HAL open science

Irradiation de la maladie primitive des cancers de la prostate avec métastases synchrones

A. Laville, A. Coutte, P. Blanchard, R. Sun, E. Deutsch, I. Latorzeff

▶ **To cite this version:**

A. Laville, A. Coutte, P. Blanchard, R. Sun, E. Deutsch, et al.. Irradiation de la maladie primitive des cancers de la prostate avec métastases synchrones. Cancer/Radiothérapie, 2020, 24, pp.547 - 553. 10.1016/j.canrad.2020.06.011 . hal-03491321

HAL Id: hal-03491321

https://hal.science/hal-03491321v1

Submitted on 21 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321820301815
Manuscript_07b5374aea8afc5b1f74266eab5f76e1

Irradiation de la maladie primitive des cancers de la prostate avec métastases synchrones.

Treatment of primary disease for synchronous metastatic prostate cancer

A. Laville[ab*], A.Coutte[b], P.Blanchard[a], R.Sun[a], E.Deutsch[a,c], I.Latorzeff[d]
a Département de radiothérapie, Gustave-Roussy Cancer Campus, 114 Rue Edouard Vaillant, *94800 Villejuif, France*
b Département de radiothérapie, CHU d'Amiens, 1 Rue du Professeur Christian Cabrol 80050, France
c Inserm, UMR 1030 « radiosensibilité des tumeurs et tissus sains », 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France
d Département de radiothérapie-oncologie, bâtiment Atrium, clinique Pasteur, 1, rue de la Petite-Vitesse, 31300 Toulouse, France

* Auteur correspondant : adrien.laville@gmail.com (A.Laville).

Mots clés :
Prostate,Metastatic cancer,Radiotherapy,Primary tumour,SBRT,Clinical trials

Résumé
La prise en charge des cancers de la prostate d'emblée métastatiques est basée sur le traitement systémique par suppression androgénique associé ou non à une chimiothérapie ou à une hormonothérapie de nouvelle génération. Le traitement local de la prostate a été initialement utilisé uniquement pour pallier aux symptômes locaux. Cependant, la radiothérapie locale de la prostate a fait l'objet d'études rétrospectives puis prospectives chez des patients atteints de canvcer présentant des facteurs de pronostic favorable, en particulier en situation oligométastatique. Les résultats de ces études montrent que la radiothérapie prostatique permet de prolonger la survie des patients atteints d'une faible charge métastatique. Cet article propose d'exposer les bases biologiques, les principales études publiées et à venir, cherchant à intégrer cette stratégie dans l'optimisation de la prise en charge thérapeutique.

Abstract
The management of early metastatic prostate cancer is based on systemic treatment by androgen deprivation therapy with or without chemotherapy or next-generation anti-androgen therapies. Local treatment of the prostate was initially used only to alleviate local symptoms. However, local radiotherapy of the prostate has been the subject of retrospective and prospective studies in patients with better prognostic factors, particularly in oligometastatic status. The results of these studies support that prostate radiotherapy can prolong the survival of patients with a low metastatic burden. This article states the biological bases, the main published and future published studies aimed to embed this strategy to optimize therapeutic management.

1. Introduction

Le cancer de la prostate représente la troisième cause de décès et le plus fréquent des cancers chez l'homme en France [1]. L'incidence des patients d'emblée métastatiques au moment du diagnostic est d'environ 4,4 à 9,9 pour 100 000 aux Etats-Unis avec un taux de mortalité globale à 5 ans de 78,5% [2].

Pendant longtemps, les patients atteints de cancer au stade métastatique *de novo* ont été considérés de manière univoque atteints d'une maladie de mauvais pronostic défavorable et seuls des traitements systémiques ont été envisagés [3]. Le cancer oligo-métastatique (défini par un nombre de sites métastatiques limité, généralement moins de cinq sites) représente une entité clinique et pronostique dans laquelle la place du traitement local (de la lésion primitive et/ou des métastases) permettrait d'allonger la survie globale ou de différer l'évolution de la maladie [3]. Le bénéfice d'une irradiation prostatique associée à une suppression androgénique chez les patients atteints d'un cancer localement évolué a été démontré par trois études prospectives [4–6]. Ces essais ont permis de montrer l'intérêt d'un traitement local associé au traitement systémique pour augmenter la probabilité de survie

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

globale et celle sans progression [7]. Ces résultats favorables ont été obtenus à un stade évalué par un bilan standard (scintigraphie, scanographie) chez des patients pour lesquels le risque métastatique infraclinique pouvait être évoqué. L'irradiation prostatique pourrait limiter les capacités de la tumeur primitive à potentialiser le processus métastatique. Cet article expose les arguments biologiques qui sous-tendent le concept d'un traitement local et des études qui ont positionné la radiothérapie dans cette indication de patients métastatiques *de novo*.

