

Thèse d'exercice

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 7 octobre 2022

Par Raphaël SERRE

Né le 5 novembre 1977 à Bourgoin Jallieu (38)

Radiothérapie de cancer de prostate guidée par la TEP, tolérance, efficacité, facteurs de récurrence

Thèse dirigée par Pierre CLAVERE

Examineurs :

M. Pierre Clavère, PU-PH, CHU Limoges

M. Aurélien Descazeaud, PU-PH, CHU Limoges

M. Jacques Monteil, PU-PH, CHU Limoges

Me. Julia Pestre, PH, CHU Limoges

Me. Tiffany Darbas, CCA, CHU Limoges



Thèse d'exercice

Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 octobre 2022

Par Raphaël Serre

Né le 5 novembre 1977 à Bourgoin Jallieu (38)

Radiothérapie de cancer de prostate guidée par la TEP, tolérance, efficacité, facteurs de récurrence

Thèse dirigée par Pierre CLAVERE

Examineurs :

M. Pierre Clavère, PU-PH, CHU Limoges

M. Aurélien Descazeaud, PU-PH, CHU Limoges

M. Jacques Monteil, PU-PH, CHU Limoges

Me. Julia Pestre, PH, CHU Limoges

Me. Tiffany Darbas, CCA, CHU Limoges



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Asseseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE

MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE

VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE

BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

Remerciements

Je remercie chaleureusement:

- M. le Pr Pierre Clavère pour m'avoir formé et encadré pendant mes années d'internat en oncologie radiothérapie et m'avoir accordé sa confiance;
- M. le Pr Jacques Monteil pour avoir accepté de juger ce travail et son accueil chaleureux lors de mon stage en médecine nucléaire à l'été 2021;
- M. le Pr Aurélien Descazeaud pour avoir bien volontiers accepté de juger ce travail;
- Me la Dr Julia Pestre pour avoir accepté de juger ce travail et son accueil bienveillant lors de mes stages en oncologie médicale (et sur une note plus fantaisiste, pour m'avoir offert deux chats adorables qui participent à la joie de notre foyer);
- Me la Dr Tiffany Darbas pour avoir accepté de juger ce travail.

Par ailleurs, je remercie les membres du service d'oncologie radiothérapie du CHU Limoges: la Dr Hélène Orliac, la Dr Nadira Saïdi, la Dr Audrey Larnaudie et la Dr Clara Naessens.

Je salue les anciens du service: la Dr Gladys Mauriange-Turpin, le Dr Alexandre Nivet et des radiothérapeutes avec qui m'ont formé à Brive: le Dr Léopold Kamsu-Kom, la Dr Christelle Breton-Callu.

J'ai une pensée amicale et reconnaissante pour le Dr Michel Lapeyre qui m'a accueilli et formé lors de mon séjour au Centre Jean Perrin à Clermont Ferrand.

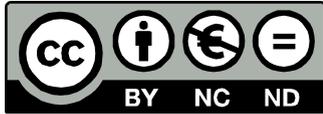
Enfin, je remercie mon épouse, mes parents et mes proches qui m'ont soutenu dans cette entreprise.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

RT : radiothérapie. TEP: Tomographie par Émission de Positons.

Table des matières

Table des illustrations	18
Table des tableaux	19
Introduction	20
I. Matériels et méthodes	26
I.1. Patients	26
I.2. TEP	26
1.2.1. Technique	26
I.2.2. Caractéristiques des lésions-cibles	27
I.3. Radiothérapie	29
I.3.1. Préparation	29
I.3.2. Doses, volumes	29
I.3.3. Limites de dose	30
I.4. Suivi des patients	30
I.5. Analyse statistique	30
II. Résultats	32
II.1. Tolérance précoce	32
II.2. Survie sans récurrence biologique	33
II.2.1. Facteurs de risque de récurrence biologique	33
II.2.2. Score combiné prédictif de récurrence biologique	35
II.2.3. Courbes de survie sans récurrence	35
II.3. Localisation des récurrences biologiques	36
II.4. Prédiction des récurrences à distance	37
III. Discussion	41
III.1. Population	41
III.2. Absence de lien entre délai de récurrence et pronostic	41
III.3. Rôle pronostic des antécédents de radiothérapie	41
III.3.1. Pression de sélection radique	42
III.3.2. Biais de recrutement	42
III.3.3. Facteurs génétiques	42
III.3.4. Système immunitaire, radiothérapie, prophylaxie ganglionnaire	42
III.4. Prédiction des récurrences à distance	43
III.5. Rôle de l'hormonothérapie	43
III.6. Stratégie hiérarchisée des examens TEP	44
III.7. Tolérance aiguë	45
III.8. Efficacité	45
III.9. Hormonothérapie optimale?	46
III.10. Développements futurs	46
Conclusion	48

