

Thérapie focale du cancer de la prostate : qui, quand, où et comment ?

Focal therapy for prostate cancer: who, when, where and how?

Jean-Jacques Stelmes¹
Sébastien Crouzet²

¹ Hôpital universitaire de Zurich
Service de radiothérapie
Rämistrasse 100
8091 Zurich
Suisse
<jean-jacques.stelmes@usz.ch>

² Hôpital Édouard Herriot
Service d'urologie
5, place d'Arsonval
69437 Lyon cedex 03
France
<sebastien.crouzet@chu-lyon.fr>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉSUMÉ

La thérapie focale du cancer de la prostate est une stratégie de préservation d'organe qui s'est développée au cours des dernières années et qui connaît une popularité de plus en plus importante au sein de la communauté. Des arguments convaincants existent et des résultats prometteurs ont été obtenus en termes d'efficacité et de tolérance, et cela non seulement pour les cancers de la prostate à bas risque mais aussi pour ceux à risque intermédiaire.

● **Mots clés** : thérapie focale ; préservation d'organe ; cancer de la prostate ; bas risque et risque intermédiaire.

ABSTRACT

Focal therapy for prostate cancer is an organ preservation strategy that has been developed in recent years and has gained popularity among the community. Increasing evidence is available and promising results in terms of efficacy and tolerance have been obtained, not only for low-risk but also for intermediate-risk prostate cancers.

● **Key words**: focal therapy; organ preservation; prostate cancer; low and intermediate risk.

La prostate représente de nos jours encore un des derniers organes où la glande entière est traitée lorsqu'il existe une indication pour un traitement actif. Aujourd'hui, le standard thérapeutique dans les stades à bas risque et à risque intermédiaire est un traitement définitif de l'organe entier, soit par prostatectomie radicale ou radiothérapie, tous les deux pourtant associés à une morbidité non négligeable. Par ailleurs, la surveillance active (SA) représente désormais une option sûre et validée dans les tumeurs à bas risque. L'étude ProtecT a randomisé une cohorte de 1 643 patients en trois bras : SA, prostatectomie radicale et radiothérapie. Sur un suivi de dix ans, aucune différence en termes de mortalité

spécifique n'a été détectée [1]. Ainsi, certains programmes de SA ont élargi l'indication de SA pour les stades intermédiaires. Le groupe de Toronto [2] a inclus, dans une cohorte de 993 patients, 221 patients à risque intermédiaire (score de Gleason 7 ou taux de PSA [antigène prostatique spécifique] > 10 ng/ml). Avec un suivi médian de 9,5 ans, 30 patients (3,1 %) ont progressé vers une maladie métastatique et 15 sont décédés du cancer de la prostate. Au total, 72 % sont restés sans traitement à cinq ans [2]. Pour les cancers de la prostate à bas risque et même pour certains à risque intermédiaire, le traitement de l'organe entier peut ainsi représenter un risque de sur-traitement. D'un autre point de vue, des données existent montrant que

Tirés à part : J. Stelmes

Pour citer cet article : Stelmes JJ, Crouzet S. Thérapie focale du cancer de la prostate : qui, quand, où et comment ? *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 283-286. doi : 10.1684/ito.2019.0183

les patients à risque intermédiaire pourraient avoir une survie globale réduite lorsqu'ils restent en SA par rapport à ceux ayant reçu un traitement définitif [3]. De plus, un nombre important de patients au cours de la SA passe à un traitement actif : 36 % dans la cohorte de Sunnybrook (Toronto) [2] et 50 % dans la cohorte de l'institut John Hopkins sur une période de dix ans [4]. Dans l'étude ProtecT, 56 % ont eu un traitement définitif, dont 20 % au cours des deux premières années. Au sein d'un registre en ligne de suivi de patients à bas risque (programme *Prostate Cancer Research International Active Surveillance* [PRIAS]), 65 % des patients en SA ont un suivi arrêté en moyenne après 2,3 ans [5]. Or, comme pour d'autres entités tumorales, dans une stratégie de désescalade thérapeutique et de thérapie personnalisée, des démarches sont faites visant à ne plus traiter la prostate entière mais uniquement la ou les lésion(s) responsable(s) de l'évolution du cancer et donc du pronostic de la maladie.

