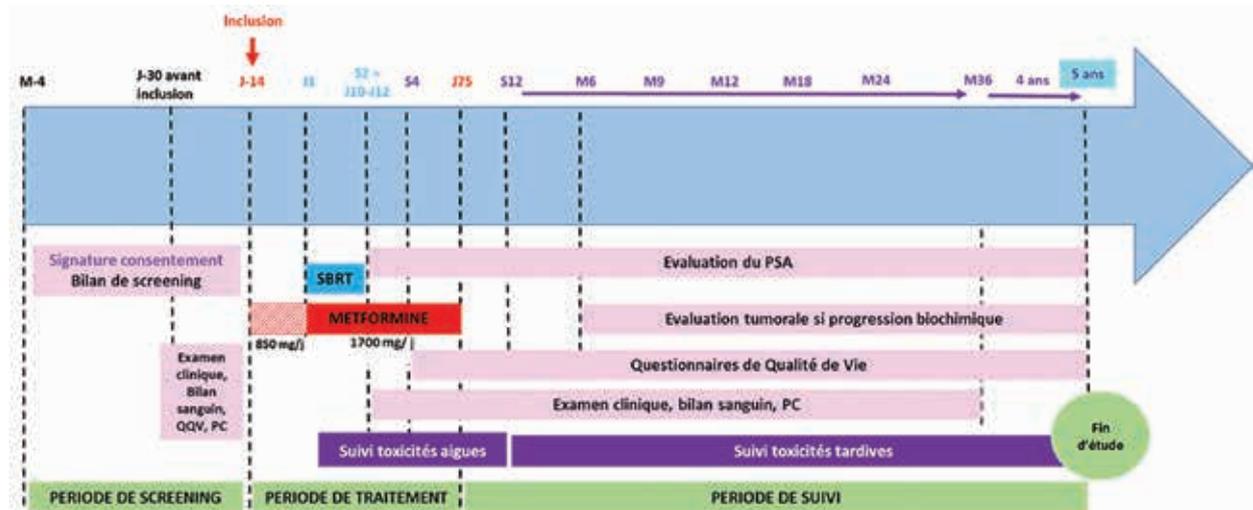


Figure 2 : Schéma de l'étude

Traitement par SBRT

La SBRT est délivrée avec un accélérateur linéaire adapté, en faisceaux coplanaires ou non coplanaires à la dose de 5 x 6 Gy, 6 x 6 Gy ou 5 X 5 Gy en fonction du palier. L'implantation d'un marqueur fiduciel à proximité de la récurrence macroscopique est optionnelle en cas de repositionnement sur Cone-Beam CT, non requis pour un traitement sur IRM LINAC. Le scanner dosimétrique est recalé avec les imageries IRM et TEP choline/PSMA. Le GTV (Gross Target Vo-

lume) est représenté par la lésion définie sur le scanner, l'IRM et la TEP Choline/PSMA. Le CTV (Clinical Target Volume) correspond au GTV. L'ITV (Internal Target Volume) est défini par l'union des GTV dessinés sur le scanner de planimétrie, l'IRM et la TEP, afin de prendre en compte les mouvements internes. Le PTV (Planning Target Volume) est par la suite obtenu en ajoutant 2 mm autour de l'ITV (figure 3).