Références bibliographiques

49

Serment d'Hippocrate

54

Table des illustrations

Figure 1: survie sans récurrence biologique	33
Figure 2: survie sans récurrence biologique si antécédent de radiothérapie prostatique	36
Figure 3: survie sans récurrence biologique en fonction du volume tumoral estimé par le PSA maximum et au moins deux cibles à la TEP	36
Figure 4: probabilité de récurrence à distance en fonction de la valeur du score composite	39
Figure 5: aire sous la courbe du score composite de récurrence à distance	39
Figure 6: survie sans récurrence à distance selon que le score composite est ≤ 3 ou ≥ 4	40

Table des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques des patients	28
Tableau 2 : toxicités précoces (<3 mois)	32
Tableau 3 : facteurs de risque de toxicité précoce (analyse univariée)	32
Tableau 4 : facteurs de risque de récurrence, analyse univariée	34
Tableau 5 : facteurs de risque de récurrence, analyse multivariée	34
Tableau 6 : facteurs de risque de récurrence, analyse multivariée modifiée avec une variable combinant le PSA maximum et le nombre de cibles TEP	35
Tableau 7 : sites de première récurrence selon localisation initiale des cibles TEP	37
Tableau 8 : score composite de récurrence à distance	38
Tableau 9 : performance du score composite de récurrence à distance	39

Introduction

Généralités

La prise en charge du cancer de la prostate peut reposer sur la chirurgie (prostatectomie radicale parfois associée à un curage ganglionnaire pelvien), ou la radiothérapie (externe ou curiethérapie ou combinaison des deux), souvent combinée à une hormonothérapie courte ou longue, dans certains cas la chirurgie est suivie d'une radiothérapie de rattrapage (1).

Malgré ces traitements, les récurrences sont fréquentes: seulement 5% à 5-10 ans chez les patients à bas-risque, mais 35% chez les patients à risque intermédiaire ou élevé.

Ces récurrences sont le plus souvent dépistées sur l'élévation du PSA (Prostate Specific Antigen), dosé plusieurs fois par an au cours de la surveillance. En cas d'élévation du PSA, un bilan d'extension est effectué pour évaluer le stade de la maladie: récurrence locale (atteinte de la prostate ou du lit prostatique), loco-régionale (atteinte ganglionnaire pelvienne), métastatique (atteinte ganglionnaire rétropéritonéale, osseuse ou viscérale). Le plus souvent, la récurrence initiale est locale ou ganglionnaire pelvienne, parfois rétropéritonéale. Moins fréquemment, la récurrence est osseuse, voire viscérale.

Si les récurrences métastatiques les plus étendues relèvent prioritairement d'un traitement systémique (hormonothérapie, parfois chimiothérapie) accompagné d'éventuels traitements locaux à visée palliative (radiothérapie des métastases osseuses), en revanche les récurrences loco-régionales sont souvent traitées par chirurgie ou radiothérapie, parfois en combinaison, éventuellement associée à une hormonothérapie.

Oligométastases

Ces stratégies thérapeutiques ne sont pas entièrement exclusives: il est aujourd'hui généralement accepté que certaines formes métastatiques à faible masse tumorale peuvent bénéficier de traitements locaux à visée curative, tout comme les formes localisées, avec parfois de très bons résultats oncologiques. Cet état intermédiaire est dénommé oligométastatique (2). La définition d'une faible masse tumorale n'est pas univoque, elle dépend du type de cancer et des auteurs: en pratique, le nombre maximal de métastases est souvent compris entre 3 et 6, et doit concerner un faible nombre d'organes atteints. Des recherches sont en cours pour aboutir à une définition plus précise: signatures moléculaires, nouveaux biomarqueurs (3). La prise en charge des états oligométastatiques est en cours d'élucidation, ses modalités de traitement optimales ne sont pas établies, en particulier dans le cancer de la prostate: de nombreuses questions restent ouvertes et expliquent des pratiques hétérogènes selon les pays ou les centres. Ces questions concernent l'étendue des traitements locaux (comme les modalités du curage ganglionnaire ou bien le choix des volumes d'irradiation, du plus focal au plus extensif), les techniques d'irradiation (doses, volumes, fractionnement et étalement de la radiothérapie), l'adjonction éventuelle de traitements systémiques et leur modalité: l'hormonothérapie peut-être courte ou longue, classique ou de nouvelle génération, continue ou intermittente. Sont également employés chimiothérapie, ou parfois (expérimentalement) thérapies ciblées, immunothérapies. Si certains essais cliniques ont permis de clarifier la définition des patients oligométastatiques et de fixer des lignes directrices pour leur traitement (4), l'amélioration de la sensibilité des examens d'imagerie (classique, métabolique) pourrait remettre en cause les définitions basées sur un nombre maximum de métastases. Enfin, les options thérapeutiques sont

élargies lorsque de nouvelles molécules sont autorisées pour les patients métastatiques et les standards de prise en charge sont susceptibles d'être remis fréquemment en cause.

Le cancer de la prostate, grâce à la possibilité de surveiller régulièrement un biomarqueur et grâce à son histoire naturelle, se prête à la détection d'un grand nombre de patients au stade oligométastatique.

Modalités d'imagerie

Le bilan d'extension repose historiquement sur un scanner thoraco-abdomino-pelvien, ou une IRM selon sa disponibilité et une scintigraphie osseuse.