Le but de la thérapie focale est de traiter uniquement la ou les lésion(s) macroscopiquement visible(s) et d'épargner le tissu glandulaire non envahi, avec pour objectifs de réduire la morbidité tout en conservant l'efficacité thérapeutique. Cette nouvelle stratégie émergente pourrait représenter une approche intermédiaire entre les traitements radicaux et la SA (figure 1). Toutefois, la sélection des patients pour lesquels un traitement focal pourrait représenter une option thérapeutique reste un sujet débattu. Cet article vise à donner une vue globale sur cette stratégie innovante qui connaît une popularité accrue au sein de la communauté scientifique et des patients.

Le concept

Différentes approches et techniques existent de nos jours. Un consensus d'experts a défini la thérapie focale comme une stratégie basée sur l'anatomie en zones, par exemple : traitement d'un quadrant, d'un lobe ou des deux lobes de manière subtotale [6]. La thérapie focale ciblée est une stratégie visant à traiter non pas une zone anatomique mais une lésion particulière (lésion index) en ajoutant une marge de sécurité ; l'objectif étant d'éradiquer tous les cancers significatifs [7]. L'approche la plus courante et étudiée est l'hémiablation de prostate. Différentes techniques existent désormais :

- les HIFU (*high-frequency focused ultrasound*) [8] ;
- le laser ;
- la thérapie photo-dynamique ;
- la cryoablation ;
- la radiofréquence et l'électroporation irréversible [9] ;
- la curiethérapie focale [10] ;
- la radiothérapie stéréotaxique externe.

Littérature récente

La majorité des études de thérapie focale portait sur des patients avec un cancer de la prostate à bas risque. Une étude randomisée de phase III a comparé la thérapie focale et la SA. La méthode de traitement consistait en une hémiablation par thérapie photodynamique. Les critères d'inclusion étaient un cancer de la prostate localisé à bas risque (score de Gleason 6, T2) avec au moins une carotte positive détectée par biopsie transrectale (longueur entre

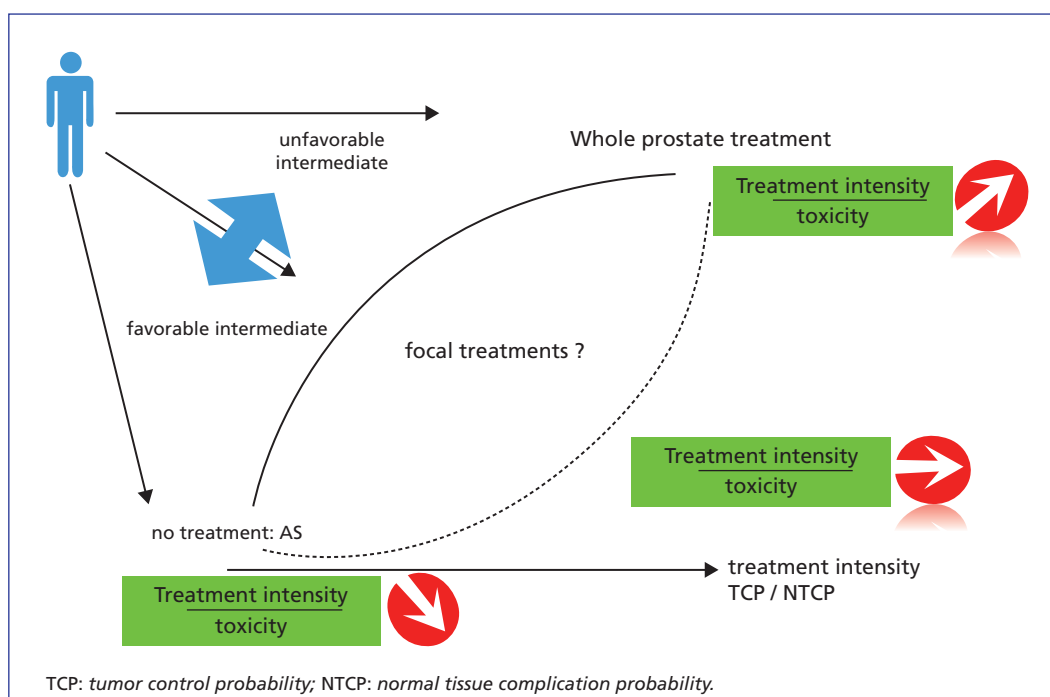


Figure 1. Indication et fenêtre thérapeutique potentielle de la thérapie focale au sein des stratégies établies.
Figure 1. Indication and potential therapeutic window of focal therapy among established treatment strategies.

