



Journée Scientifique

du 28 septembre 2013

SOMMAIRE

ACTUALITES

Actualités sur l'utilisation des radio-isotopes en imagerie (scintigraphie et TEP) et en thérapeutique (maladie polymétastatique osseuse) dans le cancer de la prostate (supérieur à 5 métastases : irradiation métabolique)

Présenté par le Pr Jean-Noël TALBOT, Service de Médecine Nucléaire des Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, Institut Universitaire de Cancérologie UPMC

page 3

Nouveautés dans la prise en charge des cancers de la prostate oligométastatiques (inférieurs à 5 métastases)

Présenté par le Dr Françoise PENE, radiothérapeute à la Clinique Hartmann, Neuilly sur Seine

page 18

ACTIVITE PHYSIQUE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

Bénéfice de l'activité physique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

Présenté par le Dr Thierry BOUILLET – Radiothérapeute du Service d'oncologie médicale CHU Avicenne AP HP Président de la fédération nationale sport et cancer CAMI

page 29

QUESTIONS-REPONSES AVEC L'ASSEMBLEE

page 37

Actualités

Actualités sur l'utilisation des radio-isotopes en imagerie (scintigraphie et TEP) et en thérapeutique (maladie polymétastatique osseuse) dans le cancer de la prostate (supérieur à 5 métastases : irradiation métabolique)

Professeur Jean-Noël TALBOT Service de Médecine Nucléaire des Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, Institut Universitaire de Cancérologie UPMC

La médecine nucléaire n'est ni de la radiologie, ni de la radiothérapie. Il s'agit d'une spécialité à part entière parce qu'il faut avoir été formé à l'utilisation de petites quantités de radioactivité que l'on administre au patient soit pour améliorer le diagnostic, soit comme élément de traitement radiothérapique.

La médecine nucléaire offre deux types d'application dans le cancer de la prostate :

- **l'imagerie**, qui ressemble à l'IRM ou la TDM (scanner)
- **la radiothérapie interne vectorisée**, qui ressemble à la radiothérapie habituelle mais qui est différente parce qu'elle utilise de la radioactivité.

IMAGERIE NUCLEAIRE ET CANCER DE LA PROSTATE

La scintigraphie du squelette fait partie de la médecine nucléaire. L'imagerie peut avoir pour but de mettre en évidence des métastases du squelette qui sont visibles par la réaction de l'os sain à la métastase du squelette. Ce n'est pas la métastase qu'on voit, mais la réaction de l'os sain. Cela est basé sur des produits radioactifs qui ressemblent au phosphore parce que l'os sain accumule le phosphore et le calcium.

Une deuxième approche consiste à visualiser le tissu cancéreux lui-même. Dans ce cas, on met en évidence, non seulement des métastases osseuses, mais la tumeur primitive, les métastases ganglionnaires éventuelles, etc. C'est un peu plus puissant.

Il s'agit donc de deux techniques d'imagerie, l'une qui s'appelle la scintigraphie, l'autre qui s'appelle la TEP (le terme anglophone « Pet scan » ne doit pas être utilisé cela envoie les malades en radiologie où on ne les attend pas).

La TEP est beaucoup plus récente que la scintigraphie.

L'imagerie de médecine nucléaire intervient à trois moments de la maladie :

- **Au stade initial : diagnostic et stadification.**
 - o Au diagnostic, lorsque le PSA est élevé, qu'on suspecte une pathologie cancéreuse mais qu'on ne parvient pas à la mettre en évidence par biopsies au hasard négatives, on peut s'aider de la médecine nucléaire ou de l'IRM pour guider les biopsies.
 - o Lorsque le diagnostic de cancer est avéré par histologie, il s'agit de savoir quelle est son extension que l'on appelle la stadification.
- **A un stade plus avancé : détection et re-stadification des récidives.**
 - o Localisation de récidives occultes : généralement, elles sont diagnostiquées par le PSA qui après avoir baissé, parfois ré-augmente (= récidive biologique). 40% des patients sont concernés après un traitement radical. Il s'agit de localiser cette récidive biologique car le traitement diffère selon qu'elle soit locale ou métastatique.

- Lorsque la récurrence biologique est démontrée ou très probable localement par exemple, si le traitement préconisé est de la radiothérapie, il s'agit de voir si la maladie n'est pas plus étendue. C'est ce qu'on appelle logiquement la restadification, c'est-à-dire que de nouveau on recherche l'extension de la maladie.
- Enfin, **l'évaluation thérapeutique**. On se demande si le geste thérapeutique appliqué (chirurgie, radiothérapie, curiethérapie, thermoablation, traitement hormonal, chimiothérapie des formes hormonorésistantes) a été complet, efficace, suffisant... Le PSA aide à l'évaluation thérapeutique mais dans certaines circonstances, le PSA ne fonctionne pas très bien. De plus, le PSA peut indiquer qu'il reste du tissu cancéreux, mais il ne dit pas où il est et où il est resté. L'évaluation thérapeutique est un peu différente de la détection des récurrences conceptuellement, mais les outils sont les mêmes.

Gamma-caméra pour la scintigraphie du squelette présente dans le service du Pr TALBOT



Le patient est au milieu. Il ne s'agit pas tout à fait d'un anneau, mais de têtes détectrices. Il existe une grande différence avec la radiologie. En radiologie, la source de rayonnement est extérieure au patient (générateur des rayons X). Les rayons X passent au travers du patient comme en ombre chinoise. On fait tourner le tout et un détecteur de l'autre côté récupère l'image. C'est la TDM, le scanner. Ici c'est le patient qui émet les rayons, après avoir reçu par injection intraveineuse un produit faiblement radioactif (ni dangereux, ni douloureux). Ce qu'on espère, c'est que ces rayons proviennent des zones à localiser. Le produit radioactif est calculé, prévu pour aller se

concentrer dans les zones qui nous intéressent, à savoir les zones de tissu cancéreux prostatique. L'attente est beaucoup plus importante qu'en radiologie. S'agissant d'une accumulation de cibles au niveau du tissu cancéreux, il faut laisser le temps au processus biologique de réaliser cette accumulation. Cette attente dure deux ou trois heures pour une scintigraphie du squelette. Les images peuvent être faites, soit par balayage du corps entier, soit en tomographie qu'on peut fusionner ensuite avec les images de scanner.

Machine TEP/TDM présente dans le service du Pr TALBOT (TEP = Tomographie par Emissions de Positions)



Il existe une centaine de machines TEP/TDM de ce type en France. Notre service a été le premier à l'acquérir.

Il ne s'agit plus de têtes comme sur la Gamma-caméra mais d'une couronne de détecteurs qui se trouve derrière. Devant, c'est un scanner.

De la même manière, on injecte un produit un peu différent faiblement radioactif au patient, pour obtenir un détecteur de radioactivité. Le principe d'attente est le même mais, en général, la durée est plus courte, parfois cinq ou six minutes.

Le patient passe ensuite dans le scanner (depuis lequel les rayons partent) puis dans le détecteur (rayons émis par le patient).

Le Fluoro-2-Desoxyglucose (FDG)

Il s'agit du produit radiopharmaceutique le plus utilisé pour réaliser la TEP. Le fluorodésoxyglucose (FDG) est du sucre (le glucose) qui a été rendu radioactif. Les tumeurs malignes ont besoin de beaucoup de sucre parce qu'elles ont des besoins élevés en énergie. On les repère car celles qui mangent beaucoup de sucre ont de fortes chances de correspondre à du cancer.

Cette molécule fonctionne bien dans le cancer du sein, du poumon, dans les cancers ORL, la liste est longue.

Malheureusement, elle ne fonctionne pas bien dans le cancer de la prostate car ce cancer est d'évolution très lente. C'est ce qui fait que le cancer de la prostate est l'un des moins dangereux, avec la thyroïde. Les cellules de ce cancer ne se multiplient pas très vite et n'ont pas de très gros besoins énergétiques. Cependant, certaines formes plus agressives du cancer de la prostate fixent le FDG.

Généralement, on ne fait pas de TEP au fluorodésoxyglucose (FDG) dans le cancer de la prostate sauf aux Etats-Unis, parce qu'ils n'ont pas d'autres traceurs contrairement à la France ou à l'Europe où d'autres traceurs ont été enregistrés.

Dans leur étude, les américains ont fait à tour de bras des TEP au FDG dans le cancer de la prostate et ils ont montré que, quand on n'a pas mieux, cela représentait 13% des cancers où les thérapeutiques ont été modifiées.

Un examen, quel qu'il soit, se chiffre à trois critères :

- la sensibilité (quelle est la capacité qu'il a de détecter le tissu malin),
- la spécificité (c'est au contraire la capacité qu'il a de ne pas aller ou de ne pas détecter du tissu bénin (si on se trompe, cela est visible),
- l'impact thérapeutique (le plus important, mais nécessitant une bonne sensibilité et une bonne spécificité).

Si vous avez un bel examen qui coûte cher et que, systématiquement, à la fin de l'examen, on prend la même décision que celle prise auparavant, c'est qu'il n'est pas utile. Il n'est donc pas nécessaire de le rembourser. L'impact thérapeutique est très important, on mesure les décisions prévues avant de faire l'examen et, une fois qu'on a l'examen, on mesure le changement éventuel de décision.

Le PSA, le scanner, l'IRM, etc ont un impact thérapeutique.

35% d'impact thérapeutique, ce n'est pas mal. Cela signifie que dans un tiers des cas, on n'a pas fait ce qu'on pensait faire en première intention. Mais on fait beaucoup mieux avec d'autres traceurs en France.

La TEP est une méthode d'imagerie, ce n'est pas un traceur. Il existe autant de TEP que de cancers possibles.

La TEP/TDM du squelette au Fluorure (18F) Na

La scintigraphie du squelette est quelque chose de très connu : 30 ans d'existence. Par contre, la TEP du squelette est plus récente : l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) date de 2008, revue en 2011. Pour le patient, l'examen se passe à peu près de la même manière mais les images sont de meilleures qualités avec la TEP.

Le principe (vu précédemment) est de mettre en évidence, non pas le tissu métastatique, mais la réaction de l'os à la métastase. Comme toujours, on retrouve des problèmes de non spécificité, c'est-à-dire que si l'os réagit à autre chose qu'à une métastase, il faut savoir interpréter le foyer visible et prendre en compte le passé du patient, selon les traumatismes éventuellement subis, la présence d'arthrose etc...

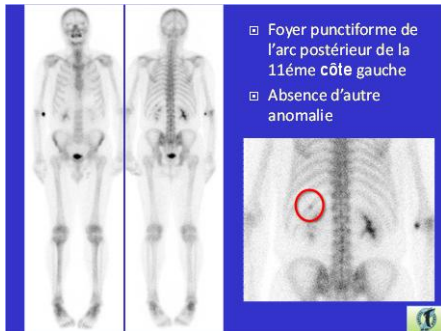
Les avantages de la TEP par rapport à la scintigraphie osseuse :

- image en coupe qui ressemble plus à l'IRM ou au scanner (les images sont meilleures)
- examens possibles au bout de 45 minutes (plus court que 3 heures).
- irradiation du patient très faible. Comparable voire inférieure au scanner. La médecine nucléaire irradie moins que le scanner. Le scanner réalisé lors de la TEP est un scanner de repérage. Il ne s'agit pas d'un scanner visant à rechercher des petites lésions. Il irradie moins.

Quelques exemples :

Cas d'un patient qui a été opéré et dont le PSA remonte à 8 ng/mL. On lui fait une scintigraphie du squelette (scintigraphie osseuse) pour rechercher une récurrence osseuse

Scintigraphie osseuse habituelle

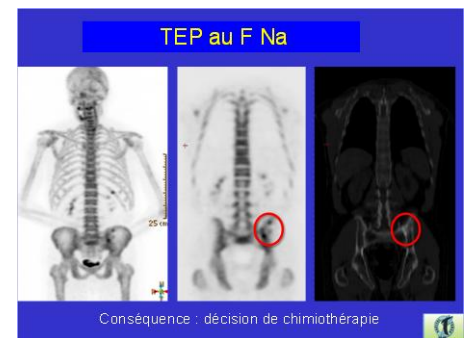


Au niveau du bras, la tâche visible représente le point d'injection.

Au niveau de la vessie, la tâche visible représente l'excédent de produit injecté qui part dans les reins et la vessie.

Sur une côte (cerclé en rouge), on voit une petite image dont on ne sait pas trop quoi faire. C'est un problème de sensibilité.

On a fait ensuite une TEP du squelette à ce patient avec du fluorure de sodium. Le fluor s'accumule dans l'os et dans les dents. Il s'agit de fluor radioactif. La lésion au niveau de la côte vue à la scintigraphie est confirmée. Ce foyer peut être une fracture de côte ancienne mais on voit aussi trois ou quatre lésions au niveau de la crête iliaque qu'on ne voyait pas à la scintigraphie du squelette. Il a donc été décidé de faire une chimiothérapie à ce patient puisqu'on était en face d'une forme métastatique. Il faut, évidemment, traiter l'ensemble de l'individu et plus seulement la prostate. La TEP du squelette donne de meilleures performances, mais avec des qualités et des défauts, le principal défaut étant que ce n'est pas une mise en évidence directe de la tumeur et du cancer.

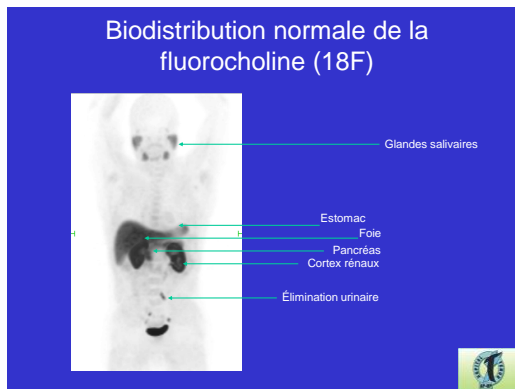


Les Traceurs TEP du métabolisme lipidique : la choline (11C) et la fluorocholine (18F)

Précédemment, nous avons vu que le FDG (Fluoro-2-Desoxyglucose) est un traceur qui ne fonctionne pas bien, parce que le cancer de la prostate n'est pas très demandeur de glucose. Le traceur au F Na (fluorure de sodium) fonctionne bien, mais peut montrer les lésions du squelette et a des problèmes de spécificité.

Alors on s'intéresse aussi aux autres métabolismes comme celui des lipides. Il s'agit des graisses. Les cellules cancéreuses capturent des graisses, en particulier pour faire des membranes cellulaires qui sont essentiellement constituées de graisses. L'intérêt d'avoir un traceur des graisses, est que, même si les tumeurs cancéreuses n'ont pas de gros besoins énergétiques et ne capturent pas énormément de glucose, elles croissent plus vite que les cellules normales. Elles ont donc tendance à accumuler davantage de graisses. Si on se focalise sur l'une de ces graisses que l'on appelle la choline, on peut, en la rendant radioactive, essayer de voir quelles sont les zones qui font davantage de synthèse de membrane que les tissus normaux.

En effectuant des analyses sur des tumeurs de la prostate, on s'est aperçu qu'elles étaient riches en choline et en métabolisme de la choline (Ackerstaff, Cancer res 2001). On a donc eu l'idée de lui apporter de la choline, pour qu'elle donne un signal. C'est ce qui se passe. Le cancer de la prostate donne un signal d'accumulation de la choline très rapidement, y compris dans les formes calmes contrairement au FDG. Cela permet d'effectuer des examens qu'on commence quelques minutes après injection. Puis on fait un scanner de repérage et tout de suite, on acquiert au cours du temps (ce qu'on appelle la dynamique) des images qui nous permettent de voir la prostate. Ensuite, on fait une acquisition du corps entier : du haut de la tête jusqu'à mi-cuisses. Il est rare d'avoir des métastases à distance isolées.



N'est pas médecin nucléaire qui veut. Il faut apprendre à interpréter ces images.

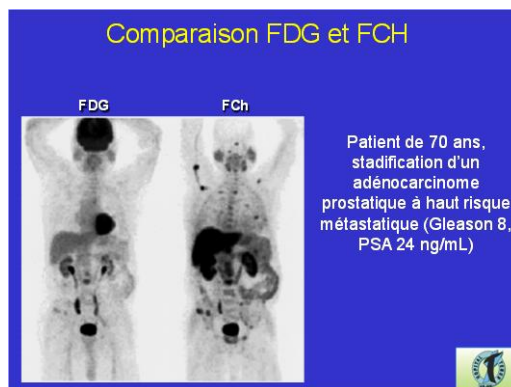
Ici, les organes accumulent spontanément cette choline :

- les reins et la vessie (élimination de l'excédent injecté)
- le foie qui aime bien la choline ainsi que les glandes salivaires et un peu le pancréas...

La prostate normale n'accumule pas spécialement la choline. Le squelette non plus. Cela nous permet de diagnostiquer facilement les localisations prostatiques lorsqu'elles sont ganglionnaires et les localisations du squelette, dans le poumon. Dans le foie, on peut rencontrer un petit problème, c'est un peu plus délicat, mais cela est rare.

Comparaison entre une TEP au FDG et une TEP au FCh (choline). On remarque qu'avec le traceur en FDG, le cerveau fixe du glucose (le cerveau et le cœur ne se nourrissent que de sucre) alors que ce n'est pas le cas pour la choline. Par contre, le foie prépare la choline.

Le message : chez ce patient qui avait une forme à risque de métastase - Gleason 8 - PSA 24, c'est qu'on finit par voir les lésions les plus grosses. Par exemple il s'agit dans ce cas de lésions métastatiques osseuses probables au niveau du bassin. Chez ce patient, le FDG aurait pu suffire et on aurait pu modifier le traitement parce qu'on est pratiquement sûr qu'il a déjà des métastases osseuses. Mais si on souhaite faire un compte précis pour voir si le traitement est efficace, il est clair que c'est la choline qui gagne et de loin.



I) Diagnostic et stadification

La choline pour la détection du cancer primitif

La choline nous a donné un espoir pour détecter les foyers cancéreux primitifs, c'est-à-dire que, lorsqu'on a une augmentation de PSA lors du dépistage, on se pose la question de savoir où peut se trouver la tumeur primitive. Il existe une possibilité de le savoir en faisant de nombreuses biopsies au hasard. C'est un examen un peu invasif et avec parfois quelques problèmes après. Le mieux est de faire peu de biopsies dans des endroits que l'on estime être plus à risques. Certains ont essayé de faire une TEP à la choline afin de guider la biopsie. D'autres ont souhaité faire la même chose avec l'IRM. En réalité, cela ne fonctionne pas très bien ni pour l'une ni pour l'autre des techniques car certaines pathologies bénignes de la prostate (la prostatite, les adénomes prostatiques) peuvent elles aussi, présenter une fixation de la choline. La pathologie bénigne étant plus fréquente que la pathologie maligne, cela pose un problème. A l'heure actuelle (mais l'IRM a peut-être fait des progrès) on utilise assez peu l'IRM pour la localisation initiale du cancer de la prostate. On a une bonne sensibilité, mais une mauvaise spécificité. Ce n'est pas forcément un cancer qu'on voit. Cela n'aide donc pas trop à guider la biopsie.

Si, au contraire, le cancer est tout petit, on ne le voit pas. Aucune méthode d'imagerie morphologique ne met en évidence du microscopique. Les biopsies, elles, ont l'avantage de pouvoir être traitées avec un microscope.