En stadification initiale, l'utilité du scanner pour détecter des métastases (généralement osseuses, parfois viscérale) n'est bien établie que pour des patients à haut risque: PSA supérieur à 20 ng/ml, histologie agressive (score de Gleason 8 ou plus) ou extension extra-prostatique (T3 ou plus)(5). La sensibilité du scanner pour détecter des métastases ganglionnaires est en revanche faible: en staging initial comme en récurrence, elle est probablement inférieure à 10% (6,7) on lui préfère l'IRM, sauf contre-indication.

La scintigraphie osseuse aux phosphonates marqués est recommandée en France, au staging initial, pour un PSA supérieur à 20 ng/ml, pour les patients de haut risque (ou intermédiaire à grade 4 majoritaire) ou si le patient est symptomatique (1); elle présente un intérêt chez les patients à risque de métastases osseuses, mais son incapacité à détecter les métastases ganglionnaires ou viscérales et son manque de sensibilité par rapport à la TEP fait passer son utilisation pour anachronique par certains (7). Cependant, son coût abordable et sa large disponibilité lui confèrent une certaine utilité pour le suivi régulier de métastases osseuses.

L'IRM est l'examen de référence du bilan local initial; elle est préférée au scanner pour l'atteinte ganglionnaire mais sa sensibilité reste assez faible: 39% (1). En extension locale comme en récurrence, une méta-analyse a montré que l'IRM sous-estime l'atteinte ganglionnaire de manière importante (8).

L'examen de référence pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire demeure donc le curage ganglionnaire pelvien. Mais cette chirurgie n'est normalement proposée que lorsqu'elle peut-être couplée à la prostatectomie, elle n'est plus proposée uniquement en stadification. Si son intérêt diagnostique est élevé, son intérêt thérapeutique est débattu (1).

Tomographie par Émission de Positons

La TEP prend une part grandissante dans le staging non invasif (des récurrences ou en staging initial) et tend à remplacer le couple scanner-scintigraphie. L'intérêt de la TEP n'est pas limité au bilan d'extension, il semble plausible que le métabolisme tumoral, mesuré par la TEP, soit prédictif de la réponse à la radiothérapie: la TEP semble prometteuse pour escalader la dose intra-prostatique de manière ciblée (9). Des essais d'escalade de dose sur les lésions intra-prostatiques dominantes sont également en cours avec l'IRM (10).

La TEP est en évolution régulière avec le développement de nouveaux radiotraceurs: ainsi le fluorure de sodium, un traceur osseux plus sensible que la scintigraphie osseuse (11), a été supplanté par la Choline, qui à son tour cède progressivement du terrain au profit du PSMA (12). La supériorité de la TEP-PSMA sur le couple scanner-scintigraphie osseuse a été démontrée en essai randomisé, en stadification initiale (essai proPSMA) (13). Cependant, leur sensibilité est toujours inférieure à celle du curage ganglionnaire: TEP-Choline et TEP-PSMA sous-estiment tous deux le fardeau tumoral (14).

TEP choline

La sensibilité du TEP-Choline, pour les récurrences de cancer de la prostate, varie fortement selon le niveau du taux de PSA: entre 45% (si PSA < 0.5 ng/ml) et 90% (si PSA > 2.0 ng/ml)(15). Pour les ganglions, cette sensibilité est fortement dépendante de leur taille. C'est en partie dû à l'effet de volume partiel, qui concerne tous les radiotraceurs utilisés, mais c'est également technique-dépendant (qualité des algorithmes, des caméras) (16) et probablement opérateur-dépendant.

TEP PSMA

La sensibilité du TEP-PSMA a été estimée dans l'étude proPSMA à 85% en stadification initiale (13) ainsi que dans une autre étude (17), cependant dans d'autres études publiées, la sensibilité ganglionnaire est nettement inférieure et dépend de la taille, avec une sensibilité pratiquement nulle pour les ganglions inférieurs à 2 mm (18). Dans une étude sur 103 patients du MSKCC (19), la sensibilité par patient est de 41%, dans une étude sur 82 patients de Cytawa et al (20) elle atteint 35%, pour Yaxley et al (21), elle atteint 38% sur 55 patients. Dans une petite série, Budäus et al (22) rapportent une sensibilité par patient de 33% et une taille médiane des ganglions non détectés de 4.3mm vs 13.6mm pour les ganglions détectés. Dans une étude sur 691 patients, Klingenberg et al (23) rapportent une sensibilité par patient de 31% et une taille médiane des ganglions non détectés de 3mm vs 7mm pour les détectés. Jilg et al (24) ont estimé les tailles minimales de ganglions pour avoir 50% et 90% de détection en TEP-PSMA et en TEP-choline: les courbes de détection montrent que la sensibilité diminue brutalement sous 3 mm. Quelques études ont rapporté de meilleures sensibilités en staging ganglionnaire initial, mais qui restent nettement inférieures à celle de pro-PSMA: 66% pour Maurer et al (25) sur 130 patients, environ 50% pour Nandurkar et al (26).