3-5 mm). Un total de 413 patients ont été inclus entre 2011 et 2013. Le critère de jugement principal était un critère composite : échec au traitement (défini comme progression histologique ou décès) et absence de biopsie positive à 24 mois. Les auteurs ont pu démontrer une différence de 30 % en termes de progression de la maladie à 24 mois entre les deux bras (28 % contre 58 %, $p < 0,0001$). Les effets secondaires n'étaient pas significativement différents de ceux de la SA [11]. Une autre étude française prospective (IDEAL) portait sur un collectif de 111 patients traités également par hémiablation entre 2009 et 2015. Parmi eux, 74 % présentaient un score de Gleason ≤ 6 et 26 % un score de Gleason = 7. Le suivi médian était de 30,4 mois. Le premier critère de jugement (absence de cancer cliniquement significatif à un an) affichait une valeur de 95 % avec un taux de survie sans traitement radical de 89 % à deux ans [12].

En ce qui concerne les cancers de la prostate à risque intermédiaire, voire élevé, 150 patients avec un cancer de la prostate unilatérale cT1-T2b traités entre 2013 et 2017 par thérapie focale ont été inclus dans une étude rétrospective multicentrique. Un total de 89 % des patients étaient dans le groupe ISUP grade ≥ 2 . Cent quatorze (114) patients ont eu une imagerie multiparamétrique (MRI) de suivi à 12 mois : 64 patients (56 %) présentaient une lésion ayant un score PIRADS ≥ 3 (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) dont 31,3 % une lésion PIRADS 5. Quarante-sept (87) patients (52,4 %) ont eu une biopsie de suivi à 15 mois. Parmi ces biopsies, 37 (42,5 %) présentaient une lésion de grade ISUP (*International Society of Urologic Pathology*) supérieur à 1. Au total, le taux de récurrence de cancer cliniquement significatif était de 25 %, la récurrence étant définie comme lésion de grade ISUP ≥ 2 à la biopsie de suivi. La fonction urinaire ainsi qu'érectile était similaire dans 84 % et 86 % des cas. Chez 81 % des patients, un traitement de la glande entière a été évité [13]. Une autre série prospective nationale incluant 625 patients dont 84 % avec un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé, avec un suivi médian de 56 mois, obtenait une survie sans échec (définie par une absence de traitement de sauvetage ou de traitement systémique, ou la survenue de métastases, ou décès par cancer de la prostate) de 99 %, 92 % et 88 % à un, trois et cinq ans respectivement. Des biopsies étaient réalisées après deux augmentations du PSA au-dessus du nadir ou constatation d'une lésion suspecte sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de suivi. La fonction urinaire était bonne : 98 % des patients n'avaient pas eu besoin de protection à deux-trois ans de suivi [14].

Défis actuels

Le caractère multifocal

De nombreuses études réalisées sur des pièces de prostatectomie ont démontré que dans 60 à 90 % des cas, le cancer de la prostate est multifocal et réparti sur toute la glande [15].

L'hétérogénéité génétique

Kneppers *et al.* ont étudié la relation de clonalité entre la tumeur et les métastases ganglionnaires : dans 23,3 % des cas, aucune relation entre les métastases régionales et la lésion n'a pu être mise en évidence, ce qui souligne la génétique différente de la lésion index et des métastases [16].

Les limites de l'IRM multiparamétrique

L'IRM peut détecter un taux de cancers cliniquement significatifs plus élevé par rapport à la biopsie seule en minimisant la détection de nodules de bas risque avec une valeur prédictive négative de l'IRM supérieure à 90 % [17]. Les nodules de haut grade, bien que rares, ne sont pas détectés par l'IRM. De plus, l'IRM sous-estime souvent le volume réel de la tumeur [18, 19].

« La place de la thérapie focale est encore à définir et nécessite de plus amples essais cliniques »

Indications actuelles

La décision thérapeutique en faveur de la thérapie focale repose essentiellement sur la présence d'une tumeur « index » en IRM. Le rôle du radiologue est ainsi crucial, définissant :

- la location précise ;
- le volume ;
- le score de suspicion radiologique (PIRADS, Likert, etc.).