2. Rationnel de la radiothérapie de la tumeur primitive

2.1 Rationnel biologique

Kadmon et al. ont montré que chez les rats porteurs de métastases pulmonaires induites par une injection d'une lignée de cellules tumorales de prostate, la combinaison d'une résection prostatique associée à une chimiothérapie allonge la survie comparativement à la chimiothérapie seule [8]. Les cellules tumorales au sein de la prostate seraient à l'origine de facteurs stimulant la croissance des métastases. Les cellules tumorales du site primitif acquièrent au cours du temps des mutations qui leur confèrent un phénotype avec un potentiel de propagation [9]. L'hypothèse de Paget du "*seed and soil*" explique que les métastases seraient issues de cellules tumorales (semence "*seed*") qui auraient une affinité pour l'environnement de certains organes (le sol "soil") [10]. La tumeur primitive participerait à la formation d'un microenvironnement qui orienterait le profil de propagation métastatique [11]. Le relargage systémique de cytokines par les cellules de la tumeur primaire contribuerait au recrutement de cellules dérivées de la moelle osseuse favorisant la formation de niches prémétastatiques [12,13] **(Fig 1)**. Le site primitif peut être à l'origine de cellules tumorales circulantes (*seeding*) qui peuvent elles-mêmes recoloniser la tumeur primitive (self-seeding) [14,15]. Il y aurait donc une coopération entre la tumeur primitive et les métastases qui permettrait à ces dernières de poursuivre leur croissance. Le traitement local du primitif en réprimant la formation des cytokines et de cellules tumorales circulantes interromprait le processus d'auto-encensement et la formation de niches. Il permettrait également d'éliminer des cellules progénitrices à l'origine d'une résistance aux traitements systémiques [16]. L'activation lymphocytaire via les DAMPS (*damage-associated molecular pattern*), ensemble de molécules pro-inflammatoires issues de la mort cellulaire radio-induite, pourrait induire une réponse immunitaire antitumorale [17,18]. Ces hypothèses restent encore à démontrer pour un cancer de prostate métastatique. Une meilleure compréhension de ces mécanismes permettra à l'avenir d'adapter le choix thérapeutique selon le profil biologique tout en réduisant le risque de toxicité.

2.2 Facteurs pronostiques

Auparavant, les cancers de prostate métastatiques hormono-sensibles étaient traités uniquement par une suppression androgénique puis, plus récemment, en association soit à une chimiothérapie par docetaxel [19], soit à une hormonothérapie par acétate d'abiraterone [20,21]. Cependant, certains facteurs (localisation et nombre de métastases) seraient associés à un pronostic plus favorable chez les patients atteints de cancer de prostate métastatique hormono-sensible. La localisation des métastases aurait un impact sur la survie globale. Gandaglia et al. ont montré sur 3800 patients que les métastases viscérales avaient un pronostici plus défavorable que les métastases osseuses ou ganglionnaires [22]. Halabi et al. (n=8820) ont montré que les sujets atteints de métastases hépatiques avaient une moins bonne probabilité de survie globale (13,5 mois) par comparaison à ceux ayant des métastases pulmonaires (19,4 mois) ou aucune métastase viscérale (21,3 mois) [23]. Le nombre de métastases osseuses aurait également un rôle pronostique. Singh et al. ont analysé rétrospectivement une cohorte de 368 patients traités localement par une irradiation de dose moyenne de 65 Gy sur période de dix ans. Dans cette étude, 20 % des patients ont vu se développer des métastases. Ceux atteints de cinq métastases osseuses ou moins avaient une probabilité de survie significativement supérieure à ceux qui en avaient plus de cinq (respectivement 73% et 36% à 5 et 10 ans contre45% et 18%, $p = 0{,}02$) [24]. Une étude rétrospective japonaise récente a étudié les facteurs pronostiques des cancers de prostate métastatiquex hormono-sensibles tous traités par suppression androgénique. La cohorte comprenait 605 patients avec un suivi médian de 2,95 ans, la survie globale médiane était de 5,37 ans. Cinq facteurs de risque en analyse multifactorielle ont été associés indépendemment à une moindre survie globale ou une survie sans résistance à la castration : score de Gleason ≥ 9, atteinte ganglionnaire métastatique, concentration de LDH (lactate déhydrogénases > 220 UI (unités inteernationales) et un score d'extension de la maladie ≥ 2. L'ensemble des critères de l'étude CHAARTED (*ChemoHormonal*

Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) pour définir une charge tumorale élevée a été retrouvé comme facteur indépendant associé à une survie sans résistance à la castration et une survie globale plus courte (respectivement HR [*Hazard Ratio*] 1,68 IC 95% [intervalle de confiance à 95 %] :1,21-2,33 ; p=0,002 ; HR :1,74 IC 95% : 1,18-2,57 ; p=0,005)[25].

L'essai randomisé de phase III CHAARTED a montré un avantage en survie globale à combiner le Docetaxel et une suppression androgénique dans les cancers de prostate métastatiques hormono-sensibles. Une forte charge tumorale était définie comme étant plus de quatre métastases osseuses dont au moins une en dehors des vertèbres ou du pelvis ou la présence de métastases viscérales, ou les deux. Ce sous-groupe de patients a bénéficié le plus de cette combinaison, tandis que les résultats n'ont pas été significatifs pour le sous-groupe à faible charge tumorale. Les patients qui ont reçu un traitement local préalable étaient atteints d'un cancer de pronostic plus favorable et le bénéfice du docetaxel n'a pas été retrouvé dans ce sous-groupe [19].

2.3 Intérêt dans la prévention des symptômes locaux

Les patients atteints d'un cancer de prostate métastatique de novo pourraient avoir négligé leurs symptômes urinaires alors qu'ils étaient atteints d'un cancer localement évolué avant le diagnostic. Plus rarement, ils ont pu se présenter avec une concentration de PSA (*prostate specific antigen*) négativeatteints de cancer [26]. Ces hypothèses pourraient expliquer la fréquence des symptômes locaux chez les patients diagnostiqué initialement au stade métastatique. La cohorte rétrospective de Patrikidou et al. a inclus 263 patients atteints d'un cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire (55,7%) ou métastatique de novo (44,3%). 64% ont souffert de symptômes locorégionaux au moment du diagnostic. Ce facteur était associé à une survie globale plus courte par comparaison aux patients asymptomatiques (47 contte 86 mois, *p*= 0,0007) [27].