Pris dans leur ensemble, ces résultats incitent à la prudence lorsque la taille des ganglions imagés est faible (< 5 mm en TEP-PSMA, < 7 mm en TEP-choline) et indiquent que la sensibilité du TEP-PSMA est variable mais souvent inférieure à 50%. Les raisons d'une sensibilité très élevée dans l'étude proPSMA ne sont pas encore clairement établies. Enfin, une étude randomisée récente (POP-RT) a montré un bénéfice significatif (sur la survie sans récurrence biologique à 5 ans) à effectuer une irradiation prophylactique pelvienne chez des patients classés cN0, dont la très grande majorité (82%) avait pourtant eu un staging par TEP-PSMA (27). La population concernée était des patients à haut ou très haut risque d'envahissement ganglionnaire selon la formule de Roach (au moins 20%, souvent plus de 30%). Ceci montre d'une part, le bénéfice de l'irradiation pelvienne prophylactique chez des patients bien sélectionnés et d'autre part qu'il ne faut pas surestimer la sensibilité du TEP-PSMA en staging ganglionnaire initial, en particulier chez les patients à haut risque.

En récurrence, la sensibilité diminue également pour les faibles PSA: 65% si PSA < 0.5 ng/ml, seulement 38% si PSA < 0.2 ng/ml et à condition de coupler l'examen à une IRM (28). La sensibilité ganglionnaire en récurrence semblerait aussi dépendante de la localisation: 72% pour les ganglions rétropéritonéaux contre plus de 90% pour les ganglions pelviens (29).

Certains cancers de prostate ne fixent pas le PSMA, ces cas restent minoritaires mais concerneraient 5 à 10% des patients (30).

Limitations

La spécificité de ces deux radiotraceurs n'est pas parfaite. La Choline est un composant du métabolisme des membranes cellulaires, elle est ubiquitaire et captée par des tumeurs malignes d'organes variés - prostate, vessie, poumon, cerveau - ainsi que par des lésions bénignes (hyperplasie prostatique) (31).

Le PSMA, malgré son nom évocateur (Prostate-Specific Membrane Antigen), n'est pas spécifique du tissu prostatique: enzyme transmembranaire favorisant l'hydrolyse de diverses molécules, il intervient par exemple dans le transport intracellulaire des folates ou du glutamate (30). Aussi le TEP-PSMA possède plusieurs zones extra-prostatiques de fixation physiologique (glandes salivaires, rate, foie), et peut aussi se positiver dans des lésions focales bénignes (arthrose, fractures, maladie de Paget, hémangiomes, méningiomes, inflammation), maligne (myélome, tumeurs solides néo-vascularisées: carcinome rénal à cellules claires), ou dans des tissus sains (ganglions, nodules thyroïdiens bénins, hyperplasie prostatique). Pour certains auteurs, les faux-positifs du TEP-PSMA ne seraient pas rares et posent un risque de sur-traitement, surtout pour les métastases osseuses (32). Concernant les métastases ganglionnaires, la spécificité du TEP-PSMA serait meilleure, voire quasi parfaite selon certains (33).

La spécificité est aussi technique-dépendante (potentiellement plus faible avec le 18F-PSMA qu'avec le 68Ga-PSMA) et opérateur-dépendante, avec nécessité d'une formation adéquate (34).

La variabilité inter-opérateur peut impacter la sensibilité et la spécificité, surtout en cas d'un faible nombre de TEP-PSMA déjà interprétés (< 30) (35,36). En général, il existe une bonne corrélation inter-observateurs sur les lésions ganglionnaires, mais les divergences peuvent être importantes sur les métastases osseuses et viscérales.

Des recommandations pour l'interprétation existent, certaines visant à éliminer les lésions équivoques, tout en reposant sur une évaluation qualitative des hyperfixations (37). Certains auteurs, selon ces recommandations, ont rapporté des fréquences particulièrement élevées de métastases osseuses: chez 18% des patients avec des PSA inférieur à 5 ng/ml pour (38). D'autres classifications plus complexes existent (39): leur utilisation tend à générer des lésions équivoques à surveiller (40) et visent à éviter le sur-traitement. Actuellement, 3 recommandations d'interprétation au moins peuvent être utilisées: celles de l'EANM (European Association of Nuclear Medicine), les critères du Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation et le PSMA Reporting and Data System. Elles divergent sur certains points (36).

Impact de la TEP sur la radiothérapie

Malgré leurs limites et parfois des difficultés d'interprétation, ces nouveaux radiotraceurs jouent un rôle important en radiothérapie des récidives de cancer de la prostate. Ils changent souvent la prise en charge par rapport à une radiothérapie classique: dans 29% des cas pour le TEP-PSMA (41). Ainsi, il est fréquent d'irradier les ganglions positifs en TEP choline (42) ou en TEP PSMA (43). Cette stratégie est encore peu évaluée et les techniques diffèrent beaucoup selon les pays ou les centres. De plus, en France, le TEP PSMA n'est utilisé qu'en cas de négativité du TEP choline. Il existe des arguments pour privilégier le TEP PSMA d'emblée, en raison de sa meilleure sensibilité. Ainsi, une étude rétrospective récente a montré une différence significative en survie sans récurrence biologique pour une radiothérapie de rattrapage guidée par le TEP PSMA vs TEP-choline (44).

