

# Ablation du cancer primaire dans les néoplasies urologiques oligométastatiques: évidence ou vœux pieux?

Drs MASSIMO VALERIO<sup>a</sup>, YANNICK CERANTOLA<sup>a</sup>, ILARIA LUCCA<sup>a</sup>, DOMINIK BERTHOLD<sup>b</sup> et Pr PATRICE JICHLINSKI<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2017; 13: 2083-6

Dans le passé, on considérait le plus souvent que la fenêtre de curabilité dans les cancers solides à un stade métastatique avait été manquée. De nouvelles évidences suggèrent à présent que la maladie à un stade oligométastatique est accessible, dans certains cas, à un traitement multimodal curatif, incluant l'ablation de la tumeur primaire. Dans cet article, nous résumons les indications, les controverses ainsi que les perspectives futures du traitement local dans les cancers oligométastatiques urologiques.

## Local treatment in oligometastatic urological malignancies: evidence of wishful thinking?

*In the past, it was generally considered that the window of curability had been missed in metastatic solid cancers. At present, novel evidence suggests that oligometastatic cancer might be amenable to a multimodal curative treatment, including ablation of the primary tumour. In this article, we summarise the indications, the controversies and future perspectives of local treatment in oligometastatic urological malignancies.*

## INTRODUCTION

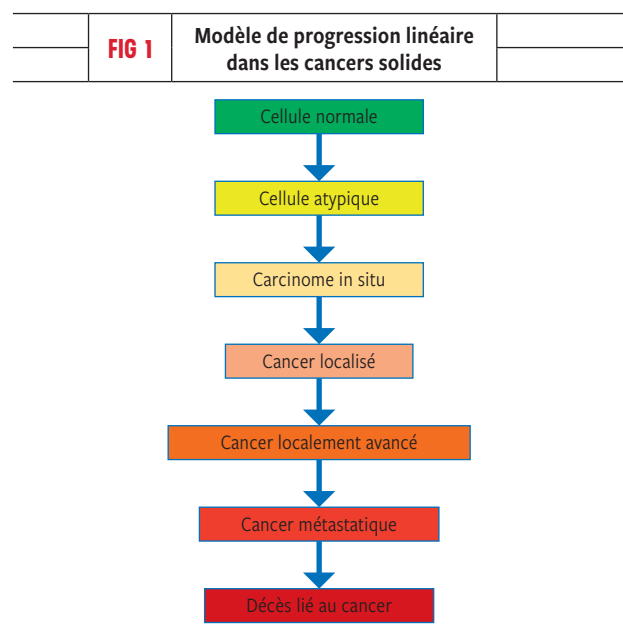
Jusqu'à peu, on considérait que lorsqu'un cancer solide avait généré des métastases locorégionales ou à distance, la maladie ne pouvait pas être éradiquée, hormis dans de rares exceptions. Selon ce principe, les patients atteints d'une maladie d'emblée métastatique étaient classiquement traités par des approches palliatives. L'éventail de ces dernières est très vaste et inclut les traitements systémiques – sous forme de chimiothérapie, hormonothérapie et/ou immunothérapie – et des traitements locaux, comme la chirurgie ou la radiothérapie externe. Le but de la prise en charge est souvent de soulager le patient, et dans le meilleur des cas de prolonger la survie. Cette politique est maintenant remise en discussion dans de nombreux cancers à la lumière de nouvelles évidences.

La théorie classique de progression linéaire des cancers solides comprend les phases successives suivantes: 1) développement dans un organe primaire; 2) dissémination dans la

circulation lymphatique et/ou vasculaire; 3) arrêt dans un organe cible et extravasation et 4) migration dans l'espace interstitiel et développement d'une vascularisation propre permettant la survie du cancer à long terme.<sup>1</sup> Cette théorie est aujourd'hui remise en question (figure 1). En effet, plusieurs faisceaux d'évidence soutiennent une réalité plus complexe du processus métastatique.

Premièrement, la présence de cellules tumorales circulantes a été démontrée dans de nombreux cancers localisés, sans que des métastases ne soient ultérieurement détectées.<sup>2</sup> Bien que ces cellules tumorales dérivent du cancer primaire, toutes n'ont ainsi pas la capacité de s'implanter dans un organe et de donner des métastases. Certaines peuvent rester quiescentes ou être contrôlées sur le long terme par le système immunitaire. Cela remet en discussion le concept même de métastases et suggère que, dans certains cas, le traitement de la maladie primaire, même en présence de cellules disséminées, peut assurer un contrôle de la maladie sur le très long terme.