Le grand essai randomisé publié par Warde et al. s'est intéressé à l'association d'une suppression androgénique et d'une irradiation d'une tumeur prostatique localement évoluée [4]. L'ajout d'un de la radiothérapie locale n'a pas augmenté la toxicité urinaire par comparaison au traitement systémique seul. La radiothérapie prostatique pourrait donc se révéler efficace pour palier aux symptômes locaux pour les tumeurs localement évoluées (à très haut risque). Chez des patients atteints de tumeur localement évoluée ou métastatique, la méta-analyse de Cameron et al. a analysé neuf études rétrospectives ayant trait à l'irradiation pelvienne à visée palliative. Le taux de réponse sur les symptômes a été de 75 % (73 % pour l'hématurie, 80 % pour la douleur, 63 % pour l'obstruction vésicale, 78 % pour les symptômes rectaux, 62 % pour l'obstruction urétérale). Cette publication ne permet pas de conclusion utile sur la dose totale, le schéma de fractionnement, l'effet dose-réponse ou la durée de réponse. Le report de la toxicité n'était pas systématique et une seule étude utilisait une échelle validée [28].

Won et al. ont également suggéré l'intérêt d'une irradiation de la lésion primitive pour réduire l'incidence des complications locales chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la catrastion métastatique. Dans leur cohorte (n=263), 17 % ont été traités par prostatectomie plus ou moins irradiation adjuvante, 17 % ont reçu une radiothérapie externe seule, 66 % n'ont reçu aucun traitement local avant la progression. Le risque relatif de complications chez les patients n'ayant pas reçu de traitement local cpr comparaison à ceux patients en ayant reçu était de 1,68 (95 % CI : 1,21-2,33). Le taux d'obstructions vésicales était plus important chez les patients sans traitement local. Il a été retrouvé non significativement un taux de complications moins élevé chez les patients irradiés par coparaisosonn à ceux non traités localement (46,7 % vs 54,3 % p=0,4). Les patients ayant subi une prostatectomie radicale avaient un taux de complications urinaires significativement moins élevé par compataisonà ceux ayant été irradiés (20 % vs 46,7 % p=0,007) avec moins d'obstructions vésicales (4,4 % vs 35,6 %) et aucune différence d'incidence d'obstructions urétrales (13,3 % vs 17,8 %) [29]. Cette étude suggère un bénéfice palliatif d'un traitement local (prostatectomie radicale ou radiothérapie). D'autres études s'intéressant au traitement local par chirurgie ont montré une réduction significative du nombre de symptômes dans le groupe localement traité [30–32].

3. Les études rétrospectives

Plusieurs séries suggérant l'apport du traitement de la tumeur primitive ont été publiées pour discuter l'intérêt en termes de survie globale d'un traitement local au stade métastatique : quatre à partir de la

SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results database*) et trois à partir d e la NCDB (*National Cancer Data Base*) **(Tableau 1).**[33–39]

Culp et al. ont étudié 8185 patients métastatiques dans la base SEER. La probabilité de survie globale à 5 ans était significativement améliorée chez les patients localement tpris en charge par curiethérapie ou prostatectomie radicale par comparaison à ceuxnon traités (67,4 % et 52,6 % contre 22,5 %). Le traitement local a été associé à une diminution du risque relatif de mortalité spécifique en analyse multifactorielle (32 % pour la curiethérapie (HR : 0,38, IC95% : 0,27-0,53, $p < 0{,}001$) et 62 % pour la chirurgie (HR : 0,62 IC 95% : 0,49-0,93, p= 0,018))[33]. Löppenberg et al. ont identifié 15501 patients aatteints de cancer métastatique à partir de la NCDB dont 1470 localement traités (77 % d'entre eux par irradiation). Comparativement aux patients non traités, la probabilité de survie globale à 3 ans était plus élevée (69 contre 54 %, $p < 0{,}001$). L'âge et l'absence de traitement local ont été retrouvés comme facteurs prédictifs de mortalité en analyse multifactorielle [34].

D'autres études ont comparé les patients traités par chirurgie, irradiation conformationnelle et par irradiation avec modulation d'intensité (RCMI). La chirurgie ou la RCMI a été associée à une diminution du risque de décès spécifique respectivement de 52 % (HR ::0,48, IC 95% : 0,27-0,85) et 62 % (HR : 0,38, IC 95% : 0,24-0,61) dans l'étude de Satkunasivam et al. [35]. Parikh et al. ont également montré un avantage de peobabilité de survie globale à deux ans de la RCMI (86 %) par comparaison à l'irradiation conformationnelle non modulée ou la chirurgie (respectivement 47,6 % et 48,9 %) [39]. Aucune différence en survie n'était constatée dans ces deux dernières séries entre Iirradiarion conformationnelle non modulée et absence de traitement local.

Ces études présentent de nombreuses limitations : le caractère rétrospectif, le faible effectif analysé, et des critères de sélection hétérogènes. Certaines caractéristiques des patients étaient manquantes (état général, concentration de PSA initial et début de la suppression androgénique, et les traitements précédemment reçus). Le nombre de métastases n'était pas mentionné dans ces études de population. Enfin, les scores de propension utilisés dans ces études ne permettent pas de s'affranchir des biais liés à des variables confondantes non prises en compte [40].