Techniques de radiothérapie guidée par la TEP

Les modalités de radiothérapie de rattrapage divergent selon les pays et les centres: certaines équipes traitent selon des volumes d'irradiation relativement minimalistes (involved field): ganglions positifs en TEP avec une marge faible au voisinage, tandis que d'autres irradient des volumes plus importants (aires ganglionnaires pelviennes). Des arguments existent en faveur des deux approches.

En faveur de l'irradiation de volumes limités: une meilleure tolérance, la possibilité de ré-irradiation ultérieure en cas de nouvelle récurrence, l'utilisation de plus fortes doses d'irradiation par séance qui pourrait théoriquement contribuer à un effet immunologique anti-tumoral (effet dit abscopal) mais aussi de réaliser le traitement en seulement quelques jours (contre 5 à 7 semaines) avec un impact logistique et économique positif. Ainsi, pour les patients avec un maximum de 3 métastases au TEP-choline, l'étude randomisée STOMP (45) a montré un bénéfice en survie sans progression avec le traitement de toutes les métastases (radiothérapie stéréotaxique ou par métastasectomie), sans volumes prophylactiques. Les sites préférentiels de récurrence divergent selon les auteurs: en majorité pelvienne dans (46), mais plutôt extra-pelvienne dans (47), mais Le caractère rétrospectif de ces études, le nombre limité de patients, les hétérogénéités méthodologiques rendent difficile leur interprétation.

En faveur de l'irradiation de plus larges volumes (irradiation élective): le principal argument est la sous-estimation par la TEP de la masse tumorale, quel que soit le marqueur (14). Aussi, pour certains auteurs, il n'y a pas lieu de diminuer les volumes d'irradiation sur la base du TEP: une série rétrospective monocentrique comparant l'irradiation focale en radiothérapie stéréotaxique à une irradiation plus large (extended field) par IMRT ou RT-3D montre une tendance en faveur de l'extended field sur la rechute à 3 ans, avec la TEP choline (48). L'étude non contrôlée OLIGOPELVIS a récemment publié des résultats intéressants avec cette approche, mais en combinaison à une hormonothérapie de courte durée (49). Des résultats rétrospectifs prometteurs, avec et sans hormonothérapie, ont également été publiés pour le TEP-PSMA par Kroeze et al (50). Des études randomisées de plus grand effectif chercheront à confirmer ces résultats et à établir si ce bénéfice sur la récurrence biologique se retrouve en survie globale, mais les résultats définitifs ne seront pas connus avant plusieurs années: ainsi l'étude STORM (51) devrait inclure des patients jusqu'en 2023.

Recommandations actuelles

Sur la base de ce niveau de preuve, les dernières recommandations AFU et NCCN privilégient une approche extended field avec irradiation pelvienne prophylactique et escalade de dose sur les ganglions positifs à la TEP, hors essai clinique. L'étendue exacte de l'irradiation pelvienne prophylactique peut varier. L'ajout de l'hormonothérapie quand l'imagerie traditionnelle est négative demeure encore une option, mais ses indications tendent à croître.

Objectifs de notre travail

Nous documentons la méthode utilisée dans le service de radiothérapie du CHU de Limoges pour le traitement guidé par la TEP (selon la stratégie d'examen hiérarchisée choline / psma), des récurrences de cancer de la prostate. Nous publions les résultats de tolérabilité et d'efficacité sur une série rétrospective de patients. Cette méthode emprunte souvent à l'approche extended field. Cependant, une approche involved field est employée si nécessaire (par exemple en cas de ré-irradiation). L'ajout d'une hormonothérapie n'est pas

systematique, mais adaptée au risque et aux souhaits du patient. Aucune localisation oligométastatique n'est exclue a priori et nous publions des résultats pour des patients atteints en ganglionnaire supra-pelvien (M1a) ou osseux (M1b). Une étude statistique a été réalisée à la recherche de facteurs de réponse et de tolérance. Nous avons aussi documenté les sites de récurrence après traitement.

Nous espérons aussi que ce travail rétrospectif permettra de contribuer à l'amélioration de la prise en charge de ces patients. Ces données devraient servir à faire évoluer notre référentiel local pour la radiothérapie des cancers de la prostate en récurrence localement avancée ou oligométastatique. Une publication de ces résultats dans une revue spécialisée est prévue.

I. Matériels et méthodes

I.1. Patients

Cette étude rétrospective porte sur 53 patients traités par radiothérapie au CHU de Limoges pour un cancer de la prostate, dont la fin de traitement est survenue entre septembre 2018 et février 2022. Cette population constitue l'ensemble des patients traités par radiothérapie pour un cancer de prostate et dont le bilan d'extension comporte un TEP à la Choline et éventuellement au PSMA en cas de négativité. Majoritairement, ces patients étaient en récurrence biologique après prostatectomie (23 patients, 43.4%), une prostatectomie suivie par une radiothérapie de loge prostatique (16 patients, 30.2%), une radiothérapie exclusive (9 patients, 17%), enfin 5 patients (9.4%) étaient en primo-traitement.