👉 **Intervention de la salle :**

👉 **Réponse du Pr TALBOT**

A partir de combien de millimètres peut-on voir les lésions ?

C'est une question fréquemment posée, mais difficile. La médecine nucléaire est basé sur un signal, ce n'est pas de la radiologie. Si vous avez une tumeur très avide de choline, on peut la voir à partir de 3 ou 4 mm. Si, au contraire, elle n'est pas très avide de choline, il faudra 10 / 12 mm.

Nous avons vu tout à l'heure que les tumeurs ne sont pas très avides de FDG. Pourtant, les grosses lésions se voyaient. Ce n'est pas une question de taille. Les petites lésions du squelette se voyaient bien à la choline parce que l'avidité de la tumeur est plus forte pour la choline. Globalement, en dessous de 5 mm, on commence à rater les lésions.

La choline et la stadification initiale

La première application de la TEP à la choline, c'est la stadification initiale qui permet de rechercher :

- **la stadification locale** (atteinte capsulaire, vésicules séminales)

Mais le plus intéressant est de rechercher les lésions ganglionnaires et à distance :

- **stadification ganglionnaire.** Des ganglions peuvent être atteints dès le départ, il est intéressant de le savoir, parce que cela prouve que la maladie (même s'ils peuvent être retirés assez facilement) avait commencé à dépasser un peu la prostate. Cela a aussi des valeurs de pronostic. Si on voit des ganglions à la TEP choline, cela signifie très souvent, qu'ils sont atteints (très bonne valeur prédictive positive). Par contre, les ganglions peuvent être atteints de façon très subtile (quelques cellules) : ni l'IRM, ni la TEP choline, ni le scanner ne le voient. Le problème est de savoir s'il existe une invasion ganglionnaire. Parfois, au procède à un curage ganglionnaire alors même que l'on ne traite pas chirurgicalement le cancer de la prostate pour voir si ce cancer était ou pas à extension ganglionnaire. Si la choline est positive, on est pratiquement sûr qu'il y a atteinte ganglionnaire, on devrait donc pouvoir se passer de ce curage.

Généralement, les critères à l'IRM ou au scanner, ce sont les tailles. Quand un ganglion est gros, on soupçonne qu'il est métastatique. Mais avant d'être gros, un ganglion métastatique est petit. Certains sont métastatiques à 5 mm, même à quelques cellules. L'avantage d'une approche fonctionnelle par la médecine nucléaire est que la taille ne joue pas le même rôle dans la décision. C'est le fait qu'il prenne ou pas la choline. Cela peut permettre, soit d'élargir un curage qui était déjà prévu, soit même de le modifier complètement parce qu'il y a des endroits qui ne sont habituellement pas recherchés. On ne va pas faire un curage très étendu. Si on voit des ganglions à un endroit où on ne les attendait pas, ailleurs que dans l'obturateur, cela permet de guider le chirurgien.

👉 **Intervention de la salle :**

Les ganglions dans la prostate se situent comment ?

👉 **Réponse du Pr TALBOT :**

Cela dépend. Le plus fréquent, c'est le ganglion obturateur. En général, au départ, cela se situe dans le petit bassin. Si vous avez des ganglions cervicaux, c'est probablement autre chose.

Dans quelle chaîne du petit bassin ? Cela dépend de la localisation du cancer dans la prostate et de la manière dont se draine la prostate, ce qui est différent d'un patient à l'autre.

- **La stadification à distance.** L'extension à distance, c'est ce que l'on recherche avant tout. Si on a des lésions positives de l'extension ganglionnaire, cela vaut la peine. On guide le chirurgien vers ces ganglions-là qui n'auraient peut-être pas été recherchés. Spontanément, on va rechercher les chaînes ganglionnaires qui sont les plus fréquemment atteintes, un peu comme on faisait autrefois dans le cancer du sein. Les extensions à distance sont avant tout des atteintes osseuses, mais il est possible d'avoir des atteintes ganglionnaires non régionales (des ganglions atteints situés plus haut, en particulier dans la région aortique). L'extension ganglionnaire se fait en général de proche en proche, mais cela peut sauter des relais ganglionnaires. Les cellules malignes passent et sont arrêtées nettement plus loin. L'atteinte ganglionnaire constitue la preuve que les cellules ont commencé à essaimer, mais, à l'inverse, c'est une défense, c'est-à-dire que cela arrête les cellules malignes qui sinon iraient se répandre dans des organes vitaux comme le cerveau... On peut donc mettre en évidence des atteintes ganglionnaires non régionales.

A quel moment faire de la stadification initiale avec de la TEP ?

Comme pour le cancer du sein, a priori, il n'est pas nécessaire d'envoyer à la TEP un patient qui a un tout petit cancer de la prostate avec un Gleason bas et un PSA bas, parce qu'il va prendre la place d'un patient avec un lymphome ou un cancer grave qui lui en a vraiment besoin. De plus, dans le meilleur des cas on pourra voir une toute petite tumeur primitive, ce que l'on savait déjà. Le traitement ne sera donc pas modifié.

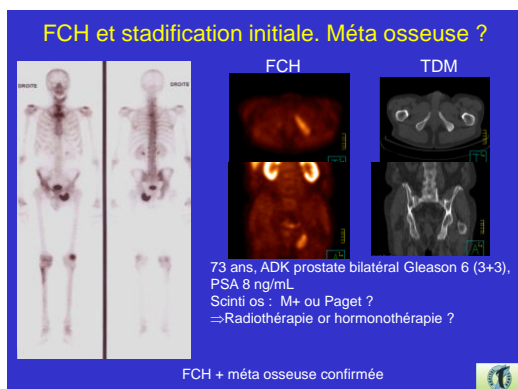
On utilise une TEP de stadification initiale dans les formes les plus évoluées. Dans ces cas, cela peut permettre de mettre en évidence les métastases. Une étude (Beheshti, radiology 2010) a été faite chez des patients dits à risque (Gleason d'au moins 7 - PSA au moins à 10). Dans ces cas, on trouve du N+ (atteinte ganglionnaire) et, de temps en temps, des métastases à distance, ce qui change tout le traitement car il ne s'agit plus de traiter la prostate, mais la maladie.

Détection des métastases osseuses

Il existe donc deux possibilités pour détecter les métastases osseuses :

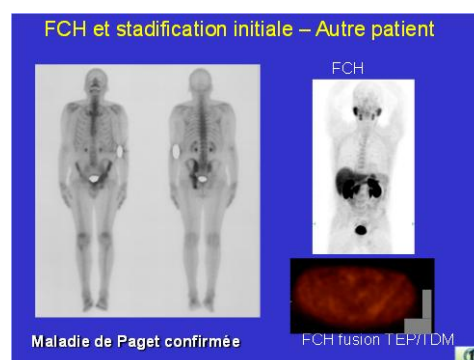
- la scintigraphie du squelette,
- la TEP du squelette.

L'étude Even-Sapir E, J Nucl Med 2006 : 287 confirme que la TEP du squelette obtient de meilleurs résultats tant sur la sensibilité que sur la spécificité. Les résultats sont encore meilleurs lorsqu'on utilise une fusion de TEP et de scanner plutôt qu'une TEP toute seule. En France toutes les machines vendues actuellement utilisent ces deux procédés. Quel marqueur utiliser pour la TEP : le Fluorure de sodium ou la Choline ? Les deux fonctionnent assez bien mais cela est plus nuancé. La choline est moins sensible aux traumatismes. Exemple : si un patient a eu un traumatisme ancien, la scintigraphie du squelette est généralement encore positive, alors que la Choline n'a aucune raison de l'être. La Choline met en évidence la tumeur, pas la réaction à la tumeur. C'est surtout en récurrence qu'on arrive à voir une différence entre les deux en spécificité. La choline marque des points parce qu'elle ne se trompe pas sur les pathologies dégénératives.



Exemple d'un patient à qui on a fait une scintigraphie. Selon les critères standards (PSA > 10 et/ou Gleason > 7), il n'aurait pas dû faire cet examen parce que son Gleason est à 6 et son PSA à 8. On retrouve une tâche sur la rotule : il ne s'agit pas d'une métastase mais d'un ancien traumatisme. Par contre, au niveau du bassin, une tâche n'est pas bien située car il s'agit du site où commencent généralement les métastases osseuses. Il y a donc un vrai doute. Le patient fait alors une TEP à la Choline : résultat positif puisque l'image ressemble à celle de la scintigraphie du squelette. La confirmation a été donnée par une biopsie. Cela remet en cause les critères standards puisque le patient n'aurait jamais dû avoir sa scintigraphie du squelette.

Voici un contre exemple avec un autre patient qui a à peu près la même image. On lui fait, pour les mêmes raisons, une TEP à la choline. Résultat : il s'agit d'une maladie bénigne, la maladie de Paget qui ressemble beaucoup à des métastases osseuses. Dans ce cas particulier, elle a été confirmée par biopsie. Actuellement, lorsque la choline est négative on ne pratique plus de biopsies.



Spécificité de la TEP/TDM à la Choline

La TEP à la choline n'est absolument pas spécifique au cancer de la prostate. D'autres cancers fixent également la choline car ils ont besoin de développer leurs tumeurs, il y a donc une augmentation de la capture des lipides. Parfois, avec des lésions à distance, on ne sait pas dire si c'est une métastase du cancer de la prostate ou d'un autre cancer ; en particulier, dans le foie. De temps en temps, on a la surprise de diagnostiquer des cancers du foie à cette occasion. C'est ce qu'on appelle des faux positifs mais pour le patient, c'est bonne prise en charge car cela change complètement le pronostic et le traitement.

Certaines tumeurs bénignes fixent la Choline. Cela est un peu plus embêtant parce qu'on alerte le patient sans raison.

II) Détection des récurrences

De plus en plus d'études montrent que la TEP à la choline aide beaucoup à la détection des récurrences, y compris en intra prostatique. Si le patient a été traité par un traitement radical (non chirurgical) et qu'on voit de la choline fixée dans l'aire prostatique il est clair qu'on s'oriente vers une récurrence locale.

Les récurrences se diagnostiquent très difficilement par une autre méthode. Par exemple, on ne s'attend pas à trouver derrière le cœur un foyer de fixation de la choline, ce n'est pas le premier endroit où on va rechercher le site d'une récurrence. Or, chez un patient il s'agissait bien d'une métastase d'un cancer de la prostate, d'une métastase ganglionnaire derrière le cœur. Comme, en plus, elle ne faisait pas la taille prescrite pour être classée comme métastatique, elle n'avait pas été vue par les autres méthodes. C'est un cancer qui était devenu plus agressif. Le foyer avait également été vu avec une TEP au FDG, mais le diagnostic était plus compliqué puisque le cœur fixe le FDG de façon physiologique.

L'un des « triomphes », de la TEP est que lorsque des ganglions sont dans une masse suffisamment importante pour augmenter le PSA, on doit les voir à l'examen. Ce n'est pas la même chose qu'en stadification initiale. En stadification initiale, on peut retrouver dans un ganglion quelques cellules tumorales mais cela ne suffit pas à augmenter le PSA circulant. Si, chez un patient qui a été prostatectomisé, le PSA augmente, c'est probablement que des ganglions sont touchés. Si on les voit, on est pratiquement sûr qu'il s'agit de récurrences ganglionnaires.

La stadification ganglionnaire est difficile initialement, mais en récurrence, elle est très efficace. Avec la TEP Choline, on parvient à diagnostiquer des ganglions avant qu'ils aient la taille requise pour être considérés comme métastatiques par les autres méthodes de diagnostic.

On peut également diagnostiquer des métastases osseuses isolées : exemple d'un patient avec un PSA à 9 sous anti androgènes (Zoladex). Contrairement à ce que certains malades pensent, les anti-androgènes ne gênent pas l'examen lorsque le PSA est élevé. Si le PSA s'élève sous anti androgène, c'est que quelque part des tissus sont métaboliquement actifs et on va les voir à l'examen. Si le PSA est à 0,05, cela ne fonctionne plus.

Exemple avec PSA à 25. On sait qu'il y a une récurrence. La question est de savoir s'il s'agit encore d'une forme localisée ou d'une forme étendue. Si on constate que c'est une forme de récurrence localisée, c'est la prostate qui produit tout ce PSA. En tout cas, la récurrence est macroscopiquement localisée, mais il n'est pas possible d'affirmer que quelques cellules ne sont pas parties plus loin.

Autre exemple : parcours d'un patient qui récurrence. Après avoir été traité par prostatectomie radicale avec un PSA retombé au voisinage de zéro, le PSA ré-augmente jusqu'à 4,1 deux ans après l'intervention. A 4,1, on lui fait plusieurs examens : échographie pelvienne, un scanner abdomino-pelvien, scintigraphie du squelette : tous sont négatifs. On ne trouve rien, pas de signe de récurrence. Puis on lui fait une TEP qui, elle, montre un petit ganglion.

Il est difficile de dire qu'il y a une valeur en dessous de laquelle on ne fait pas la TEP à la Choline. Même en dessous de 1 ng/mL, un examen sur cinq est positif. Au dessus de 4 ng/mL, neuf examens sur dix sont positifs.

(Réf. : Dr M Cimitan, Aviano, Italie). La pente du PSA est au moins aussi importante que la valeur du PSA. Une augmentation très progressive signifie qu'une masse croît très lentement mais elle sera difficile à voir sur des critères fonctionnels comme avec la TEP. Alors que même avec un PSA à 0,1 ng/mL qui passe à 0,5 ng/mL un ou deux mois après indique qu'une masse est en train de se développer, elle a besoin de faire des membranes et on risque fort de la voir.

Exemple d'un patient de 74 ans traité par prostatectomie et radiothérapie dont le PSA était modérément élevé à 1,7 ng/mL puis à 3,4 ng/mL trois mois plus tard avec une pente élevée (6,5 ng/mL par an). On a pu mettre en évidence une invasion de ganglions latéraux aortiques. Ce qui est important c'est de pouvoir dire qu'il y a des lésions ganglionnaires, qu'elles ne sont pas où on a l'habitude de les voir (nettement au-dessus du pelvis) et qu'enfin, aucune lésion osseuse n'est décelable.

Lorsque le Gleason initial était agressif (même dix ans avant), on peut faire des TEP alors même que le PSA n'est pas franchement élevé, parce qu'il s'agit de tumeurs qui ont une capacité métabolique importante. Par exemple, dans le cas d'un patient avec un Gleason de 9 en récurrence après prostatectomie et radiothérapie, on a trouvé une métastase osseuse très petite, dans une seule vertèbre, avec un PSA à 0,53, ce qui est tout à fait inhabituel pour des métastases osseuses, en général le PSA est plutôt à 10 ng/mL.

Autre cas similaire avec un patient dont le PSA est à 0,68 ng/mL, Gleason initial à 9, en récurrence après prostatectomie et radiothérapie chez qui on retrouve une métastase ganglionnaire qui n'est déjà plus petite. Même en radiologie, on aurait pu la déceler

ETUDE ICHOROPRO, PHRC 2007 : impact de la TEP/TDM à la Fluorométhylcholine (18F) sur la prise en charge de la récurrence biologique occulte du cancer de la prostate

Centre coordonnateur : service de médecine nucléaire, Hôpital Tenon, AP-HP

Nous avons coordonné en France une étude en aveugle en 2007 pour voir quel était l'impact de la TEP à la choline dans les récurrences occultes (augmentations de PSA non visibles à la scintigraphie du squelette et à l'IRM). 181 patients ont été inclus.

Avant de pratiquer des TEP à la choline chez ces patients-là, on demandait au clinicien de quelle manière il allait traiter le patient s'il n'avait pas la TEP.

Après retour du praticien, acceptation de l'examen et TEP à la choline effectuée sur le patient, on rendait le résultat au clinicien en lui demandant cette fois-ci comment il avait traité le malade. On observait s'il y avait une différence (= un impact), puis on regardait pendant un an ce qui se passait, pour voir si cette différence n'avait pas entraîné, au contraire, un faux résultat.

On a trouvé un impact sur le diagnostic dans 60% des cas dont la prise en charge a été différente après l'examen de TEP par rapport à ce qui avait été décidé au départ.

Dans pratiquement tous les cas, cet examen a été positif pour le bien du patient. Dans quelques rares situations, 9 patients, l'examen a été inutile dans le cadre d'un cancer de la prostate, mais pour 5 d'entre eux on a découvert un deuxième cancer (poumon, foie) ce qui était quand même utile au patient.

La TEP/TDM à la Fluorométhylcholine (18F) méritait d'être remboursée et cela a été le cas peu de temps après. Lorsque la TEP n'était pas réalisée, le traitement hormonal était décidé dès le départ de façon écrasante. Grâce à la TEP à la Choline, 40 % des patients, plus de deux ans après l'examen, ne sont toujours pas sous traitement hormonal car lorsqu'il y a peu de foyers de récurrence, il est possible d'appliquer une radiothérapie qui retarde la mise sous traitement hormonal.

La TEP/TDM à la Fluorométhylcholine (18F) a obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en 2010.

III) Evaluation thérapeutique

L'évaluation thérapeutique : il s'agit de se demander si le traitement appliqué sera efficace, très efficace ou pas efficace du tout. Ce genre de question se pose parfois lors de certaines chirurgies ou lors de traitements médicaux. Généralement, en hormonothérapie, l'évaluation thérapeutique est plus simple : on sait que le traitement fonctionne lorsque le PSA s'effondre. Par contre, lorsque ce stade est dépassé, la question est souvent posée.

Visualisation de la réponse thérapeutique avec la scintigraphie osseuse :

Les cliniciens, passionnés de la scintigraphie du squelette, disposaient d'un outil qu'ils connaissaient bien et ont commencé à utiliser la scintigraphie du squelette pour connaître l'évaluation thérapeutique. Le problème, comme vu précédemment, est que la scintigraphie du squelette ne montre pas la métastase osseuse, mais la réaction de l'os à la métastase. Lorsque la métastase réagit au traitement appliqué, elle diminue en agressivité et l'os en profite pour se reconstituer : alors la scintigraphie du squelette semble s'aggraver car de petits foyers apparaissent et des foyers qui étaient visibles mais pas très actifs, le deviennent. C'est ce que l'on appelle des « embrasements ». Cela pose un vrai problème, parce que, si on voit apparaître de nouveaux foyers, deux interprétations sont possibles :

- soit le traitement ne fonctionne pas et de nouvelles métastases apparaissent
- soit le traitement fonctionne très bien et les foyers visibles ne sont en fait que la reconstitution de l'os

Ce résultat d'examen n'est pas extraordinaire dans cette indication. La seule réponse consiste à faire des scintigraphies du squelette longtemps après le traitement, parce que, à ce moment-là, l'embrasement est terminé, sauf qu'on n'a pas répondu à la question qui était de savoir rapidement si le traitement fonctionnait ou pas. Ce moyen n'est pas inutile, mais il n'est pas facile à utiliser.

Aux Etats-Unis, la scintigraphie osseuse est recommandée pour évaluer la réponse aux traitements. Malheureusement, les recommandations américaines font force de loi dans le monde entier et il est très difficile de pratiquer différemment.