Enfin, l'étude clinique cas-témoin rétrospective de Cho et al. a inclus 140 patients atteints decancer de la prostate métastatiques hormono-sensibles et a montré une amélioration des probabilités de survie globale et de survfie sans rechute biochimique à 3 ans (respectivement 69 % contre 43 %, p=0,004, et 52 % contre16 %, p=0,002) chez les patients localement irradiés (30-72,6 Gy en 10-33 fractions). Le faible nombre de métastases (1 contre 2-4 contre ≥ 5) a été révélé comme un facteur pronostique uniquement en analyse unifactorielle (p=0,007). Aucune toxicité de grade ≥ 3 urinaire ou gastro-intestinales n'était constatée [41].

4. Les études prospectives

4.1 L'essai HORRAD

Le premier essai prospectif de phase III randomisé est l'essai HORRAD. Cette étude a inclu 432 patients atteints d'un cancer de prostate avec métastases osseuses, randomisés entre suppression androgénique seule et suppression androgénique associée à une irradiation de la lésion primitive à la dose de 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy ou 57,76 Gy en 19 fractions de 3,04 Gy. Le volume cibleanatomoclinique (CTV) incluait la prostate et la base des vésicules séminales. La concentration médiane de PSAétait de 145 ng/ml. Le suivi médian était de 47 mois. 67% des patients étaient atteints de plus de cinq métastases osseuses au moment de la randomisation. La survie sans progression biologique a été allongée chez les patients irradiés (15 contre 12 mois ,HR : 0,78 ; IC95% : 0,63-0,97, p=0,02). Mais le résultat n'a pas été confirmé après ajustement (HR : 0,86, IC95% : 0,69-1,08; p=0,2). Aucune différence de survie globale n'a pu être mise en évidence (45 contre 43 mois, HR : 0.90; IC95% : 0,70-1,14). Cependant, les patients atteints de moins de cinq métastases sur la scanographie avaient une tendance à une meilleure probabilité de survie globale (HR : 0,68; IC95% : 0,42-1,10, p=0,063). Ce sous-groupe avait un effectif faible (n=160, soit 37% de la cohorte). Ce résultat pourrait donc être expliqué par un manque de puissance statistique. Un nombre de patients atteints de cancer oligométastatiques plus élevé dans cette étude pourrait améliorer la signification [42].

4.2 L'essai STAMPEDE

L'étude STAMPEDE est un essai randomisé contrôlé de phase III dont l'objectif était de montrer l'intérêt d'une irradiation de la prostate en complément d'une suppression androgénique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible. Elle a inclus 2061 patients selon un ratio 1:1 entre un bras associant une radiothérapie de la prostate et une suppression androgénique et un bras avec une suppression androgénique seule. L'irradiation pouvait être délivrée à une dose de 55 Gy en 20 fractions de 2,75 Gy ou 36 Gy en fractions de 6 Gy hebdomadaire. Ces deux schémas étaient répartis équitablement lors de la randomisation. Le volume cible prévisionnel devait inclure la prostate en totalité +avec ou sansles vésicules séminales. Le critère de jugement principal était la survie globale, et la survie sans échec (temps sans rechute biochimique, progression ou décès). Les critères secondaires étaient la symptomatologie locale, la survie sans progression et la survie sans progression des métastases. La rechute biochimique était définie par une augmentation d'au moins 50% de la concentration de PSA. Les patients étaient répartis en sous-groupe selon la charge métastatique initiale selon les données d'imagerie (scanner, IRM, scintigraphie). Une charge métastatique élevée était définie selon les critères CHAARTED. Les patients ne remplissant pas ces critères étaient classés à faible charge. La toxicité était évaluée par l'échelle du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). La plupart des patients avaient un état général selon l »OMS de 0 (71% dans chaque bras), ne souffraint d'aucune douleur en rapport avec la maladie (81 et 83%), la concentration médiane de PSA avant suppression androgénique était de 98 ng/ml et 97 ng/ml dans chaque bras. L'âge médian était de 68 ans (63-73). Finalement, il y avait respectivement 40% et 54% des patients à faible et forte charge métastatique. Elle était inconnue pour 6% d'entre eux. L'analyse des résultats n'a montré aucune amélioration significative de la probabilité de survie globale sur la cohorte entière (HR : 0,92 ; IC95% : 0,8-1,06 ; p=0,27) avec un suivi médian de 37 mois (24-48). La survie sans échec a été significativement allongée dans le bras radiothérapie (HR : 0,76 IC95% ; 0,68-0,84 ; p<0,0001). Les patients atteints d'un faible nombre de métastases (n=819) ont eu une survie globale ainsi qu'une survie sans échec significativement plus longue (HR : IC95% : 0,68; 0,52-0,90 ; p=0,007). La probabilité de survie globale à 3 ans était de 81% contre 73% (HR : 0,68 ; IC95% : 0,52-0,90) en faveur du bras radiothérapie. Il n'y a eu aucune différence en termes de survie globale dans le sous-groupe à charge métastatique élevée (HR : ,07; IC95% : 0,90-1,28; p=0,42). La radiothérapie a été associée à une toxicité urinaire et gastro-intestinale de grade 3-4 dans 4% des cas contre 1% avec la suppression androgénique seule. A deux ans pour les 533 patients dont les données étaient disponibles, 15% du groupe contrôle et 13% du groupe irradié ont souffert d' effets indésirables de grade 3 ou plus.
Il est important de noter que le recueil des données concernant la charge métastatique a été réalisé rétrospectivement et il n'avait pu être effectué que chez 94% des patients. La radiothérapie avait été refusée par 6% des patients. Dans l'étude, seuls 18% des patients dans chaque bras recevaient du docetaxel en combinaison à la suppression androgénique [43].