Le délai médian entre le TEP diagnostic et le traitement précédent était 40.5 mois et selon le type de traitement: 32 mois après prostatectomie, 48 mois après radiothérapie exclusive, 55 mois après radiothérapie de loge prostatique. Pour 75% des patients, le délai après le dernier traitement était supérieur ou égal à 17 mois et 10% des patients étaient en récurrence moins de 6 mois après le précédent traitement.

Une hormonothérapie par analogue ou antagoniste LH-RH a été administrée chez 17 patients (32%) avant, pendant ou après la radiothérapie.

Le PSA médian avant la réalisation du TEP était 2.2 ng/ml (IC 95%: 0.23 - 38.3 ng/ml). Le temps de doublement médian était de 8 mois.

L'âge médian des patients au moment de la radiothérapie de rattrapage était de 69 ans (min: 55 max: 85).

I.2. TEP

1.2.1. Technique

Un TEP à la Choline a été réalisé avant la radiothérapie, sur le CHU Limoges ou sur d'autres centres de médecine nucléaire de la région. En cas de négativité du TEP choline, la réalisation d'un TEP PSMA était proposée. A cette période, la réalisation de cet examen impliquait un déplacement jusqu'au Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand, distant de 180 km du CHU Limoges. Malgré cette contrainte logistique, sur les 16 patients avec un TEP Choline négatif (24.5%), 13 patients (soit 81% d'entre eux) ont réalisé un TEP PSMA, tandis que 2 ont décliné le déplacement; le délai de l'examen était trop long pour un des patients.

Une cible TEP était considérée comme pathologique par le radiothérapeute si elle était signalée comme telle dans le compte-rendu du médecin nucléaire. Les images de TEP étaient systématiquement importées dans le système de préparation de traitement (Eclipse™, Varian Medical Systems) et fusionnées avec le scanner dosimétrique; tout ganglion pelvien ou rétro-péritonéal en situation anatomique typique, dont le SUVmax était supérieur au bruit de fond était, en règle, considéré pathologique par le radiothérapeute. En cas de doute sur le caractère pathologique d'un hypermétabolisme, une relecture avec un médecin nucléaire expérimenté du CHU Limoges était réalisée. Pour les métastases osseuses, en cas d'aspect atypique et de lésion isolée, un complément d'exploration par IRM était réalisé pour limiter le risque de faux-positif (par exemple, 1 cas de spondylarthrite ankylosante au rachis lombaire).

I.2.2. Caractéristiques des lésions-cibles

Le nombre médian de cibles pathologiques au TEP était de 2, IC95% 0 - 6 et se répartissait ainsi: 0 cible pour 21%, 1 cible pour 22%, 2 cibles pour 23%, 3 cibles pour 15% des patients. Enfin, 19% des patients avaient au moins 4 cibles.

Les cibles au TEP correspondaient à un staging N1 (ganglions pelviens) pour 15 patients (28%), M1a (ganglions rétropéritonéaux) pour 16 patients (30%), M1b (métastases osseuses) pour 11 patients (21%). Certains patients avaient également des atteintes multi-étagées au TEP (pelviennes, rétropéritonéales, osseuses). Aucun patient n'avait de métastase viscérale (M1c: 0%).

Les métastases étaient synchrones (< 6 mois) du diagnostic initial pour 9 patients (17%) et métachrones pour 44 patients (83%).

Les caractéristiques des patients sont disponibles dans le Tableau 1.

Tableau 1: caractéristiques des patients

characteristics	all patients (n=53)
Age median (min-max) < 65 > 65	69 (55 - 85) 17 (32%) 36 (68%)
Metastasis synchronous (< 6m) metachronous (> 6m)	9 (17%) 44 (83%)
ISUP at diagnosis 1 2 3 4 5 not available	10 (19%) 21 (40%) 8 (15%) 10 (19%) 3 (6%) 1 (2%)
Clinical stage at diagnosis T1-2 T3-4 not available	27 (51%) 25 (47%) 1 (2%)
PSA at diagnosis (ng/ml) median (min-max) <10 10-20 >20 not available	9 (3.2 - 53) 28 (53%) 7 (13%) 12 (23%) 6 (11%)
PSA doubling time (months)	8.0 m (stdev: 6.3 m)
Previous treatment(s) None Surgery RT +/- AD Surgery + salvage RT +/- AD	5 (8%) 23 (43%) 9 (17%) 16 (30%)
Months after first treatment median (min-max)	49.6 (0 - 217)
Months since last treatment median (min-max)	40.5 (2 - 213)
PSA before PET median (min-max)	2.2 (0.21 - 53)
Mean Nb of metastasis on PET (stdev)	2.00 (1.75)
Number of metastasis on PET 0 1 2 3 4 > 4	11 (21%) 13 (22%) 12 (23%) 8 (15%) 5 (9%) 4 (8%)
number of patients with: <ul style="list-style-type: none"> • pelvic nodal metastases • extra pelvic nodal metastases • pelvic + extra pelvic nodal metastases • bone metastases 	22 (42%) 17 (32%) 7 (13%) 11 (21%)
(PET) staging before treatment cN0,M0 cN1 cM1a cM1b	11 (21%) 15 (28%) 16 (30%) 11 (21%)
PET tracer <ul style="list-style-type: none"> • Choline • PSMA (et Choline<0) 	40 (75%) 13 (25%)
ADT	17 (32%)