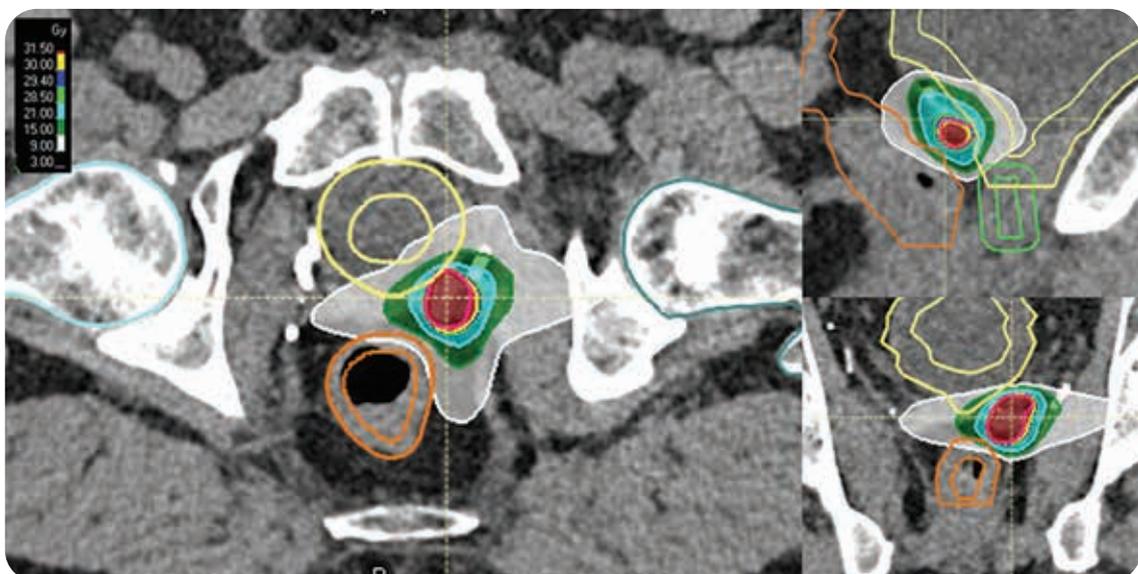


Figure 3 : Dosimétrie palier 1

État d'avancement des inclusions

- ▶ À ce jour, 6 patients ont été inclus dans la phase I, 3 patients dans le palier 1 : 5x6 Gy et 3 patients dans le palier 2 : 6x6 Gy. La phase I est terminée, le dernier patient a été inclus en janvier 2022.
- ▶ La phase II est ouverte depuis mai 2022 et 14 patients ont été inclus avec un schéma d'irradiation de 6x6 Gy.
- ▶ Le nombre de patients attendus est 44 au total.

Références

1. Carrie, C.; Hasbini, A.; de Laroche, G.; Richaud, P.; Guerif, S.; Latorzeff, I.; Supiot, S.; Bosset, M.; Lagrange, J.-L.; Beckendorf, V.; et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016, 17, 747-756.
2. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2018;28(12S):S79-130.
3. Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Villeirs G, Gill IS, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *Nat Rev Urol.* 17 juill 2019.
4. Colombié M, Champion L, Bailly C, Rusu D, Rousseau T, Mathieu C, et al. Prognostic value of metabolic parameters and clinical impact of 18F-fluorocholine PET/CT in biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2015;42(12):1784-93.
5. García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Alvarez Ruiz S, Orcajo Rincón J, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol.* avr 2018;37(2):130-8.
6. Olivier, J.; Basson, L.; Puech, P.; Lacornerie, T.; Villers, A.; Wallet, J.; Lartigau, E.; Pasquier, D. Stereotactic Re-irradiation for Local Recurrence in the Prostatic Bed After Prostatectomy: Preliminary Results. *Front. Oncol.* 2019, 9, 71.
7. Jerezek-Fossa BA, Rojas DP, Zerini D, et al. Reirradiation for isolated local recurrence of prostate cancer: mono-institutional series of 64 patients treated with salvage stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Br J Radiol* 2019;92:20180494.
8. Perennec T, Vaugier L, Toledano A, Scher N, Thomin A, Pointreau Y, et al. Stereotactic Re-Irradiation for Local Recurrence after Radical Prostatectomy and Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study. *Cancers (Basel).* 27 août 2021;13(17):4339.
9. Archer P, Marvaso G, Detti B, Colombo F, Francolini G et al. Salvage Stereotactic Reirradiation for Local Recurrence in the Prostatic Bed After Prostatectomy: A Retrospective Multicenter Study. *Eur Urol Oncol.* 2023 Jun;6(3):303-310.
10. Koritzinsky M. Metformin: A Novel Biological Modifier of Tumor Response to Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2015;93(2):454-64.
11. Rothermundt C, Hayoz S, Templeton AJ, Winterhalder R, Strebel RT, Bärtschi D, et al. Metformin in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: a multicenter phase 2 trial (SAKK 08/09). *Eur Urol.* sept 2014;66(3):468-74.