Bien que beaucoup de patients classés à faible charge métastatique selon la définition de l'étude HORRAD le soient également selon les critères CHAARTED, la définition du niveau de volume tumoral reste hétérogène entre ces deux études. Par exemple, un patient atteint que des métastases rachidiennes en grand nombre reste classé à faible charge selon CHAARTED tandis qu'il sera considéré à forte charge pour les critères HORRAD.

En conclusion de cette étude, les patients ont été classés en oligométastatique ou en charge métastatique élevée selon un bilan standard. Les techniques d'imageries plus modernes permettraient d'améliorer la précision de la sélection des patients par l'utilisation de la TEP à la Choline ou la TEP au PSMA (***Prostate***-specific *membrane antigen*)[44,45]. La question du bénéfice du traitement local selon le nombre et la localisation des métastases viscérales n'a pas été posée ni par l'étude HORRAD ni par l'étude STAMPEDE.

4.3 La méta-analyse STOP-CAP

Cette méta-analyse a regroupé les deux essais randomisés (HORRAD et STAMPEDE) (n=2126). Elle n'a par montré d'allongement de la survie globale (HR : 0,92, IC95% : 0,81-1,04, p=0,195) ou de la survie sans progression (HR : 0,94, IC95% : 0,84-1,05, p=0,238). En revanche, elle a retrouvé un bénéfice en termes de survie sans progression biochimique (HR ; 0,74, IC95% : 0,67-0,82, p<0,0001) et de la survie sans échec (HR : 0,76 IC95% : 0,69-0,84, p<0,0001), soit 10% à 3 ans sur l'ensemble de la population. L'interaction entre le nombre de métastases (moins ou pluds de cin) et la

survie globale a été confirmée (HR ; 1,47, IC95% 1 : ,11-1,94, *p*=0,007). La probabilté de survie globale a été améliorée de 7% à 3 ans de suivi chez les patients atteint de cancer oligométastatique [46].

Les fractionnements utilisés dans ces études n'ont pas été spécifiquement comparés. Les schémas hypofractionnés diffèrent des standards utilisés au stade localisé [47,48]. Compte tenu d'un ραππορτ α/β faible[49], un schéma hypofractionné pourrait être adapté chez des sujets âgés atteints decancer métastatique afin de réduire la durée du traitement. Dans l'essai STAMPEDE, le sous-groupe de patients traités en 20 fractions à une dose totale de 55 Gy a montré une survie sans échec plus longue (HR : 0,69, IC95% : 0,59-0,80, *p*<0,0001) par rapport au schéma hebdomadaire.

5. Les études à venir

Plusieurs essais sont en cours d'inclusion concernant la place de la radiothérapie de la prostate dans des cancers de prostate métastatiques hormono-sensibles seule ou associée à une radiothérapie des sites métastatiques en situation oligométastatique **(Tableau 2)**.

L'essai français PEACE 1 était une étude de phase III multicentrique randomisant en quatre bras la combinaison d'une suppression androgénique avec une chimiothérapie par docetaxel avec ou sans irradiation prostatique (de 74 Gy en 37 fractions)a vec ou sans acetate d'abiraterone et prednisone [50]. L'étude est close aux inclusions et en cours d'analyse sur les plus de 1000 patients inclus. L'étude de phase III NCT03678025 menée par la *Southwest Oncology Group* (SWOG) a pour objectif d'étudier l'intérêt d'associer une chirurgie ou une irradiation de la prostate au traitement systémique [51], et fait suite à la l'étude de phase II BEST du *MD Anderson Cancer Center* (NCT01751438) [52]. L'essai canadien randomisé de phase II PLATON qui est en cours de recrutement cherche à comparer le traitement standard avec ou sans le traitement ablatif (radiothérapie ou chirurgie) de l'ensemble des localisations de la maladie [53]. Une étude de phase II croate (NCT02913859) a pour objectif de déterminer l'impact de la radiothérapie en association à la suppression androgénique sur la survie sans progression [54]. IP2-ATLANTA est une phase II en trois bras qui compare une chirurgie mini-invasive (cryothérapie ou tritement par ultrasons focalisés de haute intensité) au traitement standard ainsi qu'à un traitement radical par rorradiaion (60 Gy en 20 fractions ou 74 Gy) ou une prostatectomie radicale [55]. Le *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) évaluera le taux de survie sans rechute à 2 ans d'une irradiation stéréotaxique de la prostate associée à une combinaison atezolizumab, acétate d'abiraterone, prednisone et leuproréline chez des patients atteints de cancer métastatique de-novo (phase II NCT04262154). La dose prévue est de 36,25-37,5 Gy en cinq fractions dans la prostate et les vésicules séminales sans irradiation des sites métastatiques [56].

6. Conclusion

La radiothérapie locale de la prostate des cancers métastatiques *de novo* présenterait un avantage en termes de survie globale et de survie sans progression au moins chez les patients atteints de cancer oligométastatique. Actuellement, le cancer métastatique ayant obtenu le meilleur niveau de preuve en faveur d'une irradiation de la tumeur primitive pour allonger la survie globale reste le cancer de la prostate [3,57]. En effet, deux essais prospectifs ont confirmé ce bénéfice, renforcé par la méta-analyse STOP-CAP, uniquement chez des patients atteints d'un cancer à une faible charge métastatique. Cette nouvelle indication sera renforcée par les essais en cours. Compte tenu de l'évolution des techniques d'imagerie et des progrès des thérapies systémiques, les essais futurs permettront de clarifier les modalités d'irradiation, d'améliorer la sélection des patients et de préciser la place de cette stratégie en contexte oligométastatique, notamment concernant le bénéfice de la radiothérapie des métastases, actuellement non démontré.