I.3. Radiothérapie

I.3.1. Préparation

Les patients ont été irradiés en technique de modulation d'intensité par arcthérapie. Quand la prostate ou la loge prostatique était irradiée, une vessie pleine et un rectum de diamètre antéro-postérieur inférieur à 5 cm étaient requis. Un lavement ou une exsufflation était employés selon la cause de la réplétion rectale. Un contrôle quotidien du repositionnement du patient était réalisé, soit à l'aide de repères fiduciaires implantés dans la prostate, soit d'une imagerie embarquée (type kV), avec au moins un contrôle hebdomadaire par CBCT (Cone Beam Computed Tomography).

I.3.2. Doses, volumes

Pour la prostate, une dose de 74 Gy en 37 fractions était utilisée, pour la loge prostatique la dose était 66 Gy en 33 fractions. La base des vésicules séminales était traitée à 55.5 Gy en 37 séances de 1.5 Gy en l'absence d'atteinte, et en cas d'atteinte à 74 Gy sur leur totalité.

En cas d'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes, la dose était de 56.1 Gy en 33 fractions (si loge) ou 55.5 Gy en 37 fractions. La limite supérieure du volume prophylactique était en général le bas de la vertèbre L5 (référentiel RTOG), en l'absence d'atteinte ganglionnaire au TEP, mais elle pouvait remonter plus haut dans le cas contraire (2 cm minimum au-dessus de la lésion la plus haut située). Les ganglions pré sacrées étaient couverts de S1 à S3. La limite inférieure des ganglions iliaques externes était le haut des têtes fémorales. Le CTV ganglionnaire pelvien correspondait aux vaisseaux iliaques augmentés d'une marge de 7 mm et incluant tous les ganglions visibles sur le scanner dosimétrique.

En cas d'atteinte ganglionnaire au TEP, il y avait une surimpression sur le(s) ganglion(s) hypermétabolique(s) à la dose de 61.71 Gy en 33 fractions (loge) ou 64.75 Gy en 37 fractions. Le CTV correspondait au ganglion hypermétabolique augmenté d'une marge de 0.7 - 1 cm dans le plan axial et 1 - 2 cm dans le plan cranio-caudal, en excluant l'os, la vessie, le rectum, le sac péritonéal.

En cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne au TEP, une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires étaient systématiquement réalisée, sous réserve d'une absence d'antécédent d'irradiation prostatique. L'irradiation prophylactique pelvienne était également réalisée en cas de cancer de prostate à haut risque selon d'Amico et en l'absence d'atteinte ganglionnaire au TEP.

En cas d'atteinte ganglionnaire rétro-péritonéale (ou abdominale) au TEP, l'ajout d'une irradiation prophylactique d'une partie de la barre lombo-aortique était à l'appréciation du radiothérapeute. En général, lorsque l'atteinte ganglionnaire était lombaire basse (L3-L4-L5), les ganglions rétropéritonéaux étaient traités à dose prophylactique, jusqu'à 2 cm au-dessus de la lésion la plus haut située. En cas d'atteinte lombaire haute (L1-L2), il n'y avait pas de prophylaxie ganglionnaire systématique de l'ensemble de la barre lombo-aortique, afin de limiter la toxicité digestive et rénale.

En cas d'antécédent d'irradiation prostatique, seules les ganglions hypermétaboliques étaient irradiés, tandis qu'une prophylaxie ganglionnaire limitée était laissée à l'appréciation du radiothérapeute (généralement ipsilatérale à la lésion, le long de l'axe vasculaire concerné et sur 1.5 - 3 cm maximum dans le plan cranio-caudal et 0.7 - 1 cm dans le plan axial).

Les marges de repositionnement (CTV vers PTV) étaient pour la prostate et la loge prostatique de 1 cm, sauf en postérieur (5 - 7 mm). Pour les aires ganglionnaires, les marges de repositionnement étaient de 7 à 10 mm dans toutes les directions.

I.3.3. Limites de dose

La dosimétrie respectait les limites de doses usuelles, reprises dans l'article de G. Noël et al (52) pour le rectum, la vessie, les têtes fémorales, la cavité péritonéale et les reins. Il n'existait pas de limite de dose pour le bulbe pénien, mais la limite inférieure du PTV ne dépassait pas l'extrémité supérieure du bulbe. En cas de surimpression ganglionnaire pelvienne, les contraintes sur le côlon sigmoïde étaient aussi employées.

I.4. Suivi des patients

Pendant la radiothérapie, une visite au moins hebdomadaire était réalisée pour le relevé des toxicités en cours de traitement, ainsi qu'une visite en fin de traitement. Après la fin de la radiothérapie, il y avait une visite de contrôle à 3 mois avec le radiothérapeute et un dosage du PSA, puis une consultation avec l'urologue à 9 mois, puis le suivi était alterné entre radiothérapeute et urologue avec un contrôle de PSA tous les 3 ou 6 mois.