Deuxièmement, il apparaît de plus en plus clair que les relations entre le cancer primaire et les métastases doivent encore être mieux élucidées. Déjà en 1889, Paget avait énoncé la théorie



<sup>a</sup>Service d'urologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Service d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne  
 massimo.valerio@chuv.ch | yannick.cerantola@chuv.ch | ilaria.lucca@chuv.ch  
 dominik.berthold@chuv.ch | patrice.jichlinski@chuv.ch

«the seed and the soil» (la graine et le terrain). Aujourd'hui, il semble en effet certain que les interactions entre la cellule cancéreuse primaire et les sites de métastases sont plus étroites que précédemment soupçonnées. Il a par exemple été démontré que le recrutement de cellules de la moelle osseuse stimulées par des facteurs endocriniens, produits par la tumeur primaire, pouvait être à l'origine du processus de métastatisation.<sup>3</sup> L'ablation de la tumeur primaire devrait par conséquent réduire le développement des métastases et déterminer un meilleur pronostic.<sup>4</sup>

Enfin, la théorie de la niche métastatique a ultérieurement remis en question les modèles initiaux de progression métastatique. Auparavant, le site des métastases était considéré comme une cible passive, qui devenait un endroit favorable au développement du cancer en raison des propriétés intrinsèques de la cellule cancéreuse primaire. Ainsi, les sites de métastatisation étaient principalement déterminés par les territoires de drainage vasculaire ou lymphatique du cancer primaire. En réalité, comme développé dans la théorie actuelle de la niche métastatique, le site des métastases interagit activement avec la tumeur primaire en lui fournissant un environnement accueillant pour son développement.<sup>5</sup>

Ces récents éclaircissements suggèrent que la stratégie thérapeutique des maladies cancéreuses métastatiques devrait tendre vers une combinaison d'éradication du cancer primaire – la graine – tout en ciblant les organes cibles des métastases – le terrain.

## CANCER OLIGOMÉTASTATIQUE

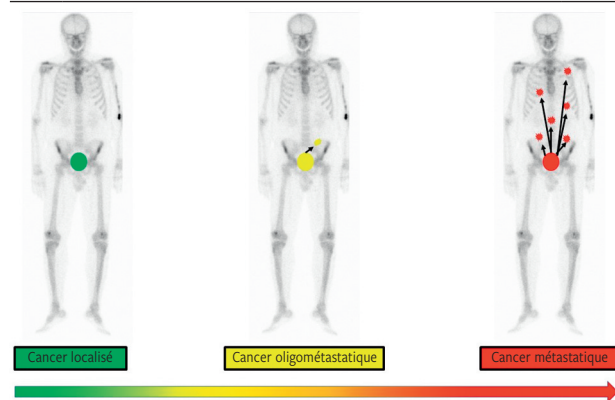
L'exérèse chirurgicale radicale du cancer primaire est déjà le standard thérapeutique de certains cancers oligométastatiques. Dans le cancer du côlon avec métastases hépatiques solitaires synchrones (découvertes au moment du diagnostic), le traitement du cancer primaire et des implants métastatiques hépatiques peut mener à une guérison complète. Citons d'autres exemples, comme les cancers de l'ovaire métastatique et le mélanome.

A la lumière du changement récent de paradigme, les spécialistes s'interrogent si la dichotomie entre cancer localisé et cancer systémique n'est pas trop restrictive. Certains proposent de stratifier ultérieurement les cancers en incluant un état intermédiaire entre les deux susnommés, appelé maladie oligométastatique (figure 2).<sup>6</sup> Cette nouvelle catégorie regrouperait les maladies cancéreuses ayant généré un nombre limité et déterminé de métastases dans des organes accessibles à un traitement adapté, offrant ainsi une chance de guérison ou au minimum de rémission sur le long terme. Selon cette littérature, le traitement inclurait l'ablation – par chirurgie, radiothérapie stéréotaxique ou par de nouvelles formes d'ablation – de la tumeur primaire, ainsi que des métastases à distance. Les seuils quant aux nombres de métastases et/ou d'organes atteints seraient encore à déterminer pour chaque néoplasie.

Dans cet article, nous résumons le rationnel et le rôle de l'ablation primaire dans les cancers urologiques oligométastatiques.

**FIG 2** Représentations graphiques d'une maladie oligométastatique de la prostate

Ce stade est considéré comme intermédiaire entre une maladie localisée et une maladie au stade métastatique. La prise en charge inclut, dans certains cas, l'ablation du cancer primaire.