Déclaration des liens d'intérêts
A.L., A.C., P.B., R.S. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts ; I.L. : activité de consultant, orateur, expert, pour les laboratoires Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen, Sanofi ; E.D. : activité de consultant, orateur, expert Roche, BMS, Boehringer, Astrazeneca, Lilly Amgen and Merck-Serono.

Références

[1] Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides n.d.:372.
[2] Helgstrand JT, Røder MA, Klemann N, Toft BG, Lichtensztajn DY, Brooks JD, et al. Trends in incidence and 5-year mortality in men with newly diagnosed, metastatic prostate cancer-A population-based analysis of 2 national cohorts. Cancer 2018;124:2931–8.
[3] Latorzeff I, Bourgier C, Pinel B, Hennequin C, Jimenez G, Chapet O, et al. Traitement de la maladie primitive (cancers du sein, du poumon non à petites cellules et de la prostate), par irradiation, au stade d'emblée métastatique. Cancer/Radiothérapie 2019;23:486–95.
[4] Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 2011;378:2104–11.
[5] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J-E, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. The Lancet 2009;373:301–8.
[6] Sargos P, Mottet N, Bellera C, Richaud P. Long□term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. BJU International 2020.
[7] Latorzeff I, Sargos P, Créhange G, Belkacémi Y, Azria D, Hasbini A, et al. [Indications and outlooks of radiohormonal therapy of high-risk prostate cancers]. Cancer Radiother 2020;24:143–52.
[8] Kadmon D, Heston WDW, Fair WR. Treatment of a Metastatic Prostate Derived Tumor with Surgery and Chemotherapy. The Journal of Urology 1982;127:1238–42.
[9] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646–74.
[10] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer Metastasis Rev 1989;8:98–101.
[11] Ganguly SS, Li X, Miranti CK. The host microenvironment influences prostate cancer invasion, systemic spread, bone colonization, and osteoblastic metastasis. Front Oncol 2014;4:364.
[12] Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. Nat Rev Cancer 2009;9:285–93.
[13] Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. Nature 2005;438:820–7.
[14] Kim M-Y, Oskarsson T, Acharyya S, Nguyen DX, Zhang XH-F, Norton L, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. Cell 2009;139:1315–26.
[15] Comen E, Norton L, Massagué J. Clinical implications of cancer self-seeding. Nature Reviews Clinical Oncology 2011;8:369–77.
[16] Sharifi N, Kawasaki BT, Hurt EM, Farrar WL. Stem cells in prostate cancer: resolving the castrate-resistant conundrum and implications for hormonal therapy. Cancer Biol Ther 2006;5:901–6.
[17] Bockel S, Antoni D, Deutsch É, Mornex F. Immunothérapie et radiothérapie. Cancer/Radiothérapie 2017;21:244–55.
[18] Levy A, Chargari C, Marabelle A, Perfettini J-L, Magné N, Deutsch E. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? European Journal of Cancer 2016;62:36–45.
[19] Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2015;373:737–46.
[20] James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. New England Journal of Medicine 2017;377:338–51.
[21] Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer.
[22] Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol 2015;68:325–34.
[23] Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol 2016;34:1652–9.
[24] Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et al. Is there a favorable

subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:3–10.
[25] Narita S, Hatakeyama S, Takahashi M, Sakurai T, Kawamura S, Hoshi S, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer initially treated with androgen deprivation therapy: a retrospective multicenter study in Japan. Int J Clin Oncol 2020.
[26] Birtle AJ, Freeman A, Masters JRW, Payne HA, Harland SJ, BAUS Section of Oncology Cancer Registry. Clinical features of patients who present with metastatic prostate carcinoma and serum prostate-specific antigen (PSA) levels < 10 ng/mL: the "PSA negative" patients. Cancer 2003;98:2362–7.
[27] Patrikidou A, Brureau L, Casenave J, Albiges L, Di Palma M, Patard J-J, et al. Locoregional symptoms in patients with de novo metastatic prostate cancer: Morbidity, management, and disease outcome. Urol Oncol 2015;33:202.e9-17.
[28] Cameron MG, Kersten C, Guren MG, Fosså SD, Vistad I. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer - a systematic review. Radiother Oncol 2014;110:55–60.
[29] Won ACM, Gurney H, Marx G, De Souza P, Patel MI. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. BJU Int 2013;112:E250-255.
[30] Poelaert F, Verbaeys C, Rappe B, Kimpe B, Billiet I, Plancke H, et al. Cytoreductive Prostatectomy for Metastatic Prostate Cancer: First Lessons Learned From the Multicentric Prospective Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer (LoMP) Trial. Urology 2017;106:146–52.
[31] Steuber T, Berg KD, Røder MA, Brasso K, Iversen P, Huland H, et al. Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low-volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study. Eur Urol Focus 2017;3:646–9.
[32] Polotti CF, Sterling JA, Kim IY. Cytoreductive prostatectomy in metastatic prostate cancer: current knowledge and future directions. Am J Clin Exp Urol 2019;7:80–4.
[33] Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. Eur Urol 2014;65:1058–66.
[34] Löppenberg B, Dalela D, Karabon P, Sood A, Sammon JD, Meyer CP, et al. The Impact of Local Treatment on Overall Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer on Diagnosis: A National Cancer Data Base Analysis. Eur Urol 2017;72:14–9.
[35] Satkunasivam R, Kim AE, Desai M, Nguyen MM, Quinn DI, Ballas L, et al. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis. J Urol 2015;194:378–85.
[36] Fossati N, Trinh Q-D, Sammon J, Sood A, Larcher A, Sun M, et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. Eur Urol 2015;67:3–6.
[37] Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, Crawford ED, Koshy M, Sher DJ, et al. Improved Survival With Prostate Radiation in Addition to Androgen Deprivation Therapy for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. J Clin Oncol 2016;34:2835–42.
[38] Leyh-Bannurah S-R, Gazdovich S, Budäus L, Zaffuto E, Briganti A, Abdollah F, et al. Local Therapy Improves Survival in Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol 2017;72:118–24.
[39] Parikh RR, Byun J, Goyal S, Kim IY. Local Therapy Improves Overall Survival in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. Prostate 2017;77:559–72.
[40] Blanchard P, Bossi A, Fizazi K. Radiation therapy to the primary in metastatic prostate cancer: palliation only or altering tumor biology? Curr Opin Urol 2017;27:580–6.
[41] Cho Y, Chang JS, Rha KH, Hong SJ, Choi YD, Ham WS, et al. Does Radiotherapy for the Primary Tumor Benefit Prostate Cancer Patients with Distant Metastasis at Initial Diagnosis? PLOS ONE 2016;11:e0147191.
[42] Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol 2019;75:410–8.
[43] Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet 2018;392:2353–66.