Une tentative a été mise en place pour tenter de rendre les résultats de la scintigraphie osseuse plus objectifs. Une firme a développé un progiciel (« bone scan index (BSI)») qui fait ressortir en bleu tout ce qui ne lui paraît pas suspect et inversement, en rouge, tout ce qui lui paraît suspect. Cela permet de suivre, d'un examen à l'autre, la taille des lésions qui semblent être des lésions osseuses.

Visualisation de la réponse thérapeutique avec la TEP :

Peut-on faire mieux avec de la TEP ? Probablement, mais comme il s'agit d'un examen plus récent, les résultats n'ont pas encore aussi bien été étudiés. Conceptuellement, la TEP devrait faire mieux parce qu'elle est meilleure au point de vue finesse d'image, et puis, surtout, elle est volumétrique (en 3D) alors que la scintigraphie est une projection planaire (2D). Actuellement, on essaye d'améliorer, et surtout d'éviter les problèmes d'embrasement qui existent également avec la TEP du squelette mais on espère ne pas avoir ce phénomène avec la TEP à la Choline.

L'application n'est pas de voir si l'hormonothérapie fonctionne (il suffit de doser le PSA pour le savoir) mais de voir lorsque l'hormonothérapie ne fonctionne plus (cancer résistant à la castration) et qu'on se dirige vers d'autres traitements. A ce stade, en plus de la chimiothérapie par les taxanes ou l'Abiratérone, plusieurs thérapeutiques récentes sont proposées comme le Sipuleucept-T ou le Denosumab bien actifs, mais aussi plus agressifs. Il est donc clair que cela vaut la peine de voir rapidement si le traitement fonctionne ou non pour l'arrêter s'il est inefficace et mal toléré. Le but est de stabiliser la maladie le plus longtemps possible.

En effectuant d'une part une TEP au Fluorure (^{18}F) Na, puis, une TEP à la Choline, on espère obtenir une vision plus objective de ce qui se passe qu'avec ces fameux indices faits à partir de la scintigraphie du squelette. Certaines zones qui fixent le FNA, ne fixent pas la choline. C'est probablement parce que la métastase qui fixait la choline a tendance à diminuer d'activité et que les zones sont en voie de cicatrisation, de recalcification. L'avantage de la choline par rapport au FNA, c'est qu'elle montre aussi les métastases viscérales dans les ganglions, dans le foie, dans le poumon, voire dans le cerveau.

Il est également possible de réaliser à la suite une TEP au FDG (fluorodésoxyglucose) parce qu'à ce stade de l'évolution, généralement, le FDG est positif mais moins qu'avec la choline. L'examen est positif parce qu'on aboutit à une tumeur qui évolue et qui arrive à manger du sucre pour proliférer plus vite.

Progressivement, la TEP à la choline a pris le « leadership » sur la scintigraphie du squelette.

En stadification initiale, la scintigraphie du squelette a beaucoup de succès parce qu'il s'agit de s'assurer qu'il n'y a pas de métastases osseuses. A ce stade, on est pratiquement sûr qu'il n'y en a pas. Alors, on se dit qu'on ne va pas investir de l'argent dans la TEP et on fait une scintigraphie du squelette.

Par contre, lors d'une récurrence et lorsque le PSA augmente, la TEP emporte le marché. Pour l'évaluation thérapeutique, c'est un peu plus compliqué. Cela signifie que les médecins prescrivent en fonction de critères assez objectifs et intéressants.

La scintigraphie ou la TEP avec des traceurs plus spécifiques

Va-t-on faire encore mieux ? Si l'IRM fait des progrès, il faut que la médecine nucléaire fasse des progrès elle aussi, et même mieux. A l'heure actuelle, d'autres traceurs plus spécifiques et plus sensibles sont testés. Des essais sont en cours. La sensibilité est limitée par le pouvoir de résolution de la machine qui est de quelques millimètres et on ne descendra pas au micron. La spécificité, elle, dépend du traceur utilisé.

Le but est de mettre en évidence le tissu cancéreux par la présence de structures « spécifiques » et non par son métabolisme.

Aux Etats-Unis, un anticorps, commercialisé sous le nom de Prostacint® n'a jamais réussi à obtenir l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en Europe car les images sont mauvaises.

Par contre, une structure nommée PMSA (antigène spécifique des membranes de la prostate) qui est exprimé essentiellement par les cancers de la prostate permet d'éviter d'obtenir des images positives dans des pathologies inflammatoires ou infectieuses. Beaucoup d'essais sont en cours avec des ligands ou des anticorps marqués au PMSA.

Il existe une autre approche qui est de rechercher les récepteurs de la testostérone. Si on observe des récepteurs de la testostérone dans l'os, ce n'est pas normal.

Le traceur au ligand PMSA (68Ga) est prometteur. Il montre des métastases ganglionnaires qui n'avaient pas été vues autrement.

Il n'existe pas beaucoup de traceurs en France actuellement. On trace les œstrogènes, mais pas la testostérone même si on peut le faire. Une étude a comparé un TEP au FDG et un TEP avec un traceur de testostérone. Les résultats n'apportent pas beaucoup de différence.

IV) Résumé : avancées en imagerie nucléaire

A l'heure actuelle, ce qu'on a de mieux pour le cancer de la prostate en médecine nucléaire en France est la choline. Mais il ne faut pas envoyer tous les patients faire une TEP à la choline parce qu'on manque de machines (100 machines TEP en France contre 400 à 500 machines IRM). De plus, les machines TEP n'ont pas avant tout comme patients les hommes atteints d'un cancer de la prostate, d'évolution lente, mais plutôt les patients avec des cancers d'évolution rapide et pour lesquels il faut faire quelque chose tout de suite (lymphome, cancer du pancréas, cancer du sein, les cancers ORL...).

Cela signifie qu'il faut envoyer à l'examen des patients pour lesquels on peut avoir un impact sur la prise en charge thérapeutique. Si on est pratiquement sûr qu'on va administrer de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie ou pratiquer de la chirurgie, la TEP est inutile.

TRAITEMENTS EN MEDECINE NUCLEAIRE :

I) La radiothérapie interne vectorisée des métastases osseuses douloureuses

La radiothérapie interne vectorisée est de la radiothérapie faite avec des produits radioactifs.

Pour la prostate, on peut pratiquer de la curiethérapie qui consiste à insérer des grains d'iode 125 à l'intérieur de celle-ci. Il s'agit de radiothérapie, pas de médecine nucléaire même si c'est un produit radioactif car les grains sont implantés... En médecine nucléaire, il s'agit de radiothérapie métabolique : on injecte un produit, dans la plupart des cas, par voie générale et on attend qu'il aille tout seul au bon endroit. Depuis très longtemps (ce n'est pas une nouveauté), il existe des produits qui vont se loger dans les métastases osseuses à l'instar des traceurs utilisés en scintigraphie osseuse.

Lorsqu'un patient a des métastases osseuses particulièrement douloureuses, cela est souvent dû aux phénomènes inflammatoires. Ce n'est pas tellement la métastase elle-même qui est douloureuse, c'est le fait qu'elle prenne la place de l'os normal et que cela provoque une compression. Une approche peut être d'utiliser des produits radioactifs pour irradier localement et donc diminuer cette douleur. Ces produits existent depuis longtemps, au moins dix ans. Ils ont été assez peu utilisés parce que, comme vous le savez peut-être, il existe des traitements par des produits non radioactifs qui aboutissent à peu près au même effet : les bisphosphonates (exemple Zométa). Beaucoup de patients sont sous traitement (même préventif) avec des bisphosphonates lorsqu'on pense qu'il y a un risque de métastase osseuse. Le problème avec les bisphosphonates, ce sont les effets secondaires (nécrose de la mandibule, douleurs musculaires...).

II) La radiothérapie interne vectorisée visant à réduire la masse métastatique du cancer hormonorésistant

Le radium 223

Un agent vient d'avoir une proposition d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) il y a quelques jours. Il s'appelle le Xofigo, qui est du radium 223. Le radium 223 a les mêmes propriétés que le fluor. Il s'accumule dans l'os. C'est toujours le même fonctionnement : on va traiter la métastase osseuse en la bombardant à partir de l'os sain qui se régénère. L'idée avec ce produit est d'attaquer avec des particules alpha qui ont une très faible portée, ce qui est favorable parce que la moelle osseuse est moins touchée, donc, on a moins de problèmes hématopoïétiques qui sont déjà entraînés par les taxanes. Cela évite de potentialiser les problèmes de taxane. L'avantage est que cela agit doucement, mais c'est aussi un inconvénient. Il faut donc faire plusieurs cures successives, contrairement à ce qu'on faisait précédemment. On finit ainsi par réduire la masse tumorale métastatique osseuse. Il ne s'agit pas d'un traitement curatif, mais d'un traitement de ralentissement de l'évolution de la masse osseuse.

Pourquoi a-t-il eu une AMM ? La CHMP à Londres, agence européenne du médicament, a recommandé ce produit il y a quelques jours pour qu'il soit enregistré. Ce traitement est réservé à la forme hormono résistante avec au moins quelques douleurs. Le principe étant l'accumulation dans l'os, si un patient a des métastases pulmonaires ou hépatiques, cela ne fonctionnera pas, contrairement à la chimiothérapie qui s'adresse à l'ensemble du corps.

Le traitement par Radium 223 sera pratiqué dans les services de médecine nucléaires spécialement agréés pour cela par l'Autorité de Sûreté Nucléaire. Il pourra être administré à des patients externes après vérification des critères de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

- cancer hormono-résistant
- métastases osseuses symptomatiques
- pas de métastases viscérales

6 injections d'un peu de radium radioactif sont faites à quatre semaines d'intervalle. Avec ce traitement, on diminue avant tout la mortalité. Cela ne vise pas les douleurs mais cela les améliore.

Une étude a été faite contre placebo. Elle est un peu hétérogène, puisque la moitié des patients avait déjà eu du Docetaxel et l'autre moitié non. Cette étude montre que la survie globale médiane est allongée d'un peu plus de trois mois grâce à ce traitement.

Tolérance du produit : il existe quelques inconvénients hématologiques, parce qu'on irradie quand même un peu la moelle osseuse, mais nettement moins qu'avec les taxanes. Les principaux inconvénients sont les troubles digestifs parce que le radium est éliminé par voie digestive et irradie donc le tube digestif. On a quelques réactions à l'injection mais ce n'est pas grand-chose.

Autres études

D'autres études sont en cours, en particulier l'association en même temps de ce type de produit qui vise à réduire la masse métastatique osseuse et des agents de chimiothérapie. La limitation est une limitation de toxicité hématologique. L'inconvénient est qu'il ne s'agit pas d'études (pas de patient traité par placebo ou par chimiothérapie seule). Ce sont des études pilotes, ce ne sont pas des études faites pour l'enregistrement ou le réenregistrement de ces produits. Le Métastron est à utiliser pour les métastases hyperalgiques. Si on les associe, on associe des survies médianes qui sont très intéressantes (27 mois, 29 mois, 16 / 14 mois, c'est à peu près la même chose qu'avec le Xofigo). On ne peut pas garantir que des patients qui auraient eu du placebo n'auraient pas mieux ou autant, ce ne sont pas des études comparatives. Les recherches continuent, elles sont en cours. Finalement, ce ne sera peut-être pas le Xofigo qui gagnera, mais les « vieux produits » comme le Métastron.

Questions-réponses

Intervention de la salle : En état de récurrence, j'ai subi deux examens, le premier au chlorure de sodium. Cet examen n'a rien donné. Très rapidement, un deuxième examen est fait à la choline qui révèle deux traces d'atteinte de ganglions, une sous-clavière, une au niveau du bassin.

Pour des raisons particulières, je passe ensuite un scanner classique dans le mois qui a suivi. Ce scanner a révélé d'autres foyers ainsi que des foyers cancéreux sur le foie qui n'avaient pas été révélés par la choline. Comment expliquez-vous cela ?

Réponse du Pr TALBOT : Je ne sais pas, c'est un peu compliqué. Dans le foie, la choline n'est pas au mieux comme vous l'avez vu, parce qu'il y a une fixation normale de la choline par cet organe. Cela dit, souvent, on peut détecter des métastases hépatiques, mais sur le foie, je ne discuterai pas trop.

Le scanner a ses points positifs et ses points négatifs. Pour le foie, je ne sais pas. Pour les ganglions, c'est plus étonnant, surtout qu'il n'y a pas un gros écart de temps entre les deux. Et le PSA a-t-il augmenté de façon importante entre les deux examens ?

Intervention de la salle : Le PSA progressait.

Réponse du Pr TALBOT : Le problème est que le scanner n'a pas une excellente spécificité pour les métastases ganglionnaires. Je ne peux pas vous dire mieux, je ne sais pas. Peut-être est-ce un problème de spécificité. Pour le foie, c'est possible... Cela dit, il faut se méfier parce que les examens de type scanner, au niveau du foie, peuvent faire aussi faux positifs. Mais si les cliniciens sont affirmatifs...

- Intervention de la salle :** J'ai un cancer un peu particulier : un cancer de la prostate neuroendocrine. Est-ce que tout ce que vous avez dit s'applique aussi à ce genre de cancers ? Y a-t-il d'autres spécificités à ce cancer ?
- Réponse du Pr TALBOT :** Il y a des spécificités de traitement dans lesquelles je ne rentrerai pas. En général, on ne fait pas les mêmes types de traitements lorsqu'on a affaire à une forme neuroendocrine. Cela dit, elles sont rarement pures à 100%. Au niveau diagnostique, la choline marche dans les deux cas, avec les limitations qu'on a dites au niveau du foie, c'est clair. Au niveau traitement, la choline peut permettre aussi de visualiser l'efficacité. Le PSA, évidemment, est moins efficace pour le suivi mais on regarde l'évolution également avec des analyses de chromogranine.
- Intervention de la salle :** Quand on découvre un deuxième cancer à un patient, j'ai cru comprendre qu'on peut distinguer s'il s'agit d'une métastase du premier cancer ou d'un cancer indépendant.
- Réponse du Pr TALBOT :** En TEP, on ne peut pas distinguer les deux. Le meilleur moyen reste la biopsie. La plupart des examens n'y arrivent pas, même en IRM ou en scanner, on aura toujours un peu le même doute.
- Intervention de la salle :** Alors pourquoi retrouver les cellules du premier cancer dans le deuxième cancer ?
- Réponse du Pr TALBOT :** Si on vous fait une biopsie sur la nouvelle lésion qu'on vient de découvrir, si vous avez une cellule cancéreuse hépatique ou bien pulmonaire primitive, elle ne ressemble pas à une cellule de cancer de la prostate. On peut faire aussi des techniques plus raffinées comme l'immunohistochimie, qui permet de rechercher si la cellule produit du PSA ou pas. Mais, c'est le seul moyen et souvent, on est obligé d'y recourir parce que le traitement n'est plus du tout le même.
Mais il y a des a priori. Si c'est un ganglion dans le pelvis qui est touché ou s'il s'agit d'une métastase osseuse, on se pose rarement la question. Mais parfois on se trompe.
- Question du Président :** Je vais vous poser la dernière question, je pense, au nom de beaucoup de personnes qui sont ici. Nombre de ces patients ont bénéficié d'un traitement local, mais sont à risque. Dans le cas d'une récurrence, j'ai bien compris que chaque examen a ses avantages et inconvénients. Quelle serait, d'après vous, la hiérarchie des techniques d'imagerie à utiliser en cas de récurrence à priori localisée après un traitement local.
- Réponse du Pr TALBOT :** Ce n'est pas tout à fait la même chose. Il y a deux problématiques différentes. Il y a ce qu'on appelle la restadification, par exemple le patient n'a pas été traité par prostatectomie complète. Souvent, quand le PSA grimpe, c'est une récurrence locale. Dans ce cas, on peut recourir à des examens plus faciles à obtenir que la TEP à la choline, l'IRM par exemple, qui montre la persistance locale.
- Question du Président :** Pour cibler quoi ?
- Réponse du Pr TALBOT :** L'idée, dans ce cas, est de cibler les éventuelles métastases à distance. Si on envisage de traiter cette récurrence par hormonothérapie, ce n'est pas trop la peine de multiplier les examens pour connaître l'étendue exacte de la récurrence.
Dans l'étude qu'on a faite, on a été un peu déçu. On avait des gens qui avaient un PSA élevé. On nous disait : c'est vraiment important de savoir où se situe la récurrence. On montrait quatre ou cinq sites de récurrence et le médecin disait (et il n'avait pas tort) que pour quatre ou cinq sites, il ne peut pas faire de chirurgie ou de radiothérapie et qu'il envisage le traitement prévu au départ, l'hormonothérapie. Dans ce cas, ce n'est peut-être pas la peine de pousser très loin les examens.

- 👉 **Question du Président :** Justement, dans le cas d'une récurrence locale avec le PSA qui vacille un peu, d'après ce qu'on nous dit actuellement, le futur est-il dans le traitement focal (Cyberknife, Ablatherm...), la chirurgie ?
- 👉 **Réponse du Pr TALBOT :** Logiquement, si on veut faire un traitement local, il faut s'assurer qu'il n'y a pas de récurrence plus étendue. Cela dépend à combien vous êtes. Si vous êtes à PSA 0,4 / 0,5 ng/mL, on peut parier que c'est purement local, point final. Si vous êtes à 1,5 / 2 ng/mL, ça vaut la peine de rechercher l'extension à distance. Les meilleurs examens pour l'extension à distance, à l'heure actuelle, sont l'IRM et la TEP à la choline.
Pour terminer, s'il y a eu prostatectomie radicale, quand le PSA augmente, on sait bien que, à priori, c'est ailleurs, sauf si la prostatectomie a raté. Alors, cela vaut encore plus la peine de faire des examens de ce type. On peut commencer par l'IRM.
- 👉 **Question du Président :** Et pourtant, dans ce cas-là, il y a une indication satisfaisante qui est la radiothérapie de sauvetage.
- 👉 **Réponse du Pr TALBOT :** Justement. Il faut des cibles. Vous ne faites pas de radiothérapie sans cible. C'est l'intérêt d'avoir de l'imagerie pour vous donner les cibles et savoir combien il y en a.

Nouveautés dans la prise en charge des cancers de la prostate oligométastatiques (inférieurs à 5 métastases)

Docteur Françoise Pène, radiothérapeute, Service de radiothérapie la Clinique HARTMANN de Neuilly, Levallois-Perret.

Possibilité de consulter le sujet traité en 2010 par le Dr PENE « Nouvelles techniques de radiothérapie et de curiethérapie dans le cancer de la prostate », lors de notre assemblée générale/journée scientifique de 2010 : <http://anamacap.fr/telechargement/association/pv/PVAG-2010.pdf>

Le sujet qu'on va traiter est peut-être l'une des voies dans laquelle on peut le plus progresser dans les cinq années à venir : il s'agit des oligométastases dans le cancer de la prostate.

Les métastases et la survie globale en cancérologie

Si on se réfère au site de l'Institut National du Cancer (INCa), aucun cancer métastatique ne peut être guéri. Sauf, est-il ajouté, certaines formes de cancers testiculaires où les progrès de la chimiothérapie, voire de la chirurgie pour les métastases cérébrales par exemple, peuvent amener à des guérisons. Les Américains ont un sportif célèbre, depuis convaincu de dopage, qui a eu une forme extrêmement grave de cancer testiculaire avec métastases cérébrales et qui est guéri.