## CANCER DU REIN

La néphrectomie radicale pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique fait partie de la prise en charge standard chez ceux qui sont éligibles pour ce type de chirurgie. Ce cancer est l'un des plus étudiés dans ce contexte: deux études randomisées ont de manière consistante démontré le bénéfice en termes de survie à long terme de la chirurgie.<sup>7,8</sup> Ces études ont montré une prolongation de la survie de trois à dix mois, indépendamment de la localisation des métastases. Par conséquent, la néphrectomie radicale reste le traitement initial d'un patient ayant un cancer métastatique du rein avant de commencer un traitement systémique.

Toutefois, les études n'ont pas encore établi si la néphrectomie radicale, combinée à l'ablation synchrone des métastases, permettait une prolongation de la survie, voire une guérison. Notons que si la chirurgie est recommandée dans toutes les circonstances, l'état clinique du patient ne la permet pas toujours, et le seuil pour définir une maladie oligométastatique n'est pas encore établi.

## CANCER DE LA VESSIE

Le cancer de la vessie musculo-invasif avec des métastases ganglionnaires locorégionales ou à distance est une maladie extrêmement agressive dont le pronostic est sombre. Le traitement de choix pour la maladie confinée à la vessie est la chirurgie radicale avec un curage ganglionnaire pelvien; la radiothérapie externe est rarement proposée, essentiellement chez les patients à risque pour la chirurgie.<sup>9</sup> Les patients atteints d'un cancer de la vessie métastatique à distance sont traités par chimiothérapie intraveineuse. Dans cette situation, le traitement local est proposé à but palliatif chez les patients symptomatiques seulement. En revanche, chez les patients ayant une maladie métastatique uniquement au niveau ganglionnaire pelvien – soit une maladie oligométastatique – l'approche consiste en une chimiothérapie néoadjuvante, ainsi qu'un traitement local chez ceux répondant au traitement systémique.

Les études historiques sur des cohortes ayant bénéficié d'une cystectomie radicale avec un curage pelvien étendu ont montré qu'environ 30% des patients ayant des ganglions positifs sur l'analyse histologique finale peuvent être considérés comme guéris.<sup>10</sup> Ce chiffre pourrait même augmenter en considérant qu'actuellement les chimiothérapies néoadjuvantes permettent dans certains cas une réponse complète (NoMo). On sait que le cancer de la vessie est une maladie très immunogène dans laquelle l'immunothérapie va jouer un rôle primordial à l'avenir, où le traitement local pourrait représenter une étape dans une prise en charge multimodale chez des patients sélectionnés.

## CANCER DE LA PROSTATE

Le concept de maladie oligométastatique est actuellement un sujet de grand intérêt dans le traitement du cancer de la prostate. Si dans le passé, seuls des traitements palliatifs étaient proposés aux patients ayant une maladie métastatique au niveau ganglionnaire et/ou osseux, ce paradigme est aujourd'hui modifié à la lumière de nouvelles données. Bien qu'encore soumise à discussion, la définition de maladie oligométastatique dans le cancer de la prostate s'appuie sur la présence de métastases ganglionnaires et/ou de 3 à 5 métastases osseuses.<sup>11</sup>

Plusieurs études populationnelles rétrospectives ont démontré que le traitement local par chirurgie et/ou radiothérapie externe a un impact sur la survie, avec des chances de guérison pour certains patients. Dans une étude récente, publiée par l'équipe de Berne sur un collectif de patients ayant bénéficié d'une chirurgie radicale de la prostate avec un curage pelvien étendu, presque la moitié des patients ayant une métastase ganglionnaire pelvienne unique étaient guéris après un suivi moyen de 15,6 années.<sup>12</sup>

Une étude populationnelle faite aux Etats-Unis et incluant 8185 patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate a démontré un bénéfice net du traitement local par chirurgie ou radiothérapie sur la survie à long terme.<sup>13</sup> Ces données ont été confirmées dans pratiquement toutes les études faites dans le domaine et résumées dans une revue systématique récente.<sup>14</sup>

Bien que consistantes, ces données viennent exclusivement d'études rétrospectives qui sont par nature sujettes à d'importants biais. Par conséquent, des études prospectives randomisées de haute qualité sont en cours pour confirmer ou infirmer de manière définitive le rôle de la chirurgie et/ou de la radiothérapie dans le cancer de la prostate oligométastatique. L'étude internationale, incluant des centres anglais et suisses, STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer) se focalise sur le traitement des maladies localement avancées et métastatiques. L'un des bras interventionnels de randomisation inclut la radiothérapie externe avec les traitements standards de base (hormonothérapie avec chimiothérapie par docétaxel). L'étude européenne randomisée TRoMbone (Testing radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer that has spread to the bone) inclut des patients avec des métastases osseuses et compare l'effet du traitement standard versus l'association du traitement standard et d'une prostatectomie radicale avec

curage ganglionnaire pelvien. L'étude randomisée multicentrique PEACE<sup>1</sup>, soutenue par l'EORTC et initiée à Lausanne, compare deux stratégies thérapeutiques chez des patients métastatiques d'emblée, dont l'une inclut une radiothérapie externe locale. Finalement, l'étude nord-américaine BST (Best Systemic Therapy or Best Systemic Therapy Plus Definitive Treatment) testera la même hypothèse, bien que le choix du traitement local – chirurgie versus radiothérapie externe – sera à la discrétion du centre traitant.