[44] Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:92–101.
[45] Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2016;70:926–37.
[46] Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2019;76:115–24.
[47] Catton CN, Lukka H, Gu C-S, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol 2017;35:1884–90.
[48] Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. Practical Radiation Oncology 2018;8:354–60.
[49] Cosset J-M, Chargari C, Créhange G. Quel rapport alpha/bêta pour le cancer prostatique en 2019 ? Cancer/Radiothérapie 2019;23:342–5.
[50] http://clinicaltrial.gov. NCT01957436, vérification du 22/04/2020
[51] http://clinicaltrial.gov. NCT03678025, vérification du 08/08/2019
[52] http://clinicaltrial.gov. NCT01751438, vérification du 20/05/2019
[53] http://clinicaltrial.gov. NCT03784755, vérification du 14/04/2020.
[54] http://clinicaltrial.gov. NCT02913859, vérification du 11/10/2018
[55] http://clinicaltrial.gov. NCT03763253, vérification du 23/07/2019
[56] http://clinicaltrial.gov. NCT04262154, vérification du 06/03/2020
[57] Ordoñez R, Otero A, Jerez I, Medina JA, Lupiañez-Pérez Y, Gomez-Millan J. Role of radiotherapy in the treatment of metastatic head and neck cancer. Onco Targets Ther 2019;12:677–83.