Maladie métastatique incurable sauf dans le cancer testiculaire et recto-colique ?

Or, depuis les années 1970, nos collègues qui traitent des cancers digestifs et ceux qui opèrent notamment le foie, savent très bien qu'un quota de patients qui ne fait que croître depuis vingt ans (environ 20% de cancers colorectaux avec atteinte métastatique hépatique) peut être guéri. Il est possible de guérir une première fois lorsque la tumeur primitive peut être enlevée, mais aussi une deuxième fois, avec des métastases notamment hépatiques. Comme pour les cancers du testicule, ce sont les progrès de la chimiothérapie et maintenant des thérapies ciblées et surtout de la chirurgie qui ont permis ces guérisons.

Ce que dit l'INCa est donc mis en défaut pour les cancers colorectaux.

Déjà deux exceptions à cette phrase un peu assassine de l'INCa : le cancer des testicules et certains cancers colorectaux.

Maladie métastatique incurable sauf dans le cancer testiculaire, recto-colique et le cancer du sein ?

De plus, depuis 2006-2007, notamment avec un congrès en 2008 qui s'est tenu à Berlin, est apparu le concept qu'on pouvait peut-être, ou en tout cas que la question de la possibilité de guérir des cancers du sein dans certaines formes oligométastatiques pouvait être ouvertement posée. Un congrès a été entièrement consacré à ce sujet.

Comment les « guidelines » pour le cancer du sein métastatique voyaient-elles la guérison dans certains cas de métastases ? Par le traitement agressif multidisciplinaire, c'est à dire, chirurgie et chimiothérapie, radiothérapie très accessoirement, pour des formes de maladie avec peu de métastases.

Quelle est la définition de « peu de métastases » ? Dans les années 1990-2000, il s'agissait de moins de cinq métastases. Actuellement, on restreint plutôt le concept à trois métastases. Une, deux ou trois, parfois quatre, mais c'est plutôt inférieur ou égal à trois métastases.

Donc, dans le cancer du sein, la possibilité de guérison est évoquée depuis six ans. Ce congrès en 2008 a bien posé les règles de cette possible guérison :

- Tumeur primitive stérilisée : il faut être dans un parfait contrôle de la tumeur primitive.
- Maladie chimio sensible : sensible à un traitement général, parce que si pendant qu'on guérit trois métastases, le patient en extériorise une quatrième ou une cinquième dans un autre lieu que celui qui est traité, le malade ne succombera pas des trois premières métastases, mais des suivantes.
- Avoir à disposition des moyens de dépistage efficaces : TEP simple au Fluorodésoxyglucose marqué, IRM, pour dépister, suivre ces patients et trouver des métastases à un stade précoce.

Qu'en est-il du cancer de la prostate ? Ce qui est différent

Le cancer de la prostate ne s'inscrit pas tellement dans le cadre des trois premiers cancers évoqués parce qu'il n'est pas chimio sensible, ou peu.

Il ne bénéficiait pas tellement de l'amélioration des traitements généraux comme les trois cancers cités qui ont vu des vagues de progrès de chimiothérapie. Il a fallu attendre 2011-2012 pour avoir de nouvelles drogues comme l'Abiratérone.

Par ailleurs, ce cancer donne des métastases différentes. Les trois autres maladies citées donnent surtout des métastases pulmonaires et hépatiques qui sont des cibles de choix pour les progrès chirurgicaux. Or, les cancers de la prostate ne donnent que très rarement des métastases hépatiques et pulmonaires. Ils donnent essentiellement des métastases osseuses qui se prêtent très mal à la chirurgie des métastases ou alors il faut enlever une iliaque, une vertèbre ; qui empêchent de faire un traitement associé et qu'on ne fera pas trois fois dans la vie du patient, en tout cas pas trois fois dans la même année pour enlever trois métastases différentes.

Cancer de la prostate et oligométastases : ce qui rapproche

Il existe une bonne proportion de contrôle local de la tumeur primitive, ce qui la rapproche du modèle mammaire. Pour le cancer de la prostate, que ce soit par chirurgie, radiothérapie ou les deux, c'est assez facile. Dans 95-99% des cas cela permet un contrôle local.

Le cancer de la prostate bénéficie de ses propres travaux depuis au moins autant d'année que les trois autres maladies citées. Dès 1998, des chercheurs ont mis en place une échelle d'oligométastases (échelle de SOLOWAY) et disaient qu'il fallait différencier la maladie polymétastatique (plus de cinq sites de métastases) de la maladie oligométastatique (moins de cinq sites touchés) et ne pas les traiter de la même façon parce que le pronostic n'est certainement pas le même. Le patient ne doit pas baisser les bras face à une maladie oligométastatique, il faut essayer de le guérir comme s'il n'était pas métastasé. Ce concept court dans la tête de certaines équipes depuis quinze ans. Mais à cette époque-là, ils n'avaient pas les bons moyens pour dépister les métastases. Quand ils en voyaient cinq, il y en avait sûrement plus parce que c'était à partir de la scintigraphie osseuse qui ne montrait pas l'atteinte éventuelle ganglionnaire qui peut être associée. Depuis, les moyens se sont affinés, notamment pour la prostate, avec, bien entendu, la TEP choline.

Oligométastases et cancer de la prostate

Au Japon, l'équipe de Niibe montre en 2008 que la survie des patients porteurs d'un cancer de la prostate avec oligométastases traitées par radiothérapie est corrélée à la dose d'irradiation qu'ils ont reçue au niveau des métastases essentiellement osseuses.

Niibe a montré que les patients traités par les plus hautes doses pour leurs métastases osseuses ont un risque de décès quatre fois inférieur à ceux traités à des basses doses. La dose envoyée sur la métastase a un facteur pronostic totalement indépendant du reste de la maladie : du PSA, de l'âge, du type histologique etc... à partir du moment où la tumeur primitive est en rémission complète. Les patients qui ont reçu plus de 40 grays par rapport à ceux qui en ont reçu moins de 40 ont une survie doublée (actuellement ce ne sont pas 40 grays donnés pour les oligométastases mais pratiquement le double). A ce moment là, ils traitaient encore jusqu'à cinq métastases avec des résultats très corrects et très significatifs. Dès lors, est arrivée l'idée qu'il fallait donc différencier la maladie oligo et polymétastatique et les traiter différemment.

Comment l'idée a-t-elle émergée ?

Les Américains, malgré les équipes de Rochester qui travaillaient sur le sujet, sont passés complètement à côté. Culturellement, ils avaient abandonné depuis longtemps l'idée qu'on pouvait guérir les cancers de la prostate métastatiques. Ils étaient partisans de la dose unique en une fraction pour embêter le moins possible ces patients-là qu'ils ne pensaient pas pouvoir guérir.

Par contre depuis toujours et culturellement, les Japonais donnaient un traitement classique de 30 ou 40 grays lorsqu'une métastase osseuse était connue. Ce sont donc eux qui se sont aperçus de l'effet dose pour ces patients-là. De plus, à cette époque (2008-2009), le Japon était le pays de loin le mieux pourvu en appareils de radiothérapie dernière génération, notamment le avec le Cyberknife. A populations égales, ils avaient dix fois plus de machines. Depuis, les Etats-Unis se sont rattrapés et les chiffres sont à peu près équivalents.

La stéréotaxie : une nouvelle ère en radiothérapie

La radiothérapie connaît donc depuis deux à trois décennies d'importantes innovations, intégrant *les progrès de l'informatique* (progrès de la dosimétrie, de la balistique des faisceaux), *de l'imagerie* (meilleure définition de la cible, IGRT), et de *l'innovation technologique* (nouvelles machines de traitement). Cette radiothérapie moderne est plus précise, plus efficace et moins toxique pour les organes sains environnants grâce aux techniques d'IMRT (intensity modulated irradiation therapy) et d'IGRT (image guided radiation therapy). La plus récente avancée est l'arrivée de traitements rotationnels et non plus fixes : le collimateur tourne autour du patient au lieu d'être un faisceau fixe, permettant des traitements encore plus ciblés « recalés » en permanence par les images du scanner intégré (V/MAT, tomothérapie, CyberKnife,®)

La radiothérapie rotationnelle va être à la base de ces traitements très spécifiques de métastases de cancers de la prostate.



Technique Rapid Arc avec un cône beam et de l'autre côté un scanner embarqué. Il tourne autour du patient pendant une minute et demie environ. L'appareil va superposer le scanner de centrage dans tous les plans (sagittaux, axiaux, etc...). Il va faire un recalage automatique pour vérifier que tout correspond et décaler le faisceau d'irradiation pour se mettre exactement comme le scanner de centrage. Quand un patient reçoit 80 grays, la moindre erreur devient infra centimétrique au niveau du recalage.

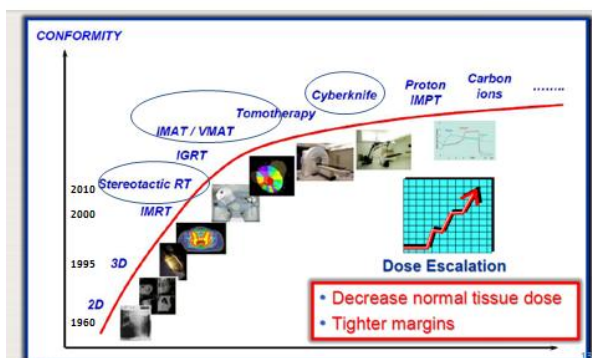
Il n'y a pas beaucoup de séances : une, parfois trois ou cinq. A chaque fois, un scanner de basse dose est fait pour recalibrer les

images. Le médecin parcourt les plans de scanner partout où il y a de l'os pour vérifier qu'on colle bien. La démarche prend un peu moins de deux minutes. Le patient est positionné et le traitement peut commencer. Les deux volets du scanner se sont reculés, écartés pour ne pas être dans le faisceau puis l'appareil traite.

En plus de tourner, le collimateur bouge tout le temps pour permettre d'épargner les tissus sains. C'est ce qu'on appelle de l'IMRP dynamique (modulation d'intensité des dynamiques, technologie différente de celles que nous avons traitées en 2010 lors de l'assemblée générale-journée scientifique de l'ANAMACaP). Cela a pris 1,19 minute et le traitement de radiothérapie par Rapid Arc est fait. Le patient ne bouge pas du tout. Il peut respirer tranquillement.



Progrès de la radiothérapie



Les progrès de la radiothérapie : au début, il a fallu 35 ans pour passer de la radiothérapie 2D à 3D, puis pour passer à l'IRMT, cela a été beaucoup plus rapide (5 ans). Depuis 2010, sont apparues la radiothérapie stéréotaxique de type Cyberknife ou Tomothérapie. L'IGRT, dont on avait parlé en 2010 (radiothérapie guidée par l'image, scanner de recalage tous les jours avant la séance). La radiothérapie par IRMT rotationnelle (= Rapid Arc). Tomothérapie et Cyberknife étaient ce que le parc japonais avait de supérieur par rapport aux Etats-Unis dans les années 2008-2009-2010, ce qui leur a permis de faire des

progrès que nous avons ensuite importés et sur lesquels on s'est calé. Les protons, mais actuellement, par rapport à la radiothérapie rotationnelle, ils n'ont plus d'intérêts. Et dans l'avenir, peut-être, les ions carbonés. Pour le moment, ce qui est important pour la radiothérapie est apparu dans nos pays depuis 2010.

De la radiothérapie conformationnelle 2D et 3D à l'IMRT (intensity-modulated-radiotherapy) ou RCMI (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)

Qu'apporte cette radiothérapie rotationnelle ?

Grâce à la radiothérapie conformationnelle, on est passé d'isodoses CONVEXES (genre d'angle droit) qui ne se moulent pas du tout sur la forme de la prostate et qui irradient quand même des tissus sains à des isodoses CONCAVES qui épousent la forme des organes à traiter, donc, épargnent aussi beaucoup plus les organes sains ne recevant presque rien et ouvrent la voie à l'escalade de dose. Inconvénient : les traitements sont plus longs. Avec ce type d'IRMP, l'irradiation des tissus sains n'est plus un facteur limitant et les radiothérapeutes, actuellement pour le Cyberknife, parlent de délivrer des doses de 100 à 200 grays. 200 grays ! Il faudra vérifier d'éventuelles séquelles locales à long terme (pour le moment le recul est à moyen terme). En 2010, quand on parlait de traitement de la prostate, certains disaient qu'avec la radiothérapie externe, on délivrait 70 grays-75 grays. Un curiethérapeute délivrait lui 140 grays. En radiothérapie externe, on ne pouvait pas délivrer 140 grays, ce n'était pas possible. Aujourd'hui, c'est possible. Pour le moment, ces types de traitement font disparaître les indications de la curiethérapie.

Certains se demanderont pourquoi garder cette belle technique pour les métastases et si on ne peut pas l'appliquer pour la prostate elle-même. On peut le faire pour la prostate elle-même. Depuis 2012, plusieurs équipes traitent de cette façon les tumeurs primitives en donnant des doses de l'ordre 140 à 150 grays en équivalent (517 grays pour des séances à dose forte quotidienne). L'équivalence biologique fait 35 grays en doses physiques, mais en équivalent biologique, c'est beaucoup plus. Avec cinq séances sur la prostate, le patient est guéri, il part et on n'a pas, ou pratiquement pas irradié, ni le rectum, ni la vessie, ce qui change absolument tout.

Une nouvelle ère en radiothérapie

Ces avancées révolutionnent les pratiques et élargissent les indications d'un mode de traitement du cancer (précision millimétrique, lésions beaucoup plus nombreuses pouvant bénéficier de cette technique, quelle que soit leur situation en intracrânien, près de la moelle épinière, foie, poumon, os) puisque la tolérance est améliorée. Les doses n'ont plus rien à voir avec ce qu'on a pu prescrire ou ce qu'on prescrit encore en radiothérapie classique. Cette radiothérapie rotationnelle présente d'autres atouts par rapport à la radiothérapie classique :

- 1) Pas de système de contention invasif en conditions stéréotaxiques (le patient peut respirer normalement). L'appareil suit la respiration et les mouvements cardiaques sans que les organes critiques ne soient touchés.
- 2) Et surtout, grâce à sa grande précision balistique, *possibilité d'effectuer un traitement sous forme hypofractionnée*, c'est-à-dire avec un nombre réduit de séances et une dose plus importante par séance tout en épargnant au maximum les organes avoisinants (3 à 10 séances en moyenne pour des doses de 60-70 Gy à 90-100 Gy BED10 [Biological Equivalent dose] EQD2)

Les métastases osseuses de la voûte crânienne sont assez fréquentes lors de cancers de la prostate. Jusqu'ici, on n'avait aucun moyen de les traiter sans prendre tout l'encéphale. On faisait des faisceaux latéraux et on traversait tout. Maintenant, seule la partie de la métastase osseuse de la voûte crânienne est traitée. Le cerveau, les globes oculaires ne reçoivent pas d'irradiation. Le principe est le même pour une métastase pulmonaire.

Les contentions dont on ne peut se passer en radiothérapie rotationnelle

Les contentions qu'on faisait porter auparavant aux patients pour les radiothérapies rotationnelles ont tendance à s'alléger. On utilisait une boîte pour immobiliser la tête lors d'une radiothérapie avec métastase cérébrale. On utilisait également un « body frame », une sorte de matelas sous vide associé à une cale qui comprimait les gaz au niveau abdominal pour traiter des métastases hépatiques et essayer de réduire les mouvements intestinaux pendant la séance. Ces contentions se sont considérablement allégées. Actuellement, on utilise un simple masque thermoformé pour traiter des métastases cérébrales et un matelas à dépression, sous vide, lorsqu'on traite des métastases pulmonaires ou intra abdominales, pour que le patient ne bouge pas. Le matelas est gonflé lorsque le patient est sur la table, on repositionne, on fait le scanner et des décalages, puis on traite avec un patient suffisamment immobilisé mais qui peut continuer à respirer normalement, sans à-coup. En cas de besoin, on peut faire une séance d'apprentissage (à blanc) pour que le patient puisse se familiariser avec le matériel.

👉 **Question :**

Le scanner fonctionne-t-il en même temps que le faisceau ?

👉 **Réponse du Dr Pêne :**

Non. C'est pour cela qu'on le recule. Par contre, dans le Cyberknife, les deux fonctionnent en même temps.

Le CyberKnife®, appareil majeur du traitement des métastases, quelle soient osseuses, pulmonaires, hépatiques, cérébrales...



Avec la radiothérapie rotationnelle, on recule le traitement au bout d'1 minute 30 puis on traite dans la minute qui suit. Mais il est possible qu'il se soit passé entre temps des micros mouvements, notamment des battements cardiaques. Le Cyberknife® c'est la génération suivante. Il recule en permanence. C'est un appareil qui ressemble un peu aux robots chirurgicaux qui existent désormais et qui ont 7° de liberté. Le Cyberknife, lui, en a 6°. Ces appareils-là sont issus de la robotique. Ils viennent de la technologie des machines-outils avec des segments différents, dont un scanner intégré. Ici, l'appareil de radiothérapie est miniaturisé. Juste derrière,

se trouve un petit scanner qui sort par le même faisceau, il se recule. Ce petit faisceau nécessite de traiter que des zones de moins de 10 cm comme des petites métastases osseuses. On peut parfois faire deux faisceaux associés pour une métastase qui ferait 12 cm.

Le patient est installé confortablement. Aucun élément de contention n'est nécessaire. Le patient peut regarder un film, bouger un peu, puisque l'appareil va se recaler en permanence et systématiquement avant de faire les rayons dans des échelles de temps de l'ordre de la nano seconde. On ne demande plus au patient d'être immobile. On lui demande simplement de rester dans le faisceau des radiations.

Ce Cyberknife® offre jusqu'à 1 000 angles de tir pour une même localisation contre 12 seulement en Arc Thérapie conventionnelle. Le Rapid Arc est déjà une machine miraculeuse. Ici, l'ordre de grandeur est de 1 à 100. Le Cyberknife® offre donc cent fois plus d'angles de tir potentiels. Alors que les Japonais en possédaient 40 en 2008, nous en comptons 7 en France au 20 juillet 2013 (Nice (2006), Tours, Bordeaux, Lille, Nancy, Lyon Caen (2012). A Paris, la Clinique Hartmann de Neuilly en sera dotée fin 2013-début 2014, les travaux viennent de commencer.

👉 **Question :**

Quelle est la principale application, le cancer du sein ?

👉 **Réponse du Dr Pêne :**

La principale application n'est pas une maladie, mais les oligométastases. Ce sont les métastases curables que l'on peut traiter. D'ailleurs, les métastases osseuses, et surtout, au départ les métastases hépatiques. La plupart des travaux qui ont été faits concernent les métastases hépatiques non opérables. C'est donc dans toutes les maladies : les colorectaux, le sein, la prostate, le rein.

Le Cyberknife® n'est pas dévolu qu'au traitement des métastases. Un essai français vient de se terminer pour comparer la chirurgie de tumeurs de petite taille opérables à un traitement par Cyberknife. On attend les résultats définitifs, mais les premiers résultats ne montrent pas de différence sur le contrôle local. Ce traitement va donc changer beaucoup les choses. Il pourra permettre d'éviter d'opérer certains cancers, notamment le cancer du poumon.