Cette détection par IRM doit ensuite permettre de guider les biopsies prostatiques afin de bien échantillonner ces lésions. Pour cela, des systèmes de fusion IRM/échographie sont de plus en plus utilisés, permettant une cartographie plus précise et reproductible de la prostate. La sélection des patients repose ainsi sur des examens différents, imposant une collaboration étroite entre radiologues, urologues et radiothérapeutes.

Conclusion

Une enquête a été lancée lors du congrès annuel de l'*European Association of Urology* (EAU) avec comme question : « La thérapie focale peut-elle représenter une alternative thérapeutique dans un futur proche ? ». Parmi les 484 réponses, 78 % des urologues étaient d'avis que la thérapie focale allait devenir un standard thérapeutique si des avancées étaient faites concernant :

- une meilleure sélection (n = 66) des patients ;
- la preuve de son efficacité (n = 78) ;
- les deux arguments précédents (n = 199).

Selon ce questionnaire, 33 % pensent que la thérapie focale représentera une alternative à la prostatectomie

Take home messages

- La thérapie focale du cancer de la prostate est un traitement de préservation d'organe visant à réduire les effets secondaires du traitement en conservant la même efficacité.
- Différentes techniques et approches existent, basées soit sur l'anatomie en zones soit sur la présence de lésions index.
- Des résultats encourageants ont pu être observés sur le plan de l'efficacité et de la tolérance.
- Les recommandations sont surtout valables pour les tumeurs de bas risque et avec probablement un plus grand intérêt pour les tumeurs de risque intermédiaire.
- Des études supplémentaires sont nécessaires pour affiner et approfondir les indications précises en pratique courante.

radicale, 28 % à la SA et 8 % comme thérapie de sauvetage après radiothérapie. Les obstacles de validation de la thérapie focale sont les difficultés à atteindre un niveau de preuve 1, son spectre important de techniques et de modalités de traitement, et enfin des critères de jugement hétérogènes entre les études.

En conclusion, il s'agit d'une stratégie de traitement innovante et intéressante sur le plan conceptuel avec une réduction des effets secondaires en maintenant les mêmes chances de guérison ou de contrôle de la maladie. Pourtant à l'heure actuelle, des recommandations claires sur les indications de la thérapie focale ne peuvent être établies. De ce fait, des études cliniques randomisées dans l'idéal restent nécessaires.

RÉFÉRENCES

1. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1415-24.
2. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 272-277.
3. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 132-42.
4. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein J, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (30) : 3379-85.
5. Drost FH, Rannikko A, Valdagni R, et al. Can active surveillance really reduce the harms of overdiagnosing prostate cancer? A reflection of real life clinical practice in the PRIAS study. *Transl Androl Urol* 2018 ; 7 : 98-105.
6. Postema AW, De Reijke TM, Ukimura O, et al. Standardization of definitions in focal therapy of prostate cancer: report from a Delphi consensus project. *World J Urol* 2016 ; 34 : 1373-82.
7. Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology* 2019 ; 74 : 135-45.
8. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 622-32.
9. Ting F, Tran M, Böhm M, et al. Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016 ; 19 : 46-52.
10. Cosset JM, Cathelineau X, Wakil G, et al. Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers: a pilot study. *Brachytherapy* 2013 ; 12 : 331-7.
11. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 181-91.
12. Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. *Eur Urol* 2017 ; 71 : 267-73.
13. Bass R, Fleshner N, Finelli A, et al. Oncologic and functional outcomes of partial gland ablation with high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. *J Urol* 2019 ; 201 : 113-9.
14. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2018 ; 74 : 422-9.
15. Andreou M, Cheng L. Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic and therapeutic implications. *Hum Pathol* 2010 ; 41 : 781-93.
16. Kneppers J, Krijgsman O, Melis M, et al. Frequent clonal relations between metastases and non-index prostate cancer lesions. *JCI Insight* 2019 ; 4 : 124756.
17. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015 ; 313 : 390-7.
18. Priester A, Natarajan S, Khoshnoodi P, et al. Magnetic resonance imaging underestimation of prostate cancer geometry: use of patient specific molds to correlate images with whole mount pathology. *J Urol* 2017 ; 197 : 320-6.
19. Wysock JS, Lepor H. Multi-parametric MRI imaging of the prostate: implications for focal therapy. *Transl Androl Urol* 2017 ; 6 : 453-63.