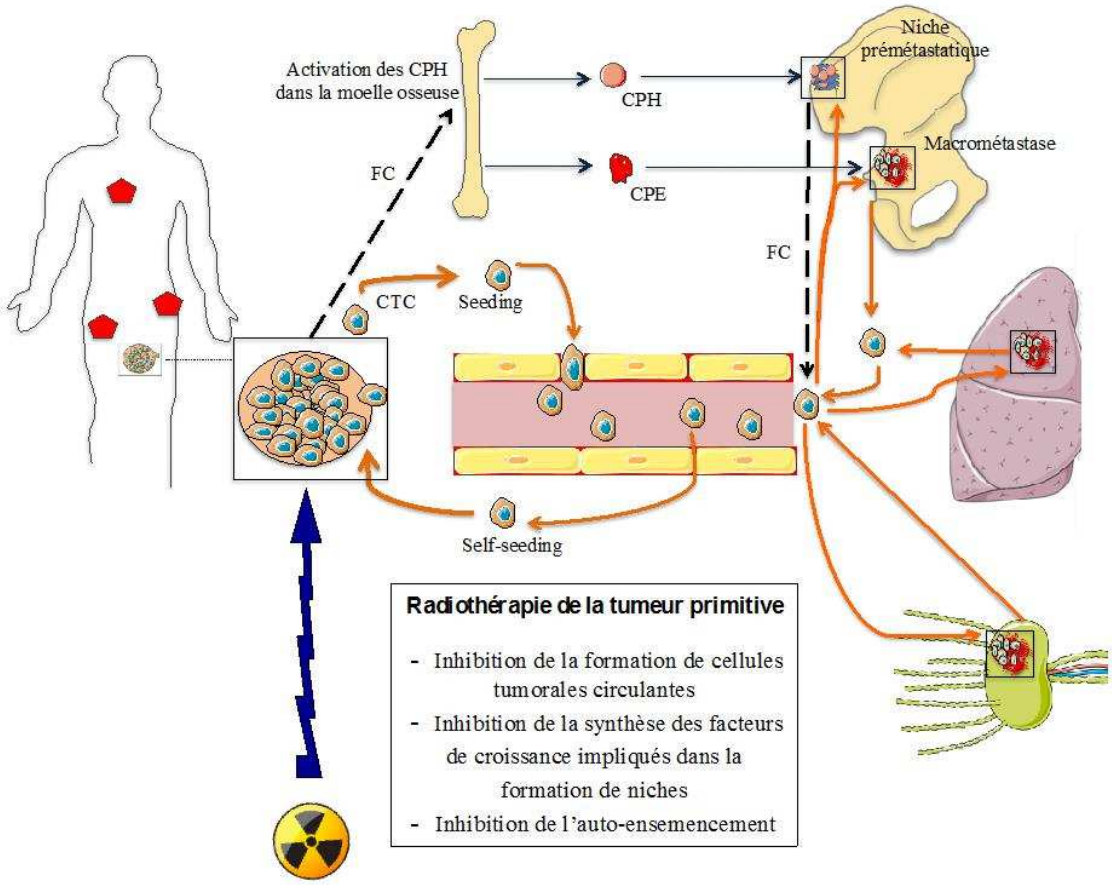

Fig 1. : Rationnel biologique de la radiothérapie de la prostate en situation oligo-métastatique
Adapté de Psaila et al. [12] et Comen et al.[15]
La tumeur primitive sécrète des facteurs de croissance (FC)(--->) activant le recrutement et la migration de cellules progénitrices de l'hématopoïèse(CPH)(⟶) ce qui participe à la formation d'une niche pré-métastatique. Le microenvironnement ainsi constitué peut synthétiser d'autres facteurs pro-inflammatoires et chimiotactiques qui attirent les cellules tumorales circulantes (CTC) (⟶) issues de la tumeur primitive générant une micrométastase. Dans un second temps, des cellules progénitrices endothéliales (CPE) issues de la moelle osseuse vont permettre la progression vers une macrométastase. Les échanges de CTC existent par la suite entre les métastases et la tumeur primitive générant un auto-ensemencement (self-seeding).

Tableau 1

Principales études rétrospectives

Etudes	Nombre total de patients	Modalités de traitement local	Résultats principaux
Culp et al. (2014) [33]	n=8185	LT (n=374) PR (n=245) CT (n=129) NLT (n=7811)	Survie globale à 5 ans 75,8% p<0,001 61,30% 48,70%
Fossati et al. (2015) [36]	n=8197	LT(n=628) LT (n=628) NLT (n=7569)	Interaction entre TL et risque de mortalité spécifique (p<0,0001)
Satkunasivam et al. (2015) [35]	n=4069	LT(n=242) PR (n=47) RCMI (n=88) IC (n=107) NLT (n=5224)	Survie globale à 3 ans 73% 72% 37% 34%
Rusthoven et al. (2016) [37]	n=6382	LT(n=538) RT (n=538) NLT, SA seule (n=5353)	Survie globale à 5 ans 49% p<0,001 33%
Löppenberg et al. (2016) [34]	n=15501	LT(n=1470) RT (n=1131 PR (n=294 CT (n=45) NLT (n=14031)	Survie globale à 3 ans 60% 78% 80% 48%
Leyh-Bannurah et al. (2017) [38]	n=13692	LT=474 PR (n=313) RT (n=161)	Diminution du risque de mortalité chez les patients LT (HR 0,4 IC95% 0,32-0,5)
Parikh et al. (2017) [39]	n=6051	LT=827 PR (n=622) RCMI (n=52) IC (n=153) NLT (n=5224)	Survie globale à 2 ans 72,5% p<0,0001 80,60% 47,60% 48,90%
Cho et al. (2016) [41]	n=140	LT=38 RT (n=38) Pas de RT (n=102)	Survie globale à 3 ans 69% p=0,004 43%

LT: localement traité, NLT: non localement traité, PR : prostatectomie radicale, RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, IC : radiothérapie conformationnelle, CT : curiethérapie

Tableau 2

Etudes prospectives étudiant la place du traitement local et des métastases des CPMHS.

Phases II	Pays investigateur	Nombre de patients inclus	Intervention	Critère de jugement principal	Estimation de la fin de l'étude
MD Anderson (NCT01751438) [52]	Etats Unis	180	Bras 1 : TS Bras 2 : TS + PR ou RT	Survie sans progression	En cours d'analyse
PLATON (NCT03784755) [53]	Canada	410	Bras 1 : TS+Traitement ablatif de la prostate si faible charge métastatique Bras 2 : TS+Traitement ablatif de tous les sites de la maladie	Survie sans progression	Juillet 2025
UHSeste (NCT02913859) [54]	Croatie	60	Bras experimental : Hormonothérapie Agoniste de la LHRH +/- Antiandrogène Radiothérapie pelvi-prostatique Bras comparateur : Hormonothérapie seule	Survie sans progression	Décembre 2020
IP2 ATLANTA (NCT03763253) [55]	Royaume-Unis	918	Bras 1 : TS Bras 2 : TS+TAMI Bras 3 : TS+PR ou RT +traitement des métastases	Taux de réponse pathologique complète Effets indésirables Survie sans progression	Mars 2024
MSKCC (NCT04262154) [56]	Etats Unis	44	Association Atezolizumab RTS + TS (AA, Prednisone, Leuprolide)	Survie sans échec à 2 ans	Septembre 2022
Phases III					
PEACE-1 (NCT01957436) [50]	France	1173	Bras A : SA+Docetaxel Bras B : AA+SA+Docetaxel Bras C : RT+SA+Docetaxel Bras D : AA+RT+SA+Docetexel	Survie globale Survie sans progression	En cours d'analyse
SWOG (NCT03678025) [51]	Etats Unis	1273	Bras I : Traitement systémique (TS) Bras II : TS+ (PR ou RT)	Survie globale	Octobre 2031

TS : traitement systémique, SA : suppression androgénique, AA : antiandrogène de nouvelle génération, PR : prostatectomie radicale, TAMI: thérapie ablative mini-invasive, RTS : radiothérapie stéréotaxique