Avec les autres traitements, il faut prévoir des marges. Même en immobilisant le patient, la tumeur va un peu bouger du fait des mouvements vasculaires qui vont imiter une certaine forme de mouvement à l'organe. Avec le Cyberknife®, on n'a plus besoin de marge, puisqu'il se recalcule pour ces variations vasculaires en permanence.

Les « oligométastases », peuvent inclure les oligorécurrences (terme utilisé par les Japonais), c'est-à-dire qu'une maladie oligométastatique peut être une métastase et une récurrence locale. Avec le Cyberknife, on peut traiter une rechute locale même si le patient a déjà eu une irradiation complète. On peut refaire un traitement curateur après un traitement pelvien qui a déjà été appliqué pour la tumeur primitive. On peut traiter, non seulement les oligométastases, mais aussi des oligorécurrences. C'est un traitement tellement ponctuel qu'on peut refaire un traitement complet alors même que le pelvis a déjà été irradié. Ce qui est infaisable avec aucune des autres technologies disponibles.



Traitement d'une rechute locale (par CyberKnife®) après irradiation pelvienne pour cancer de la prostate (amabilité E. Lartigau, Lille)



Question :

Réponse du Dr Pène :

Le Cyberknife est-il un cran au dessus de la radiothérapie rotationnelle ? Oui, c'est le degré au-dessus (cf. la courbe de technologie montrée un peu plus tôt). C'est actuellement le summum de ce que savent faire les traitements par photons. Pour le moment, on n'a pas de visibilité sur un meilleur traitement possible. Cette accélération du progrès va-t-elle se poursuivre ? On ne sait pas. Sans doute. Il est assez rare que tout s'arrête. Pour le moment, cependant, on n'a pas en vue de nouvelles machines ou de nouvelles façons de traiter, cet outil est notre horizon. Bien sûr, on ne peut pas traiter tout le monde avec le Cyberknife ! Il faudra traiter des patients qui ne peuvent pas être traités autrement. Il faudra utiliser de façon judicieuse, les ressources. Le Cyberknife est le dernier recours en quelque sorte, pour le moment. Quand il y aura des Cyberknife partout, on pourra alors traiter tout le monde même à des stades très précoces. Ce n'est pas encore le cas, notamment à Paris. On ne croûle pas sous le nombre de Cyberknife.

Question :

Réponse du Dr Pène :

N'est-il pas étonnant que ce soit le privé qui investisse à Paris ? Nous avons été consultés en même temps que l'APHP qui s'est retirée. C'est d'ailleurs la première fois que, pour un équipement de ce type, elle n'exige pas d'avoir le premier appareil en région parisienne. L'APHP projette de l'acquérir en 2016.

Question :

Réponse du Dr Pène :

Est-ce que le traitement coûte cher ? Hartmann est complètement conventionné. Tout le monde doit pouvoir être traité, notamment en cancérologie. On a l'autorisation de l'ARS. C'est une mission de service public. L'APHP, qui ne veut pas investir dans la machine pour l'instant, va sûrement nous imposer un contrat pour qu'on prenne ses patients, on le fera bien volontiers. On est complémentaire.

Traitement local des oligométastases : effet sur le contrôle local ? Et la survie globale ?

Quel est l'effet d'un traitement local des oligométastases sur le contrôle local et surtout sur la survie globale ? C'est une question très difficile à laquelle on peut répondre différemment. Sur le contrôle local, le taux de réponse est extrêmement élevé (entre 60 et 100%) selon des essais publiés (Lee, Milano, Rusthoven, Salama). Certaines métastases sont moins bonnes que les autres, notamment les surrenaliennes. Tant que les résultats sur celles-ci sont assez pauvres, il faut certainement continuer à les faire retirer par un chirurgien. Les métastases pulmonaires, hépatiques et osseuses répondent très bien.

Le problème pour la réponse est double. Aucune étude est dévolue spécifiquement au cancer de la prostate. Les personnes qui ont fait ces études en 2009-2010 ont mélangé tous types de cancers et plutôt de mauvais pronostic.

Traitement local des oligométastases dans le cancer de la prostate : effet sur la survie globale ?

Oui. Aussi peu nombreux que soient les cancers de la prostate dans ces études, et même si on a pris les plus mauvais des cancers de la prostate pour les inclure dans ces séries, ils sont sur représentés dans les survivants à long terme. Ils représentent moins de 10% des patients inclus, mais pratiquement 40% des longs survivants de cette série. Cela est très favorable aux patients de la prostate qui, par rapport à des maladies difficiles comme le poumon, etc... ont finalement un pronostic quatre fois supérieur aux métastases pré traitées de ces maladies.

Oui. Depuis le début de ces essais, sont apparues des thérapeutiques générales dont l'Enzalutamide, l'Abiratérone, l'Alpharadin pour les cancers de la prostate hormono-résistants. Ces thérapeutiques, combinées au traitement local, peuvent encore améliorer le chiffre de survie de ces patients. Exemple avec un patient avec 3 métastases, on va traiter chacune de ces métastases et lui donner l'un de ces nouveaux traitements pour éviter qu'il ne sorte une quatrième ou une cinquième métastase etc.... On va pouvoir retrouver l'effet du traitement local sur la survie globale par la double conjonction du traitement local et de l'évitement de métastases à venir par de meilleures thérapeutiques générales.

Oui. Dans ces études, n'ont pas été inclus de patients précoces, de patients hormono sensibles. Or, à ce jour, on peut découvrir un patient atteint d'un cancer de la prostate avec un PSA à 400 et des métastases osseuses, mais à un stade où il est hormono sensible, c'est-à-dire qu'on va lui donner des thérapeutiques très simples (analogues de la LHRH) et traiter ses métastases. Peut-être que le patient ne sortira plus jamais dans sa vie d'autres métastases. C'est un domaine totalement en friche puisque, dans les essais, n'ont été inclus que des patients hormono résistants alors que l'immense majorité des patients porteurs d'un cancer de la prostate sont à un stade hormono sensible et peuvent, sans doute, encore mieux profiter de ces nouveaux débouchés thérapeutiques.

Oui. De savants calculs disent qu'on peut gagner un an par métastase traitée.

Mais faute d'études prospectives dédiées, on ne peut pas l'affirmer. Les études ne font que commencer. Un essai prospectif est en cours de discussion en France (GETUG/PEACE/EORTC).

Traitement local des oligométastases : naissance d'un nouveau paradigme en cancérologie ?

On a l'impression, quand on regarde les modèles mathématiques, qu'on doit pouvoir guérir 20% de cancers de la prostate hormono sensibles ou hormono résistants oligométastatiques. Ces 20 % sont intéressants. Il s'agit du même pourcentage annoncé depuis toujours par les chirurgiens pour la guérison des cancers colorectaux métastasés. Le même chiffre que les oncologues ont trouvé pour les cancers du sein oligométastatiques qu'ils essaient de traiter depuis 2008.

Il semblerait donc qu'un patient sur cinq au moins en cancérologie soit porteur de métastases chez qui on n'aurait pas fait le maximum et qu'on pourrait sans doute guérir si on s'en donnait les moyens. Ces patients-là devraient donc être dépistés, TEP à la choline, et traités différemment.

La médecine algorithmique ? Une nouvelle inégalité dans le suivi ?

Voici deux exemples de patients que j'ai traités depuis août 2013.

1er exemple : un patient de 73 ans, avec trois métastases osseuses (côte, vertèbre, aile illiaque), toutes vont être traitées par radiothérapie. Les travaux effectués avec le Cyberknife® sont montrés au patient. Nous n'avons pas de certitude sur les résultats et les effets à long terme mais on ne peut pas attendre les résultats finaux de ces travaux à paraître dans plusieurs années. En accord avec le patient, le traitement est décidé, après éventuelle signature d'un consentement informé.

2^{ème} exemple. Un patient avec trois oligométastases de 55 ans avec rechute locale et suspicion d'une atteinte ganglionnaire et osseuse. Nous nous sommes entretenus à de nombreuses reprises avec son urologue et nous ne sommes toujours pas d'accord sur la stratégie à adopter parce que quatre attitudes sont possibles pour chacune des localisations:

- traitement local par chirurgie
- reprise d'une hormonothérapie par Abiratérone chez les patients devenus hormono résistants,
- surveillance de l'une ou de l'autre de ces métastases qui ne sont pas dangereuses mais ultrasons localisés pour la rechute locale,
- Curage ganglionnaire et radiothérapie pour l'os.

On n'arrive toujours pas à se mettre d'accord pour le dérouler de ces traitements. C'est ce qu'on appelle la médecine algorithmique. Nous avons, l'un comme l'autre, chacun notre algorithme de traitement et nous n'arrivons pas à le superposer.

Des maladies se présentent de façon très différente. Plus les interlocuteurs sont nombreux dans le circuit pour ces maladies qui deviennent extrêmement pointues, plus il est difficile de résoudre ces difficultés en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire). Lors de ces réunions, les spécialistes voient vingt ou trente dossiers et il n'est pas possible de passer trois heures sur chacun d'entre eux pour le déroulé du traitement. Cela doit être fait en dehors des RCP et il peut être très difficile de se mettre d'accord. Cela peut constituer une nouvelle inégalité dans le suivi en l'absence d'équipe travaillant ensemble et sachant très vite fonctionner en binôme, se deviner les uns les autres et tomber d'accord sur un déroulé de traitement sans qu'il ne s'agisse d'une sorte de lutte de pouvoir.

Traitement local des oligométastases : Hormonothérapie associée ?

Faut-il associer une hormonothérapie lorsqu'on traite les oligométastases et pour quelle durée ? Actuellement, une seule étude de phase II qui vient d'être publiée par une équipe suisse répond à cette question.

[Acta Oncol. 2013 Apr Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. Schick et al, Genève](#)

Il ne s'agit pas d'une étude prospective, comparative, mais il semblerait que sur cette cohorte il faille au moins donner une hormonothérapie avant de traiter les oligométastases et en concomitance. Survie à trois ans 54,5% sans rechute biologique. Survie globale 92%.

Pour une métastase isolée, la survie sans rechute biologique est de 66,5% contre 36,4% (du simple au double) par la même équipe et les mêmes traitements, en donnant une hormonothérapie dont ils n'ont pas statué sur la longueur. Ils donnaient deux mois d'hormonothérapie avant le traitement des oligométastases et pendant. Ils ont également retrouvé la dose de radiothérapie comme seul facteur positif qui est moins de 64 grays ou plus de 64 grays.

Traitement local des oligométastases dans le cancer de la prostate : conclusion

Le traitement local des oligométastases est-il cher ? Non avec les systèmes Rapid'Arc, un peu plus avec le CyberKnife (bientôt sept centres en disposeront en France). Mais si on traite tous les patients oligométastatiques, cela peut le devenir à l'échelle d'une nation. En prenant uniquement l'exemple du cancer de la prostate : si on considère que 10% des patients peuvent rechuter, cela donne 4 000 patients, avec un maximum de une à trois métastases, on compterait 4 à 12 000 nouveaux traitements par an. Comment absorber ce surplus de traitement en nombre de machines, en médecins, en physiciens, en manipulateurs qu'il faut former à ces nouvelles techniques ? A ce moment là le traitement devient cher en terme de santé publique.

Les protons feraient-ils mieux ? Les protons ont perdu cette année tout leur intérêt en escalade de dose. On fait aussi bien avec des effets secondaires mieux connus. Néanmoins, il faudra attendre pour connaître les complications sur le long terme. Actuellement, avec les nouvelles machines, on peut délivrer jusqu'à 200 grays en équivalent biologique de dose pour une équivalence $\alpha/\beta=2\text{Gy}$. C'est plus que les protons ne peuvent faire, c'est plus que la chimiothérapie, c'est plus qu'aucune technologie n'a jamais fait en terme de radiothérapie humaine. Les observatoires mis en place depuis quatre ou cinq ans montrent qu'il n'y a pas de séquelles. Nous n'avons pas encore idée des effets secondaires à dix ans puisque nous n'avons pas dix ans de recul, mais à cinq ans, tout se passe très bien avec une absence de toxicité tardive qui rend ce traitement tout à fait souhaitable.

Questions-réponses

👏 **Question du Président :** Je dois me faire le porte-parole pour l'ensemble de mes collègues et remercier le Professeur Olivier CUSSENOT d'avoir invité le Dr Pène à nous donner le meilleur de ce que l'on peut entendre. Nous avons des camarades qui reviennent des Etats-Unis (PCRI à Los Angeles), d'autres partent à Munich. On assiste un peu partout à des conférences, mais ce que l'on entend aujourd'hui, je pense que c'est le summum et présenter d'une manière très claire. Encore une fois, merci beaucoup. Pour les questions, permettez-moi de commencer. Lorsque la dissémination des appareils Cyberknife sera faite, est-ce que le Cyberknife pourra remplacer la prostatectomie ?

👉 **Réponse du Dr Pène :** Excuser l'enthousiasme du néophyte, mais je pense que le Cyberknife peut remplacer toutes les chirurgies locales, c'est-à-dire qu'il peut remplacer la chirurgie des petites métastases de moins de 5 cm hépatiques, il peut remplacer la chirurgie encéphalique des métastases uniques, il peut remplacer (les essais l'ont démontré, même en France, pays qui n'est pas très en avance au niveau du Cyberknife) la chirurgie pulmonaire.

En Hollande, ils sont très en avance, c'est le Japon de l'Europe pour les nouvelles technologies. Depuis longtemps, une équipe à Rotterdam traite par Cyberknife des petites tumeurs pulmonaires. Il s'agissait au départ de petites tumeurs pulmonaires difficilement accessibles pour certaines à la biopsie. Ils ont obtenu un résultat local de presque 100%. La presse, notamment chirurgicale, s'est déchainée contre eux en disant que c'était facile d'avoir 100% de survie puisqu'il n'y a pas de biopsie pour les localisations traitées. Ils avaient fait une biopsie une fois sur deux. La localisation et l'évolution montraient bien que c'était cancéreux. Ils ont riposté et ont publié un article dans le Lancet où ils montraient que les courbes de survie des patients qui avaient eu une biopsie étaient exactement les mêmes que les courbes de survie des patients qui n'avaient pas eu de biopsie. Ils ne traitaient donc pas des séquelles de tuberculose ou de la silicose, etc. Ils traitaient des cancers, puisque ceux qui n'avaient pas de biopsie faisaient exactement le même nombre de métastases, le même taux de guérison que ceux qui avaient eu une biopsie.

Evidemment, au-delà d'un faisceau de stéréotaxie de 4, 5 voire 6 cm, là où nos collègues chirurgiens font des exploits, là où un curage ganglionnaire est nécessaire, on ne sera pas compétitif. On le sera pour les petites tumeurs ou les petites métastases. On peut envisager que, dans certaines formes de cancer de la prostate, on demande à nos amis urologues de faire un curage préalable pour bien vérifier l'absence de fonction ganglionnaire, et, si le curage est négatif, traiter par Cyberknife.

👉 **Question du Président :** Puis-je demander au seul urologue de la salle ce qu'il pense du devenir de la prostatectomie après avoir entendu la présentation du Docteur Pêne ?

👉 **Réponse Pr CUSSENOT :** La prostatectomie a des indications qui sont aujourd'hui limitées si on veut les faire à bon escient. Ces nouvelles techniques en remplacent beaucoup d'autres aussi. Le groupe sur les thérapies focales qui est en train de se faire avec des risques qui restent quand même invasifs vont tomber également dans le champ de ces techniques.

👉 **Question de la salle :** Je reviens sur la question de ce matin sur le terme de radiochirurgie. Est-ce la même chose que le Cyberknife ?


👉 **Réponse Dr Pêne :** On appelle cela la stéréotaxie extra cérébrale pour des raisons historiques puisqu'on a commencé par la stéréotaxie cérébrale ou radiochirurgie. Ce n'est pas seulement pour des réponses historiques. Toute la radiobiologie qu'on connaissait est basée sur un modèle qu'on appelle linéaire quadratique. Cela commence par un épaulement où les premiers rayons ne sont pas très efficaces, puis cela devient très efficace et entraîne une mort mitotique à certains stades de la mitose de la cellule. Il y a une autre forme de décès moins importante (4%) qui est une apoptose (un genre de suicide de la cellule). Avec ces nouvelles doses, cela ne rentre plus dans ce modèle linéaire quadratique. Les radiobiologistes travaillent avec acharnement sur leurs petites machines pour essayer de concevoir un modèle universel. Il s'agit plutôt d'une mort vasculaire. Cela se rapproche plus en laboratoire d'une section faite par le chirurgien qui enlève les vaisseaux pour enlever la tumeur. Ici, on ne les enlève pas, mais le phénomène sidère les vaisseaux, les coupe, après quoi la tumeur arrête de proliférer, n'est plus nourrie et meurt.
On atteint un domaine qui, effectivement, a une biologie plus proche de la chirurgie que de la radiothérapie classique. Le terme de radiochirurgie, même s'il est un peu ancien, convient parfaitement en fait.


👉 **Question de la salle :** J'ai lu un article comparant dans les mêmes circonstances la prostatectomie et la radiochirurgie faites aux Etats-Unis sur un grand nombre de patients, qui montrait que la survie était la même.

Deuxième point : en 2008, j'ai subi une radiothérapie classique, à haute dose, le maximum. On m'a annoncé que je ne pourrai plus jamais subir la moindre radiothérapie du fait de ce premier traitement, et je voudrais savoir si ce nouvel appareil peut permettre, éventuellement, de traiter une récurrence.


👉 **Réponse Dr Pêne :** Le mieux, pour guérir, est de ne pas rechuter. Mais, oui. Tout dépend du site de la récurrence. Si, après avoir eu une radiothérapie à dose conventionnelle (de hautes doses, entre 70 et 78 grays en pratique courante), on fait une rechute et qu'elle est un peu périphérique par rapport au faisceau d'irradiation qu'on a utilisé en 2008, oui on peut la traiter en Cyberknife. Mais cela se décide au cas par cas.


En se référant au cas d'Eric LARTIGAUD, je pense que, seule une rechute sur deux, ou une rechute sur trois, peut être retraitée par radiothérapie, par Cyberknife et de préférence celles qui sont en périphérie des faisceaux d'irradiation initiaux. Sinon cela peut être difficile mais il existe d'autres méthodes (chirurgie, Hifu). C'est sous condition.

 **Question de la salle :** Vous dites qu'il n'y a pas de séquelles pour l'instant même à des doses très importantes. Vraiment aucune séquelle ?

 **Réponse Dr Pêne:** Non. En fait, ce ne sont pas des séquelles, pas à moyen terme. Tout le monde ne peut pas subir ces traitements. Il existe quand même une toxicité de grade 3, toxicité aiguë décrite notamment au niveau du foie. On a découvert une nouvelle entité – le RILD (Radiation-Induced Liver Disease) – une maladie. Il existe des critères très précis pour traiter les métastases hépatiques. On a même constaté des décès. On ne peut pas donner ces doses là dans tout le foie. Il faut laisser au moins 700 ml de foie sain. Les critères sont extrêmement précis.