## CANCER DU TESTICULE

Le cancer du testicule représente une exception en oncologie chirurgicale. Dû à une sensibilité élevée à la chimiothérapie, le pronostic de la maladie est bon dans la très grande majorité des cas. Les chances de guérison sont maintenues chez des patients ayant une maladie métastatique, même multiviscérale.<sup>15</sup> Pour ce cancer en particulier, le rôle de la chirurgie locale dans la maladie oligométastatique et multimétastatique est établi. En effet, l'orchidectomie radicale est la première étape de l'itinéraire thérapeutique de tout patient, puisqu'elle permet de déterminer les différentes composantes histologiques de la maladie, le traitement adjuvant adapté et le pronostic.

## CONCLUSION

Le rôle du traitement local dans les maladies oligométastatiques est un sujet d'actualité. Les concepts traditionnels de prise en charge chirurgicale des maladies oncologiques semblent être remis en discussion à la lumière de nouvelles évidences. La chirurgie n'est plus seulement l'apanage des formes localisées de cancer et tend à prendre toute sa place dans les atteintes oligométastatiques dans une approche à but curatif. Le futur semble être multimodal et personnalisé avec une prise en charge du «seed» et du «soil» par des techniques d'ablation conjointement à la modulation de l'environnement tumoral de l'hôte.

Le rôle de la chirurgie dans les formes oligométastatiques de cancer du testicule et du rein est clairement établi. Concernant le cancer de la vessie oligométastatique, le rôle de la chirurgie est limité. Pour le cancer oligométastatique de la prostate, malgré des données montrant un bénéfice évident et consistant de la chirurgie radicale, il nous faut rappeler que l'évidence est limitée à des études rétrospectives. Les études en cours, de haute qualité, clarifieront son rôle dans les prochaines années.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le cancer oligométastatique semble être un état intermédiaire entre un cancer localisé et un cancer métastatique. Dans des cas sélectionnés, la guérison est possible
- La chirurgie radicale du cancer primaire, chez les patients éligibles pour cette chirurgie, fait partie de la prise en charge standard du cancer du rein et du cancer du testicule
- La cystectomie radicale, associée à un curage ganglionnaire pelvien, n'est pas recommandée dans les cancers de la vessie métastatiques, hormis chez les patients ayant une maladie ganglionnaire limitée et répondant à une chimiothérapie néoadjuvante
- De nombreuses études populationnelles rétrospectives suggèrent que le traitement local dans le cancer oligométastatique de la prostate a un impact positif sur le contrôle de la maladie avec des chances de guérison chez certains patients. Le traitement local ne fait toutefois pas encore partie de la prise en charge standard à ce jour, son rôle étant évalué dans plusieurs études randomisées de haute qualité en cours

1 Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *The Lancet Oncology* 2014;15:e234-42.

2 West HJ, Jin JO. *JAMA Oncology Patient Page*. Circulating Tumor Cells. *JAMA Oncology* 2015;1:394.

3 Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic

bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005;438:820-7.

4 \*\* Morgan SC, Parker CC. Local treatment of metastatic cancer—killing the seed or disturbing the soil? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:504-6.

5 Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009;9:285-93.

6 Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Solitary metastases: Illusion versus reality. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:120-30.

7 Flanigan RC, Salmon SE, Blumens-tein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.

8 Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.

9 Alfred Witjes J, Le Bret T, Comperat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017;71:462-75.

10 Tarin TV, Power NE, Ehdäie B, et al. Lymph node-positive bladder cancer

treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: Effect of the level of node positivity. *Eur Urol* 2012;61:1025-30.

11 Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: The report of the advanced prostate cancer consensus conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2017, epub ahead of print.

12 Seiler R, Studer UE, Tschan K, Bader P, Burkhard FC. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol* 2014;191:1280-5.

13 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.

14 Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR, et al. Treatment of the primary tumor in metastatic prostate cancer: Current concepts and future perspectives. *Eur Urol* 2016;69:775-87.

15 Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015;68:1054-68.

\* à lire

\*\* à lire absolument