Autant la période aiguë est complexe, autant, après, c'est un peu comme la chirurgie. Vous avez brûlé complètement, liquéfié, caramélisé un bout d'organe, mais en préservant ce qu'il y a autour, plus que par les méthodes conventionnelles. Dans les méthodes conventionnelles, ce qui donne des séquelles, c'est la marge qu'on utilise qui fait que, très souvent, on irradie pas mal de tissu sain pour traiter une localisation. Avec le Cyberknife, on a des marges très étroites, inférieures au millimètre. A ce moment-là, vous avez à craindre les séquelles si on agit trop tard, si la tumeur prend tout le poumon. Mais si la tumeur fait 3 cm et qu'on a traité un peu plus que 3 cm³, vous avez tout le reste de poumon sain qui ne fera pas de difficulté dans les années à venir. Pour le moment, cette méthode est parfaitement bien tolérée.

 **Question de la salle :** Compte tenu de la précision de l'appareil, peut-on, à moyen terme, espérer soigner des tumeurs localement, qui ne soient pas sorties de l'enveloppe prostatique ?

 **Réponse Dr Pêne:** Oui, en radiothérapie classique, pour le moment, on essaie de se limiter aux tumeurs qui sont logées dans la capsule. Après, comme le chirurgien, on peut prendre un peu de marge. Les petits T3 peuvent aussi être guéris.

Actuellement, on ne traite pas si mal en radiothérapie 3D, IMRT, mais on peut faire mieux sûrement.

Activité physique dans le cancer de la prostate

Bénéfice de l'activité physique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate

Le Président demande à Jacques M., l'un de nos adhérents et membre de la CAMI de présenter le Docteur BOUILLET.

Jacques M. « Le Docteur BOUILLET est spécialisé en oncologie et en radiothérapie. Il est également l'un des cofondateurs de la CAMI (Cancers et Arts Martiaux Informations) dont je suis devenu un adepte. J'étais hier au cours de Jean-Marc DESCOTES. J'écouterai à nouveau avec plaisir le Dr BOUILLET aujourd'hui ».

Dr Thierry BOUILLET – Radiothérapeute du Service d'oncologie médicale au CHU Avicenne (APHP) Co-président de la fédération nationale sport et cancer CAMI

Présentation réalisée en collaboration avec le Dr Nicolas JOVENIN, Institut Jean GODINOT de Reims qui s'investit également beaucoup pour promouvoir l'activité physique de certains patients.

Qu'est-ce que l'activité physique ? L'objectif est de créer un mouvement du corps par contraction musculaire pour augmenter la consommation d'énergie.

Il existe trois problématiques qui, sur l'ensemble des pathologies chroniques : cardiovasculaires, diabète, ostéoporose, Alzheimer, cancer, représentent l'immense majorité des dépenses de santé publique.

La mesure de l'activité physique

La mesure de l'activité physique se fait en MET-heure (Metabolic Equivalent Task – hour).

Pendant 1 heure, rester assis équivaut à une dépense d'énergie de 1 MET-h, marcher ou monter des escaliers équivaut à moins de 6 MET-h, faire du footing, du tennis, de la natation... équivaut à plus de 6 MET-h.

L'activité physique, ce n'est pas simplement faire du sport, c'est aussi les dépenses d'énergie liées aux activités professionnelles, aux tâches ménagères, aux transports, aux activités ludiques... « *Bouger 30 minutes par jour c'est facile !* »

On peut quantifier à peu près toutes les sortes d'activités, en voici quelques exemples :

<i>Activités physiques</i>	<i>METS</i>	<i>Activités physiques</i>	<i>METS</i>
Aviron modéré	7	Marche 5 km/h	3
Badmington	7	Marche 6,5 km/h	4,5
basket ball loisir	6	Natation loisir	6
course à pied 8 Km/h	8	patinage roller	5,5
course à pied 12 km/h	12,5	saut à la corde	8,5
danse aérobique	5,5	simulateur escalier	6
danse moderne ou classique	6	ski alpin loisir	6
Equitation	7	ski randonnée	8
escrime loisir	6	tennis de table	4
football loisir	7	tennis	6,5
golf sans véhicule	5,5	tai chi	4
golf avec véhicule	3,5	vélo loisir	8
hockey sur glace	9	yoga	3
judo karaté	10	médiété cami	9

Population de référence :

En Europe et au nord de l'Amérique (bientôt en Asie), l'activité physique est un drame social : la population a une dépense de moins de 3 MET-h par semaine. Un occidental standard marche moins d'une heure par semaine dans les activités ludiques. Il y a encore une marge à atteindre. Sachant qu'il est nécessaire de bouger de 30 minutes chaque jour, ici on n'est même pas à une heure par semaine.

Quels bénéfices chez le patient atteint d'un cancer de la prostate ?

I) Lutte contre la fatigue, la dépression, les pertes de capacités physiques

La fatigue, en cancérologie, en particulier dans les cancers de prostate, est le premier symptôme des patients. C'est un symptôme difficile parce que dans une même journée, ce sont d'immenses fluctuations « je vais bien, je vais mal » qui n'ont aucun rapport avec la psychologie, le stress et la dépression. Ce sont simplement des anomalies mitochondriales qui fait que les gens sont fatigués, ils le savent, et surtout, cette fatigue ne se répare pas au repos. Cela dure des années. Si on interroge des patients qui ont été traités il y a plusieurs années par radiothérapie ou par chimiothérapie, le premier symptôme qui ressort est « je suis fatigué ». Ce n'est pas du tout dépressif, c'est une réalité, hélas !

Intensité de fatigue

Selon des études, environ 40% des patients traités pour un cancer de la prostate seront fatigués pendant longtemps surtout ceux qui auront subi une hormonothérapie. Quel que soit le stade de la maladie la fatigue est présente. Cette fatigue va augmenter au cours d'une radiothérapie puis diminuer un peu à la fin du traitement mais rester de façon très prolongée.

La fatigue en cancérologie

A quoi correspond cette fatigue ? On peut retrouver deux facteurs : une réduction de l'activité et une anémie. Si le patient est à 8 g/dL d'hémoglobine, il sera fatigué, mais c'est un autre problème. Par contre, la difficulté est dans la réduction d'activités. Il s'agit en fait d'un déconditionnement à l'effort. Le patient ne fait plus rien depuis longtemps, ses structures mitochondriales ne fonctionnent plus. On est dans une problématique de dopage.

Il va falloir essayer de trouver des médicaments permettant de reconditionner les patients à l'effort : soit, le patient se dope par médicaments, cela fonctionne mais cela peut être assez dangereux, soit le patient se prend en charge et essaye de faire sa propre activité physique.

Effets de l'activité physique sur la fatigue des cancers de la prostate

Des études ont comparé la fatigue des patients atteints d'un cancer de la prostate pratiquant une activité à ceux qui n'en pratiquaient pas pendant ou après leur traitement hormonal ou de radiothérapie. Au départ, tous les patients se sentent fatigués. A chaque fois qu'ils ont une activité physique par rapport à aucune activité, ils ont une réduction de la fatigue dans le bras exercice par rapport au bras contrôle.

L'activité physique réduit significativement la fatigue liée au cancer :

- Quelque soit le moment de la prise en charge : - 23 %
- Pendant les traitements : -18 %
- A distance des traitements : -37 %

On se sent plus fatigué si on ne bouge pas. Si on bouge, on l'est moins qu'avant. On constate également une amélioration de tous les tests : musculaires, qualité de vie, fitness, sociaux. On rentre dans une notion simple, à savoir que l'activité physique est non seulement le seul traitement validé pour l'instant de la fatigue, qui est le premier symptôme des patients, mais en plus, il permet de retrouver des rapports sociaux plus normaux. Retour au travail, réinsertion dans le tissu social en post période de travail, ce qui est absolument fondamental.

Réduction de la fatigue

On a encore peu d'études sur la prostate mais une base de données (Cramp – Cochrane Database Syst Rev – 2012) qui vient d'être validée en 2012 dit que tous les patients sont fatigués, mais leur niveau de fatigue est significativement diminué :

- quelque soit le moment de la prise en charge : - 23 %
- pendant les traitements (radiothérapie, hormonothérapie) : -18 %
- à distance des traitements : -37 %

En ayant connaissance de ces informations, si un patient ne fait pas d'activité physique, c'est qu'il accepte d'être fatigué, de perdre un certain nombre de rapports sociaux et de subir d'autres maladies.

II) Autres bénéfiques

Les autres bénéfiques liés à l'activité physique sont la diminution de l'anxiété, du syndrome dépressif, des troubles du sommeil et une amélioration de la qualité de vie et du sentiment de bien être.

Réduction de la toxicité après radiothérapie

Une étude (Thomas RJ et al Clin Oncol 2013 25:246-251) portant sur 440 hommes traités par radiothérapie démontre que la plupart d'entre eux sont inactifs musculairement (71 %) et que ceux qui ont une activité physique ont moins de troubles rectaux, moins de dysfonctionnement érectiles et moins de problèmes urinaires. Est-ce que parce qu'ils ont une activité physique qu'ils ont moins d'effets secondaires ? Ou bien, au contraire, est-ce parce qu'ils éprouvent moins d'effets secondaires qu'ils ont une activité physique ? En tout cas, il existe une corrélation. Donc, si le patient peut avoir une activité physique, il sera moins fatigué, sa qualité de vie sera meilleure et la radiothérapie sera moins toxique.

III) Prévention tertiaire, impact sur la survie

Les chances de guérir sont elles plus importantes ?

Cohorte de suivi intégrant 2700 patients environ (SC Kenfield, MJ Stampfer, E Giovannucci et al. J Clin Oncol 2011;29:726-732)

Une cohorte de suivi est mise en place avec des hommes porteurs de cancer de prostate non métastasé sans rechute. Des questionnaires leur sont adressés régulièrement pour sonder leur activité physique ludique dans les deux à quatre ans post diagnostic (type d'activité, fréquence, intensité, durée par semaine après le cancer). Les résultats sont quantifiés en MET-h. Puis, on analyse leur taux de rechute et de décès sur leur niveau d'activité physique. On va confronter les résultats des patients qui arrivent à plus de 9 MET-h par semaine contre les moins de 3 MET-h. Pourquoi ? Moins de 3 MET-h par semaine correspond au standard américain et européen. Plus de 9 MET-h par semaine correspond aux préceptes de la Ligue contre le Cancer ou de certaines associations, c'est-à-dire 30 minutes de marche 5 fois par semaine ou une heure de marche 3 fois par semaine. Une heure de marche égal 3 MET-h, donc 3 heures de marche par semaine égal 9 MET-h.

Les patients qui atteignent ce score par rapport aux autres ont environ 30% de chances de mourir en moins et moins de risque de décès par cancer de prostate. Les patients qui, en plus, exercent une activité de façon intense, vont avoir un bénéfice sur la survie et sur la survie spécifique. Cela signifie qu'un être humain, s'il a une activité physique suffisamment régulière, quels que soient la gravité de sa maladie, son âge, son état général, sa surcharge pondérale, ce qu'il mange, sa race, l'existence d'un diabète associé, aura moins de chances de décéder et de rechuter de son cancer, et, encore moins s'il le fait de façon intense.

Ces résultats donnent l'impression d'une efficacité « dose-intensité ». On est pratiquement dans un médicament.

Cohorte de suivi intégrant 1 500 patients environ. Physical activity after diagnosis and risk of prostate progression E Richman et al Cancer Res 2011

Cette deuxième cohorte étudie à peu près les mêmes éléments mais avec de la marche standard. Plus l'activité est intense, plus ils gagnent en survie. L'intensité de la marche est corrélée au taux de rechute. Une marche rapide fait mieux qu'une marche lente.

Niveau de preuve ?

Il est évident qu'on n'a pas d'études randomisées. Néanmoins, les critères de Hill reportent à peu près les mêmes éléments bénéfiques : on comprend comment les effets fonctionnent, on a une relation dose/effet, une cohérence de toute cette activité physique, une relation temporelle (les gens font du sport après).

Un essai thérapeutique est en cours : le Challenge.

A Strasbourg, une méta-analyse est faite sur plus de 8 000 patients dans les cancers du côlon qui posent plus ou moins les mêmes problématiques. Tous facteurs pronostics identiques, les résultats donnent 40% de chance en moins de mourir lorsqu'une activité physique est pratiquée.

IV) Des hypothèses biologiques

L'activité physique réduit :

- **les estrogènes libres** dont on a l'effet dans les cancers du sein.
- **l'insuline et l'insulino résistance.** Un être humain qui ne fait pas de sport avec une surcharge pondérale, voit ses besoins en insuline augmenter considérablement. Pour faire rentrer la même quantité de glucose dans le sang, on a besoin de plus d'insuline. Avec une activité physique régulière, ce besoin baisse. L'entrée du glucose dans les muscles est favorisée. Le pancréas voit un peu moins de glucose dans le sang, donc il secrète moins d'insuline. Et alors ? L'insuline est le facteur de croissance n° 1 des cancers de la prostate.
Dans les cancers du sein, on a une corrélation entre le taux d'insuline et le risque de décès de la patiente. On teste une femme avec un cancer du sein, soit avec l'insuline en direct, soit avec son dérivé au moment du diagnostic. Cela rentre dans les facteurs prédictifs, la patiente a deux fois plus de chances de rechuter et trois fois plus de chances de décéder si elle a une hyper insulinémie lors du diagnostic.
- **les leptines** qui viennent des tissus graisseux, c'est un facteur de croissance des cancers de la prostate qui sont sécrétés par les graisses et qui sont un très bon engrais pour les cellules tumorales des prostatites.

Les taux d'insuline, d'estrogène, de leptine ne changent que si le patient fait au moins 150 minutes de sport par semaine. Les effets augmentent entre 150 et 225 minutes par semaine et plus après 225 minutes.

IV) Recommandations et référentiels

Un certain nombre de recommandations ont été publiées. Celles de l'AFSOS (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support) vont être mises à jour très prochainement.

Les recommandations sont très simples. Pendant le traitement ou à la fin du traitement on essaie de demander une activité physique. L'objectif est de lutter contre le déconditionnement, de donner confiance au patient. Brusquement, un patient qui arrive dans une unité de sport adaptée à la cancérologie, sait lever le bras gauche, tourner à gauche. Les patients ont complètement perdu leur schéma corporel. L'objectif des préconisations est actuellement l'autonomie, permettre à un être humain de se retrouver lui-même.

Quel que soit l'âge ? Oui. Quel que soit le niveau d'activité physique initial ? Oui, cela est valable pour tout le monde même les non initiés, il n'est pas question d'athlètes de haut niveau. Il s'agit d'une activité dans un processus de soin, d'une activité dans un processus coordonné entre le patient, l'éducateur, le soignant. C'est une éducation thérapeutique. Il faut rendre le patient capable d'inscrire son activité physique, initialement adaptée à sa maladie cancéreuse, dans la durée. Si le patient adhère, il a beaucoup moins de chances de développer des accidents cardiovasculaires, de l'ostéoporose, de problèmes de diabète, d'Alzheimer. On est maintenant dans une prise en charge en médecine du sport, qui n'est plus qu'une prise en charge du malade cancéreux (fatigue, qualité de vie, espérance de réinsertion sociale, bien-être et bonheur, survie), mais qui permet aussi d'éviter d'autres pathologies.

Exemple : un travail a été fait il y a deux ans par un groupe qui s'appelle TERRA NOVA. (Si on avait l'équivalent d'une CAMI sur le territoire national, si on prenait un tiers des êtres humains cancéreux, non métastatiques, en charge en France par un système de ce genre, cela coûterait 2 millions d'euros pour la communauté mais cela rapporterait 600 millions d'euros.) Aux Etats-Unis, on a pris des femmes, des New-Yorkaises qui n'ont jamais fait de sport, avec un cancer du sein, 110 kg pour 1,60 m. On leur a fait faire de la gym, de l'haltérophilie sans danger à une condition : les centres dédiés et encadrés doivent l'être par des éducateurs professionnels formés spécifiquement à l'activité physique en oncologie. Tout le monde ne peut pas faire n'importe quoi. Il ne faut pas envoyer les malades sur n'importe quelle structure. Les résultats ont montré une amélioration des survies globales et spécifiques à condition que l'activité soit réalisée de façon régulière avec une intensité suffisante pour modifier les paramètres biologiques.

Quelles problématiques ?

Le problème est la modification des comportements, l'adhésion. Il ne s'agit pas de faire un programme sur deux mois, trois mois ou quinze jours. Le programme doit être fait sur une vie pour changer les taux de rechute, le minimum est au moins d'un an. Pour modifier le diabète, l'ostéoporose, l'Alzheimer, les problèmes cardiovasculaires il faut plusieurs années. L'activité doit être ludique pour le malade sinon il arrête. Sur le suivi à long terme, on constate moins de 20% d'adhésion à un an.

L'activité physique est une excuse pour changer la vision propre du patient. Pourquoi la CAMI a-t-elle été créée ? Parce qu'un jour, l'un de ses deux fondateurs a rencontré Monsieur Paul RICOEUR qui était en train d'écrire « Parcours de la reconnaissance ». Il s'agit d'un livre de sociologie qui dit que « pour qu'un être humain puisse exister, il faut qu'il puisse se raconter à lui-même son chemin, puis il pourra le raconter aux autres. »

Exemple d'une femme avec un cancer du sein : qui n'a plus de cheveux, plus son sein, est épuisée, a perdu son travail à cause de ses problèmes cognitifs de réflexion, son mari est parti et elle se retrouve seule. Dans ces conditions il est très difficile de pouvoir se redéfinir.

Exemple d'un homme avec un cancer de prostate : problèmes urinaires, problèmes digestifs, qui a peur pour sa vie, avec une déperdition musculaire, qui est fatigué, qui a du mal à se déplacer, qui, brusquement, s'angoisse pour lui-même (« et ma femme que va-t-elle devenir si jamais j'ai un problème ») : dans ces conditions, il est difficile de retrouver sa place dans la société.

Les problèmes sociaux sont là. Mais l'activité physique donne brusquement au patient une impression d'exister. Première chose à changer : lui permettre de retrouver son schéma corporel. La meilleure façon de créer un schéma corporel, c'est de refaire du sport et une activité physique. Nous avons donc réfléchi à plusieurs pour trouver un sport seul (je travaille seul) et à deux (j'échange avec l'autre). L'avantage de l'échange avec l'autre, c'est que le patient existe à ses yeux, et dans ce cas, il existe aux siens. Il faut également trouver un sport qui se fasse en toute sécurité, le patient ne doit pas se blesser.

Principales contre indications de l'activité physique en oncologie

Il existe des contre-indications avec certains patients. L'éducateur sportif doit être capable de comprendre la cancérologie et les problèmes de comorbidité pour s'adapter à chaque patient (dénutrition, ostéoporose, hypertension artérielle, troubles du rythme à l'effort, insuffisance cardiaque, métastases osseuses, métastases cérébrales symptomatiques, effets secondaires des traitements etc...).

Blocage et freins

Il existe un certain nombre de freins :

- Maladie et soins (fatigue, effets secondaires, rendez-vous)
- Vie personnelle (problèmes financiers, transport, garde d'enfants)
- Défauts d'informations soignants malades
- Peur de douleur

La motivation

« Docteur, j'ai 68 ans, la dernière fois que j'ai fait du sport c'est pour le bac, dès que je lève la jambe, j'ai mal ! »
Il faut montrer au patient qu'on peut lui faire faire des activités. Ce n'est pas parce qu'il ne peut pas tout faire, qu'il ne doit rien faire.

Un des principaux objectifs de la CAMI est de faire passer le message aux soignants. Le lien social des malades est important. Ils recherchent une amélioration de leurs qualités physiques. Quand, tout à coup, ils peuvent ressortir de chez eux et revivre, l'un des objectifs est atteint.

Que retenir ?

En cancérologie, l'activité physique :

- réduit le risque de cancer de 25% dans la population générale. Cela explique tout à fait l'importance des politiques de santé.
- est le seul traitement validé pour éviter la fatigue,
- est associé à une augmentation de la survie accrue de l'ordre de 50%.

Faites-le ! Survivez, vivez et vivez heureux. Il faut redonner confiance entre trois mondes : les éducateurs médicosportifs en oncologie, les malades et les soignants. L'objectif est la recherche du bonheur et du plaisir. Si le patient va faire du sport en pensant qu'il va s'ennuyer mais que c'est bien pour sa santé, cela ne fonctionnera pas.

Il faut une sécurité dans l'intensité dose / fréquence et créer des réseaux de soins en oncologie.

V) Quelle activité physique ?

Quelle activité physique faire ? Les principales contre-indications ont été citées précédemment. L'objectif est de susciter l'adhésion du patient et l'aider à persévérer.

Pour les soignants, il s'agit de promouvoir, aider, accompagner dans une quête de bonheur et de satisfaction. Les réseaux de santé doivent aboutir à cela.

Notre rêve est le suivant : on annonce la maladie, un début de traitement commence et à chaque étape, une place est faite pour l'éducation sportive. En début du traitement : le patient ressent moins de fatigue, moins d'angoisse, se refait confiance.

Dans la phase de soin : le malade a son moment à lui. Quand il est guéri, il revient à la vie normale, à la pratique sportive et non à l'activité spécifique en oncologie. Il rentre dans le CNOSF (Comité National Olympique du Sport Français) présidé par Alain CALMAT pour la partie médicale. Le réseau Sport et Santé c'est pendant le traitement des réseaux spécifiques avec des objectifs thérapeutiques et puis, après le traitement, des clubs sportifs normaux.

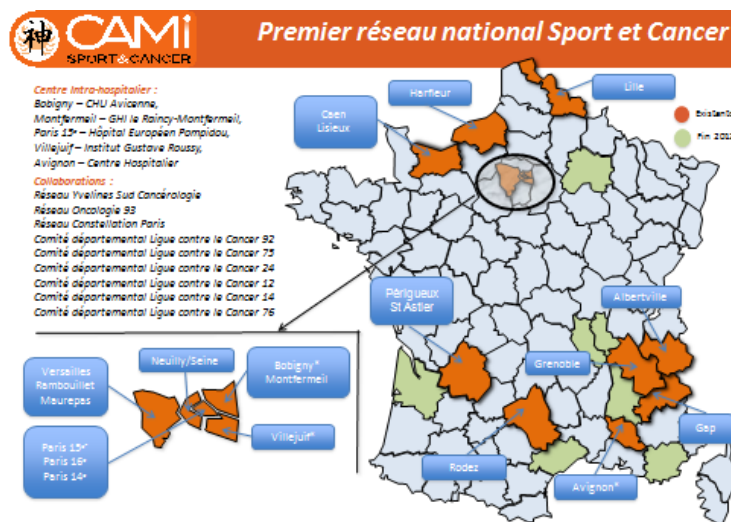
Cette activité physique peut être n'importe quel sport (aérobie, adaptée, progressive, exemple : marche, gym, vélo...) le plus régulièrement possible, 30 minutes 2 à 5 fois par semaine, d'intensité modérée à soutenue. Idéalement, 150 minutes par semaine. Le problème est de se motiver.

On peut citer un exemple de structure dédiée extraordinaire : les Dragon Boats de Reims (une embarcation de 12 mètres de long dans laquelle 20 pagayeurs rament au rythme d'un tambour). Ce sont des femmes, toutes avec des cancers du sein, certaines encore sous traitement. Elles s'entraînent sur le canal de Reims et font tous les ans la course de Venise.

Qu'est-ce que la CAMI ?



La CAMI une association de patients créée en 1998. La CAMI a été un choix entre des patients et nous. J'ai rencontré en équipe de France (dont je m'en occupais à l'époque) Jean-Marc DESCOTES, rapidement champion du monde combat en équipe et champion d'Europe individuel en combat. Nous avons discuté de la fatigue des patients et de l'idée qui m'avait été donnée par une personne. Je lui ai proposé de créer une association de karaté. Pourquoi de karaté ? Parce qu'il s'agit de travailler seul, puis à deux, dans un lieu protégé du regard des autres, sans différence de vêtement et dans une confiance avec un éducateur physique formé. On a commencé les premiers cours. Jean-Marc s'occupait de trisomies et d'aveugles dans le premier club où il était à Toulouse et je lui ai demandé de m'aider. On s'est rencontré avec des patients, on a créé la CAMI parce qu'initialement, cela voulait dire Cancer Arts Martiaux Information.



Des CAMI se créent un peu partout. On compte 40 centres basés sur une grande liberté en comités départementaux. Marseille et Strasbourg viennent d'être créées. Nous avons repris le modèle de la Ligue contre le Cancer. Chaque centre est constitué d'un responsable de comité départemental médical, un responsable de comité départemental STAPS, le bureau est théoriquement composé de malades. La CAMI nationale essaye simplement d'être un réseau national pour les publications. De nombreux papiers sortent régulièrement dans des revues.

La CAMI ce sont des travaux avec des collectifs, des fédérations. La CAMI vient

de signer un partenariat avec le ping-pong. Ce sont des rencontres avec d'autres associations comme des associations d'étudiants.

A la base, toutes les pathologies sont concernées, pendant et après les traitements. Chaque année, on aide un peu plus de 3 500 patients. Des sédentaires ou des sportifs, quel que soit l'âge. On intervient maintenant en pédiatrie, en hématologie à Saint-Louis.

La CAMI est un lieu pour toutes les passions... On a créé, grâce à Madame PECRESSE, un diplôme universitaire Sports et Santé qui est le seul diplôme universitaire qui forme en France des éducateurs sportifs avec de vraies formations. Ils ont 260 heures de formation, tant en biologie moléculaire qu'en radiothérapie, chimiothérapie, psychologie, application pratique.

Quelques témoignages :

« Nous sommes tous malades ou anciens malades et il y a beaucoup d'amitié, d'entraide. On peut parler et on est compris » Nicolas – Institut Gustave Roussy (Villejuif 94)

« Pourquoi je fais l'effort de traverser Paris pour une heure de cours ? Je n'ai qu'une seule réponse : A la CAMI, je m'amuse ! » Nicole – Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris 15^e)

« La CAMI m'a aidée à relever la tête, à baisser les épaules et à regarder les gens droit dans les yeux » Cathy – Rodez (12)

La notion de base à la CAMI est de ré-exister, de croire. Chacun va venir dans cette association qui est uniquement gérée par des patients pour trouver quelque chose lui permettant d'exister à nouveau.

Concernant la prise en charge, il est important pour nous qu'il n'y ait pas de problème de financement dans ce genre de situation. L'argent ne devait pas être un problème pour adhérer à la CAMI et on a fait le choix de ne pas faire payer les malades. Les patients, en gros, paient entre 20 et 100 € par an pour être pris en charge. Le coût est à peu près de 350 à 400 000 € par an pour l'ensemble des CAMI françaises. C'est une chasse permanente pour trouver des fonds. Beaucoup de fondations nous donnent de l'argent pour nous permettre de tourner et d'exister. M. UDERZO nous a offert un très beau dessin d'Astérix et nous avons pu le vendre lors d'une soirée, ce qui nous a permis de faire fonctionner la CAMI de Nièvres pendant un an et demi.

Si vous avez le temps, vous êtes bienvenus au congrès de l'AFSOS, qui se déroulera du 12 au 16 octobre, au Palais Brognard.



Questions-réponses avec l'assemblée

- Question de la salle :** J'ai une question pour le Docteur BOUILLET. Tout ce que vous avez développé, vous l'avez écrit ou coécrit dans un livre en 2012 et vous n'en parlez sûrement pas par modestie, mais je voudrais inviter chacun à acheter cet ouvrage.
Ma question : c'est 150 minutes a minima, 200 minutes c'est mieux, 300 minutes c'est encore mieux. Au-delà, à quelle intensité faut-il travailler ? Si on travaille deux fois plus fort, peut-on revenir à 75 minutes ? On ne parle pas trop de l'intensité. On sait bien quelle est la limite : un peu trop, c'est fatigant, pas assez, ça ne donne rien. Pouvez-vous nous donner une petite idée de l'intensité à laquelle il faudrait travailler ?
- Réponse Dr Bouillet :** Il s'agit simplement de travailler à une intensité qui fait « mouiller le maillot ». Dans une salle à température ambiante de 18-20°, il faut arriver, sur une heure, à la sudation. La sudation doit apparaître vers 15 minutes et durer les 45 dernières. Là, vous pouvez considérer que vous avez fait un travail d'intensité suffisante. Bien sûr, plus vous allez en faire, mieux c'est. Mais si vous en faites trop, vos genoux, vos hanches vont vous faire entrer dans des problématiques de médecine du sport. Le standard est soit 30 minutes tous les jours, soit trois fois par semaine, en se débrouillant pour qu'il n'y ait pas plus de deux jours consécutifs sans activités. Il ne faut pas faire de sport lundi, mardi, mercredi parce que votre corps change les estrogènes et l'insuline en 72 heures. Si vous faites du sport le lundi, il faut en faire le mercredi et le vendredi et s'y remettre le lundi pour passer le week-end.
- Question de la salle :** Quel est le titre de votre livre ?
- Réponse Dr Bouillet :** « Sport et Cancer ». Ce n'est pas un livre personnel, nous l'avons écrit pour les malades dont tous les droits d'auteur repartent à l'Association CAMI.
- Question de la salle :** Dans le cadre d'une hormonothérapie un peu longue, j'ai lu qu'il fallait non seulement faire de l'exercice de préférence de manière intense, de la marche, mais qu'il fallait aussi faire de la musculation. La musculation est-elle effectivement indispensable ou suffit-il de faire plus de 20 MET-h par semaine ? Si on les fait en marchant est-ce que cela suffit ?
- Réponse Dr Bouillet :** Le problème de la musculature est important. Si vous faites une musculature à très haute intensité, très brève, vous produisez une sécrétion d'insuline. C'est une question pour laquelle on se bat avec les physiologistes en particulier les militaires. Quelqu'un qui fait de l'haltérophilie, par exemple, ne va pas faire baisser son insuline, mais au contraire, l'augmenter. Une activité très intense fait sécréter de l'insuline. Musculation oui, mais progressive. Pas uniquement cinq minutes à toute vitesse.
- Question de la salle :** La musculation est-elle nécessaire en plus d'une marche intense trois fois par semaine ?
- Réponse Dr Bouillet :** C'est mieux, parce que si vous faites une marche trois fois par semaine, vous n'allez muscler que vos membres inférieurs. Il faut faire travailler tout le schéma corporel et essayer de récupérer une musculature des bras et des jambes qui, eux, vont même vous permettre de récupérer de l'insuline. D'où l'importance d'un moniteur.
- Question de la salle :** A la CAMI, proposez-vous d'autres sports que le karaté ?
- Réponse Dr Bouillet :** La CAMI a développé initialement le karaté. Le karaté ne représente plus que 20% des activités physiques de la CAMI. On propose actuellement de la gym, du « médiété », de la marche nordique, du patinage artistique, de la danse... Le karaté était un très bon exemple du travail seul, puis à deux. A partir de cela, nous avons créé le « médiété » qui est une colonne vertébrale où chacun va revenir à partir de sa pratique personnelle...

On a du patinage artistique avec Laetitia HUBERT. Elle a développé une modalité de travail pour les patients, a pensé tout le schéma corporel dans un retour de confiance autour du patinage. Tous les sports fonctionnent ! On a des groupes de ping-pong...

Question de la salle : Pouvez-vous traduire les 50% d'amélioration en termes « années », en fonction d'une pathologie apparue à tel âge ?

Réponse Dr Bouillet : Oui, on a des chiffres très précis pour le côlon. Pour la prostate, on n'a eu que deux séries donc c'est un peu difficile de donner une extrapolation. Sur des méta-analyses pour le sein et sur le côlon il s'agit de 10% de patients guéris en plus à cinq ans et dix ans.

Ce n'est pas l'espérance de vie, mais la guérison. Nous n'avons pas de chiffre sur l'espérance de vie à ce sujet, mais on peut quantifier la survie à dix ans. C'est-à-dire qu'avec une activité physique, vous avez 10% de chances en plus d'être là à dix ans. 10% en absolu, ce n'est pas +10% par rapport à votre survie spontanée. C'est un patient qui sera présent en plus. En terme de nombres d'années, c'est difficile. On pourrait, mais on n'a pas les données.

Question de la salle : On conseille de faire de la marche rapide par exemple, une demi-heure sans pause. Quelle est la raison physiologique de cette durée ?

Réponse Dr Bouillet : C'est très simple, c'est la seule façon de faire baisser votre insuline et votre estrogène. Il faut des temps d'activité physique suffisamment intenses pour que le muscle sorte de sa propre structure de glycogène et se mette à consommer du glucose extérieur.

Question de la salle : Que donne la marche rapide en km/heure ?

Réponse Dr Bouillet : Une marche normale, c'est 5 km/h, ce qu'on appelle une marche rapide, pour nous, c'est 6,5 à 7 km/h. Il faut un podomètre.

Question de la salle : Pour moi, ce n'est pas 5 km/h mais 4 !

Réponse Dr Bouillet : A la CAMI on veut des 6,5 / 7 km/h sur les podomètres !

Question de la salle : D'une certaine manière, vous avez des activités plutôt aérobies, c'est-à-dire que cela fonctionne sur l'oxygène ?

Réponse Dr Bouillet : Oui mais certains exercices d'aérobies ne sont pas très bons. Ils font passer le patient rapidement en hypoxie qui est une bonne stimulation des cellules tumorales, ce qui n'est pas le but recherché.

Question de la salle : L'hypoxie ? Donc je pose la question des fréquentations des montagnes ?

Réponse Dr Bouillet : Vous montez à 4000 mètres d'altitude ?

Question de la salle : Non, mais quand on est dans des zones entre 2 000 et 3 000 mètres, certaines personnes, dont je fais partie, sont hypersensibles à l'altitude. A 2400 mètres, j'ai les symptômes de certains à 3500. D'autres sont hypersensibles à une altitude encore plus basse. Cela signifie-t-il que les hypersensibles n'ont pas trop intérêt à aller dans les zones en altitude ?

Réponse Dr Bouillet : Essayez de ne pas vous mettre en hypoxie. Pour l'instant, on considère que les exercices en aérobie sont plus efficaces que les exercices en résistance pure d'où le problème de la musculature.

Question de la salle : Après une pathologie d'un cancer de la prostate, en période de rémission, avec des taux de PSA qui sont à 0,00 ng/mL, au bout de quelques années, récurrence. Comment expliquer ce qui a provoqué cette rechute quelques années après alors que, pendant toute cette période, le taux de PSA était absolument minime ?

- ↳ **Réponse Pr Cussenot :** Il est possible qu'il y ait quelques cellules qui soient résistantes au traitement. Cela signifie que le volume était faible au départ et qu'il a mis un certain temps pour pouvoir être détecté. Le laps de temps où il n'est pas détectable, on pense être en rémission, mais en fait, à l'échelle microscopique, la maladie continue à se développer. Il existe un seuil où on peut détecter la récurrence avec des outils biologiques ou par de l'imagerie.
- ↳ **Intervention du Président :** Rappelez-vous que des cas de récurrences après prostatectomie avec marges saines sont apparues après 25 ans de rémission totale aux Etats-Unis.
- ↳ **Question de la salle :** Il y a quelques années, pour les traitements de troisième ligne en cancers de prostate avancés, on ne disposait que du Docetaxel Taxotère et maintenant, il existe des nouvelles molécules (Abiratérone, Zytiga, Jevtana) et d'autres vont arriver Xtandi, Xofigo. Dans ce cadre-là, les choix thérapeutiques seront plus étendus pour personnaliser les traitements suivant la réponse de certains patients. Je voudrais savoir si des indications, qui sont assez fermes, même obligatoires de l'HAS concernant l'utilisation exclusive de ces molécules après chimiothérapie, ne vont pas devenir rapidement obsolètes, sachant qu'on va pouvoir utiliser ces molécules avant chimiothérapie avec certains effets pour certains patients, mais aussi, après étude, on pourra peut-être les utiliser simultanément. Je voulais savoir ce que vous pensiez de cet effet administratif qui interdit l'utilisation de ces molécules comme le souhaitent les hôpitaux ou comme le souhaiteraient certains soignants.
- ↳ **Réponse Dr Pène :** On le fait déjà. On utilise l'hormonothérapie de seconde ligne souvent sans être passé par la case chimiothérapie. C'est vrai que les réalités administratives ne collent pas avec les réalités cellulaires. Quand on connaît les mécanismes d'hormono-résistance, il vaudrait mieux utiliser les molécules hormonales ; il existe cinq mécanismes connus pour passer de l'hormono-sensibilité à l'hormono-résistance. Au départ, dans le récepteur androgénique, il persiste une certaine forme d'hormono-résistance et il vaudrait mieux, sans doute, utiliser les mécanismes hormonaux auparavant.
- La contrainte administrative, souvent, au niveau hospitalier, n'est pas très gênante, il suffit de dire qu'il y a de l'allergie, des choses parfois fictives, pour pouvoir passer à une autre thérapie. On y arrive facilement. Et encore plus sur la tolérance qui est plus importante dès qu'il s'agit d'un patient un peu âgé supportant très mal la chimiothérapie. Mais, effectivement, pour joindre deux thérapies ciblées ensemble, c'est un problème qui dépasse le cadre du cancer de la prostate. Il existe un effet positif pour le cancer du sein avec deux thérapies ciblées. Un excellent éditorial disait que, théoriquement, notamment dans le rein, il y aurait souvent des avantages à utiliser deux thérapies ciblées. Mais les essais sont longs à réaliser et nous n'avons pas encore de résultats dans la prostate montrant un intérêt. Théoriquement, sur le papier, oui, mais rien ne dit que cela ne se verra pas dans quelques années.
- Tout est possible, rien n'est figé par le modèle administratif. Pour le moment, on est encore assez libre.
- ↳ **Réponse Dr Bouillet :** Ce que vous dites est important, s'agissant de l'accessibilité à la recherche clinique. Il faut être clair. Pour l'instant, les autorités de tutelle ne bloquent pas l'utilisation de ces médicaments, à condition qu'ils soient explicables par le thérapeute à partir d'un essai thérapeutique. Prenons l'exemple du Zytiga. Vous avez maintenant le droit de l'utiliser avant la chimiothérapie. En termes d'efficacité, c'est probablement très comparable. Par contre, en termes de toxicité, ce n'est pas la même chose. Il est donc clair que les autorités de tutelle ne nous empêcheront pas d'utiliser ces produits en dehors de tout conflit parce qu'on a des essais thérapeutiques.
- La deuxième question que vous posez s'est justifiée par un essai thérapeutique. Si vous avez une biothérapie double sans essai thérapeutique, c'est un peu comme si vous exposiez un patient à des complications sans aucune base scientifique. Vous ne pouvez pas le faire.

Ensuite, vous demandez à la collectivité sociale nationale de porter un produit qui est très dispendieux. Il ne faut pas oublier que toutes ces biothérapies coûtent entre 3 et 5 000 € par mois ! Si vous passez de 3 à 5 000 € à 6 ou 10 000 €, on peut le faire mais il faut pouvoir le justifier. D'où les essais thérapeutiques !

Les autorités de tutelle ne nous bloquent pas, elles ne cherchent pas à le faire. Elles nous demandent simplement de justifier ce que nous faisons.

Réponse Pr Cussenot : Françoise Pène l'a bien dit. Il y a un rationnel de logique dans les mécanismes qui sont intéressants parce qu'aujourd'hui au moment de l'échappement soit, vous avez une modification de PSA et cela signifie qu'au bout un récepteur androgénique est actif, soit il est actif parce qu'il reste des androgènes résiduels et des récepteurs hypersensibles et là vous avez intérêt, en effet, à étrangler au maximum ces androgènes en mettant en place le Zytiga ou l'Abiratérone pour cette maladie active. Soit, malheureusement, le récepteur est autonome et là c'est plutôt le MD3100 ou des chimiothérapies qui vont récupérer un certain nombre de ces patients. Vous avez le cas de figure où le PSA était bas parce que la maladie échappe sur un mode de différenciation neuroendocrine, à ce moment là, d'emblée, la chimiothérapie peut être la bonne indication.

Sur cette base, la réflexion idéologique que l'on a permet quand même assez bien de proposer un traitement. Le fait de les mettre ensemble n'a pas une très grande importance au départ avec les traitements dont on dispose aujourd'hui, parce que, après trois semaines, vous allez savoir si l'Abiratérone a été efficace ou pas.

Question de la salle : Pour le Cyberknife, jusqu'à présent, vous aviez un scanner basique, maintenant vous avez quelque chose qui est actif. Que fait l'opérateur ? Donne-t-il le signal de départ ? Et après ? Si cela fonctionne normalement, tant mieux, mais s'il y a un aléa, pouvez-vous réagir rapidement ?

Réponse Dr Pène : Oui. Si on voit que cela ne correspond pas au centrage et à la dosimétrie qui a été faite, on fait un recalage. On repositionne. On peut déjà être réactif. Sur le Rapid Arc, deux temps sont séparés de quelques secondes, l'ensemble faisant 3 minutes (1,5 minute de positionnement et 1,5 minute de traitement environ). Cela ne se passe pas en même temps, c'est légèrement décalé. Avec le Cyberknife, le recalage est permanent et immédiat. La différence, c'est l'instantanéité ou le fait qu'il y ait une étape de positionnement et une étape de traitement. Le grand pas du Cyberknife, c'est ça. On poursuit la tumeur pour se repositionner en permanence mais il y a aussi une différence de durée. Une séance avec le Cyberknife de dernière génération dure une vingtaine de minutes. Celui que je vous ai montré est un peu plus long (1 h / 1,5 h). Donc, il est beaucoup plus nécessaire de se repositionner pour une séance qui va durer entre 20 et 90 minutes que pour une séance qui va durer, scanner basse énergie compris, trois minutes.

Si on n'est pas bon, on repositionne la table ou la machine sans que le patient ne bouge.

Question de la salle : J'ai du mal à comprendre pourquoi des prescriptions peuvent être différentes pour un même patient dans le cadre d'une radiothérapie combinée à une hormonothérapie. Trois référents constatent. L'un dit : 66 grays + 3 ans d'hormonothérapie. Un autre dit : 70 grays + 1 an d'hormonothérapie. Le troisième dit : 76-78 grays + 2 ans d'hormonothérapie. Comment expliquer ces différences ? Et selon quels critères choisir ?

Réponse Dr Pène : Les doses sont différentes si la prostate est en place ou si le patient est traité post-opératoire. En fait, il existe des standards. Notre métier évolue d'année en année. La dose standard est de 62 grays pour une radiothérapie postopératoire + hormonothérapie qui peut varier dans sa longueur suivant l'histologie du patient (de six mois à trois ans selon des critères très précis). Il est vrai que, prostate en place, on a fait des essais d'escalade de doses (GETUG).

Mais, normalement en France actuellement (sauf exceptions selon les cas) un patient chez qui on pratique des escalades de doses est dans un essai thérapeutique. Pour une escalade de doses, on peut aller de 66 grays à 72 grays. 78 grays, c'est plutôt une dose de prostate en place. La dose standard n'est pas figée une fois pour toutes, elle pourra peut-être évoluer.

 **Question de la salle :**

Après le Cyberknife, existe-t-il des traumatismes post-opératoires ?

 **Réponse Dr Pêne :**

Dans les effets aigus, effectivement, on ne fait pas n'importe quoi. Il peut y avoir des neuropathies radiques, des hépatites radiques qui peuvent être mortelles. En radiothérapie, cela doit se concevoir avant, au moment de la préparation du faisceau d'irradiation, la dosimétrie etc... Le radiothérapeute est un professionnel compétent qui vérifie dans ce qu'il va traiter que rien ne va donner de risques importants de paralysie, de troubles digestifs, de trous dans l'estomac ou autres. Mais il est vrai qu'on ne maîtrise pas toujours tout. Dans les effets aigus, à moyen terme, il y a eu des décès avec le Cyberknife (foie). C'est plutôt dans les effets tardifs que cela semble très bien toléré. Dans les effets immédiats, il existe de toxicités qu'on appelle grade 3 (sévères), grade 5 (létales). Toutes ces toxicités sont enregistrées dans le dossier, déclarées, extrêmement suivies.


 **Réponse Dr Bouillet :**

Sur ce sujet, juste un point sur le plan médico-légal. C'est un peu la question qui était sous-jacente. On sait clairement qu'on a un certain nombre de complications de la radiothérapie qui sont incompressibles. Environ 1 à 5% de situations peuvent être invalidantes pour le patient. Les questions que nous posent les juges (je m'occupe d'expertises médico-légales) est : « le risque était-il prévisible ? Le traitement a-t-il été réalisé de façon conforme aux meilleures données standards ? Le patient a-t-il été informé ? ».

On ne peut pas dire à un être humain qu'on va lui faire une radiothérapie 100% sans risques pour une pathologie tumorale qui va l'amener à la mort si on ne fait rien. Notre travail est d'aller chercher la technologie et de l'appliquer, le mieux possible, pour minimiser le risque. On ne peut pas garantir à quelqu'un qu'il n'y aura jamais de risque.

 **Question de la salle :**


Les effets négatifs de la radiothérapie peuvent-ils se présenter longtemps après ?

 **Réponse Dr Pêne :**

Effectivement, des effets extrêmement tardifs peuvent apparaître 20 ou 25 ans après le traitement mais, en général, plus ils sont tardifs, moins ils sont graves. Cela varie énormément suivant les organes, la vascularisation. Mais globalement, les complications rapides, celles qui sont létales, se produisent dans les trois à six mois. Une complication tardive peut être ennuyeuse, mais elle met rarement en péril la vie du patient, sauf l'éventuelle cancérisation secondaire parce que les radiations peuvent être mutagènes. Ce n'est souvent pas le cas de la radiothérapie (cela tue les cellules, donc peu de mutations) mais quand vous faites un scanner, vous prenez le risque d'un éventuel cancer à 20 ans. Tous les examens radiologiques augmentent le seuil de mutagénicité et de cancérogénicité dans la population générale. C'est connu. Les hautes doses de radiation aussi peuvent provoquer des cancers secondaires. Tout l'art de votre médecin sera de vous suivre et, si un cancer secondaire survient, d'y parer au plus vite.

 **Question de la salle :**

Ma question était plutôt centrée sur la prostate.

 **Intervention du Président :**

Je vais compléter. Dans le cadre d'une radiothérapie d'un cancer de la prostate, il est question d'effets secondaires tardifs notamment dans l'incontinence et dans l'impuissance. Pouvez-vous le confirmer ?

 **Réponse Dr Pêne :**

Oui, je confirme. Par exemple, la radiothérapie, contrairement à la curiethérapie, peut ne pas provoquer des effets d'impuissance immédiats. Vous pouvez avoir un effet d'impuissance cinq ans après le traitement, dû au fait qu'on ne rajeunit pas. Il peut également se créer un certain degré de sclérose de la zone irradiée qui va comprimer les nerfs érecteurs qui ne l'étaient pas au départ. On peut avoir des évolutions tardives.

Inversement, si vous avez une rectite radique, apparaissant souvent plus de 18 à 24 mois après la radiothérapie, on a des chances que, d'ici cinq ans, elle soit cicatrisée. Cela peut donc évoluer dans un sens comme dans l'autre. C'est aussi pour cela qu'on fait un suivi, ce n'est pas seulement pour la rechute, mais aussi pour les effets secondaires qui ont également pour la plupart un traitement.

↳ **Réponse Dr Bouillet :** Attention, cela représente quand même quelques cas. La plupart des structures hospitalières sont assurées. Quand on regarde le taux de complication de la radiothérapie, le taux de procédures, de plaintes générées par les patients contre des radiothérapeutes, c'est excessivement faible. Vous avez, environ, 350 000 patients par an porteurs de maladies tumorales, 300 000 radiothérapies annuellement et les procédures se comptent à moins d'une dizaine. On en voit souvent là où la thérapeutique n'a pas été appliquée de façon satisfaisante. Les taux réels de complication concernant les prostates, avec le niveau des machines qui vous ont été présentées aujourd'hui, rentrent dans le domaine de l'extrême rareté.

↳ **Question de la salle :** Est-ce parce que cela est difficile à prouver ?

↳ **Réponse Dr Bouillet :** Non, sur le plan médical, ce n'est pas compliqué. Le patient a des saignements et il s'agit toujours des mêmes questions. Rectorragies, brûlures urinaires, striction urinaire : l'imputabilité est évidente.

↳ **Question de la salle :** Où en sont les essais sur la photothérapie dynamique qui avait été présentés dans l'une de nos assemblées précédentes ? Et que pensez-vous de ce qu'a révélé un Docteur aux Etats-Unis qui indique qu'un jeûne améliorerait la chimiothérapie ?

↳ **Réponse Pr CUSSENOT :** La photothérapie dynamique qui est appliquée aujourd'hui en thérapie focale n'est plus disponible momentanément en France parce qu'elle se faisait dans le cadre d'essais cliniques. Ces essais sont probants. C'est un traitement focal efficace qui n'a pas montré d'effets secondaires. Elle se place à côté des autres stratégies de thérapie focale comme la cryothérapie, l'HIFU, avec des petites nuances à chaque fois dans le choix stratégique qu'on peut avoir. Pour la majorité des lésions, vous êtes obligés de garder 5 mm de sécurité donc vous risquez de sous traiter ce qui est contre la capsule. La photothérapie dynamique est l'une de ces options intéressantes qui devrait voir le jour parmi d'autres, mais je pense qu'elles vont être complètement supplantées par d'autres techniques.

Le jeûne : c'est intéressant. On compte peu d'essais cliniques à ce jour. Peut-être qu'en ajoutant au jeûne les mécanismes de l'activité physique, on obtient une explication biologique : les cellules cancéreuses, du fait de leur anomalie génétique que l'on connaît, vont être plus sensibles à la chimiothérapie alors que les cellules normales, qui seront mises au repos, y seront moins sensibles.

↳ **Réponse Dr BOUILLET :** Les premiers qui ont parlé de jeûne pour améliorer la chimiothérapie sont les soviétiques, il y a bien longtemps.

Si vous réfléchissez à ce qu'utilisent les médecins nucléaires, ce sont des PET qui vont chercher à hyperfixer les cellules tumorales en utilisant par exemple du glucose radioactif. Vous mettez les patients à jeun et vous voyez une hyperfixation du glucose dans les cellules tumorales qui continuent de tourner.


Lorsque vous mettez certains rongeurs porteurs de cellules tumorales au repos, vous voyez s'effondrer la croissance, la physiologie des cellules normales, par contre, la cellule tumorale continue à tourner. Cela est lié non seulement à l'insuline, mais également à un bloc enzymatique important dans le tissu tumoral, rentrant dans les gènes et dans le génome, qui est la régulation des cellules tumorales. La cellule normale s'effondre lorsqu'elle est soumise à une chute du glucose. On rentre, à ce moment-là, dans la jonction avec ce qui se passe en diabétologie. C'est ce qu'on essaie de faire pour lutter contre certaines dégénérescences dues au diabète sur les systèmes de gènes associés.


- 👉 **Réponse Pr CUSSENOT :** Ce qui adjoint certains mécanismes de médicament comme la Metformine pour les diabétiques et qui a pu montrer quelques effets positifs dans les traitements des cancers ou dans la prévention.
- 👉 **Réponse Dr Pène :** Le système a quand même ses limites. Je mets en garde ceux qui voudraient se mettre au jeûne intégral pendant le traitement. Cela fonctionne dans un sens, mais si vous êtes trop amaigri, vous allez à l'inverse vers une diminution de l'immunité. Il faut donc faire attention à ne pas tomber dans un excès parce qu'à ce moment-là, il ne faut pas trop déprimer vos cellules immunitaires, meilleures alliées, pour pourchasser la dernière cellule tumorale en vous et qui peut se manifester 20 ou 25 ans après. On a démontré que les amaigrissements trop rapides étaient corrélés à une baisse de l'immunité.
- 👉 **Question du Président :** Nous assistons à une prolifération d'options dans le cadre de cancers indolents (PSA < 10 – Gleason < 7 etc...). Nous savons ici qu'une des options qui nous a charmées était le protocole CUSSENOT. Où en est-on ?
- 👉 **Réponse Pr CUSSENOT :** En fait, ce protocole consiste à trier les patients en surveillance active et de traiter les maladies indolentes pour supprimer cette « épée de Damoclès pour les patients ». Une première phase pilote est en cours de publication sur une centaine de patients avec des biopsies positives qui ne l'étaient plus pour la moitié des patients à trois ans. On rentre dans une autre phase initiatique portant sur plus de 300 patients. Cette stratégie, cet essai se poursuit. L'idée est de s'intégrer possiblement avec les thérapies focales puisqu'on voit bien que sur les métastases l'hormonothérapie est prolongée au moins sur cinq ans. Quand une maladie est à haut risque on associe la radiothérapie à une hormonothérapie de 2 ans et demie à 3 ans (Protocole BOLLA). Pour les pronostics intermédiaires c'est 6 mois d'hormonothérapie avec radiothérapie. Finalement, on arrive progressivement à cette logique de maladie où soit on associe trois mois d'hormonothérapie avec une thérapie focale soit on donne trois mois uniquement d'hormonothérapie pour les maladies à faibles risques. Cette démarche médicale logique passe par des essais cliniques.
- 👉 **Question de la salle :** Toujours dans le cadre d'un cancer indolent et du dépistage par PSA, existe-t-il des éléments nouveaux en termes de marquage d'agressivité tumorale ?
- 👉 **Réponse Pr CUSSENOT :** Aujourd'hui, des outils permettent de définir assez bien et parfaitement le profil agressif. Dans la majorité des cas, vous le définissez sur un échantillon représentatif du reste de la tumeur. Des outils plus ou moins coûteux existent. On est capable de dire, si la maladie est agressive ou de corriger un score de Gleason pour être interprété avec des marqueurs de molécules. Aujourd'hui, arrive aussi l'imagerie en IRM qui fait des progrès fulgurants comme le reste de la technologie. Quasi-corrélation aujourd'hui pour la majorité des lésions agressives avec la typologie IRM qui permet de les prédire tout en les voyant dans la prostate. Des évolutions de l'ordre de 5 mm. Aujourd'hui, des scores sont faits. Par exemple, avec un Gleason de 7, on peut être sûr à 95% qu'il ne s'agit pas d'un cancer indolent et donc corriger le diagnostic.
Ces marqueurs existent mais leur limite est dans leur représentativité. Cela s'améliore aussi, puisqu'avec l'imagerie, on peut faire aujourd'hui des biopsies très spécifiques et ciblées qui pourront être directement corrélées sur les tumeurs les plus volumineuses ou celles qui ont l'apparence d'être les plus agressives.
- 👉 **Question du Président :** Le débat fait rage sur l'efficacité de la chirurgie robotique. Nous voyons des opérations quasiment marketing de services éminents d'urologie dans le pays. D'autre part, l'un de nos camarades vient de m'adresser un papier qui est sorti aux USA, démontrant l'inefficacité de la chirurgie robotique avec notamment des effets secondaires, y compris mortels. Quelqu'un peut-il nous éclairer sur ce sujet ?
- 👉 **Réponse Pr CUSSENOT :** La chirurgie robotique n'apporte rien de plus dans le concept du traitement par prostatectomie radicale.

Il s'agit d'enlever la prostate sans laisser de tumeur en place, sans avoir de marge positive, si possible, en préservant les nerfs érecteurs en fonction de la maladie. Pour toutes les techniques de chirurgie (ouverte, coelioscopique, robotisée), le principe est le même et tout dépend de l'expérience de cette équipe. Si elles sont bien faites, il ne peut pas y avoir un bénéfice énorme, si ce n'est que par rapport à la chirurgie à ciel ouvert, le patient aura une cicatrice plus petite, restera deux jours de moins à l'hôpital et perdra un peu moins de sang. Donc pas de bénéfices réels mais si vous utilisez un robot sans savoir être formé à cette technique, vous arrivez à des complications que vous n'auriez pas en opérant avec une équipe traditionnelle.

La chirurgie robotique est une évolution. Pas pour les patients, mais pour le confort des chirurgiens. Progressivement, elle remplacera la chirurgie traditionnelle. Elle permet aussi un apprentissage avec la double console qui va dans l'évolution du progrès. Au départ, pour une endoscopie urinaire, on regardait dans un appareil pour pouvoir faire une résection de prostate. On ne voyait pas grand-chose. Puis est arrivé la caméra, les chirurgiens disaient que cela ne servait à rien mais c'était surtout utile pour ceux qui étaient à côté et qui pouvaient apprendre plus vite en voyant ce qui se passait lors de l'intervention. Aujourd'hui, tout le monde fait de la chirurgie endoscopique en regardant un écran de télévision. Cela est passé complètement dans les mœurs. C'est beaucoup plus confortable pour le chirurgien et pour la formation.

La chirurgie robotique n'est pas vraiment une différence, mais simplement un progrès, plus pour le chirurgien que pour le patient. La technique doit surtout être bien maîtrisée, c'est la même chose que pour l'utilisation des machines.

 **Question du Dr Pène :** Le chirurgien qui va opérer avec un robot va être expérimenté, c'est sûr, mais l'aide opératoire qui insère les palettes est-il toujours expérimenté ? S'agit-il de deux chirurgiens expérimentés ou d'un chirurgien très expérimenté et d'un aide opératoire qui fait sa première intervention ?

 **Réponse Pr CUSSENOT :** Comme pour la coelioscopie il existe un risque, dans le ventre, d'embrocher l'intestin ou un vaisseau. En fonction des endroits, ce n'est pas forcément la personne la plus expérimentée qui fait ce geste-là mais qui est censé être la première étape dans l'apprentissage de la technique.

Le Président clôture la journée scientifique et remercie chaleureusement l'ensemble de l'assistance, le staff et les intervenants pour la très belle tenue de cette assemblée.