Les toxicités en cours de traitement ont été gradées selon l'échelle CTCAE version 5, soit immédiatement lors du traitement dans la majorité, ou un grade CTCAE a été attribué rétrospectivement en fonction de la description saisie par le radiothérapeute dans le logiciel du service (MOSAIC™ jusqu'en 2021, puis ECLIPSE™ par la suite).

Les toxicités en cours de traitement, fin de traitement et jusqu'à 3 mois post-traitement ont été qualifiées d'aigues. Les toxicités au-delà de 3 mois n'ont pas encore fait l'objet d'une analyse.

I.5. Analyse statistique

La récurrence biologique a été définie par une poursuite de la progression du PSA après traitement ou par deux hausses successives du PSA au-dessus du nadir (augmentation minimale de 0.1 ng/ml).

Cette définition de la récurrence biologique diffère de celle utilisée dans certaines études, qui utilisent une variété de définition, en fonction du contexte et des auteurs, par exemple:

- la hausse du PSA au-dessus de la valeur de prétraitement (baseline);
- la hausse du PSA au-dessus du nadir plus un seuil relatif (exemple: +20% ou +50%)
- ou une hausse au-dessus du nadir plus un seuil absolu (exemple: + 2 ng/ml classiquement utilisé pour la récurrence post radiothérapie).

Nous avons d'abord choisi cette définition de la récurrence biologique pour une raison pragmatique, parce que la durée de notre suivi est encore courte (durée médiane 234 jours, IC95% 74 - 572 jours) et que l'utilisation d'un seuil relatif peut retarder le diagnostic de récurrence, tandis que le choix du seuil varie d'une étude à l'autre et ne facilite pas la comparaison des données de survie sans récurrence biologique.

Nous avons choisi le moment du nadir du PSA pour définir la récurrence biologique. Par ailleurs, cette définition correspond au ressenti du patient qui s'intéresse à la direction d'évolution du PSA.

Les sites de récurrence ont été documentés lorsque c'était possible, c'est-à-dire à chaque fois que le patient avait réalisé un nouveau TEP après une récurrence biologique, ce qui est le cas pour tous les patients. Les sites de récurrence ont été classés selon leur position ganglionnaire pelvienne, rétro-péritonéale, ganglionnaire supra-diaphragmatique, ou osseuse. Aucune récurrence viscérale n'a été détectée sur cette série de patients.

Tous les calculs statistiques ont été faits avec le logiciel STATA™ version BE/17.0 publié par StataCorp, USA.

II. Résultats

II.1. Tolérance précoce

Aucune toxicité de grade 3 n'a été constatée en cours de traitement et à 3 mois. Des diarrhées de grade 2 ont été constatées pour 5 patients (9.4%). Les toxicités précoces de grade 1 étaient dans l'ordre décroissant les diarrhées (10 patients, 18.9%), les douleurs abdominales (9 patients, 17%), les rectorragies (3 patients, 5.7%), des urgences urinaires (3 patients, 5.7%) et des toxicités diverses de fréquence inférieure à 5%. L'ensemble des toxicités précoces est recensé dans le Tableau 2.

Tableau 2: toxicités précoces (<3 mois)

Grade 1-2 Acute Toxicity	Rate (%)	95% CI (%)	Fraction
Any GI toxicity	43.4	29.8 - 57.7	23 / 53
Abdominal pain G1	17.0	8.1 - 29.8	9 / 53
Diarrhea (any grade)	28.3	16.8 - 43.3	15 / 53
Diarrhea G1	18.9	9.4 - 32.0	10 / 53
Diarrhea G2	9.4	3.1 - 20.7	5 / 53
GI hemorrhage G1	5.7	1.2 - 15.7	3 / 53
Proctitis G1	1.9	0.0 - 10.1	1 / 53
Nausea G1	1.9	0.0 - 10.1	1 / 53
Hemorrhoids G1	1.9	0.0 - 10.1	1 / 53
Any GU toxicity G1	7.5	2.1 - 18.2	4 / 53
Frequency / urgency G1	5.7	1.2 - 15.7	3 / 53
Pain G1	1.9	0.0 - 10.1	1 / 53

Ces toxicités sont toutes d'intensité modérée et 100% des patients ont pu recevoir le traitement prévu.

La fréquence cumulée des diarrhées de grade 1- 2 atteint 28%, aussi des facteurs prédictifs ont été recherchés. Il n'a pas été constaté d'association significative avec les volumes de cavité péritonéale (V15Gy, V45Gy).

En revanche, une association en analyse univariée entre:

1. diarrhées G1-2 et nombre de ganglions pelviens: OR 2.0 (IC95% 1.2-3.2 , p = 0.005);
2. rectorragies G1 et antécédent de radiothérapie avec nombre de ganglions pelviens: OR 2.5 (IC95% 1.2 - 5.5, p = 0.026);
3. douleurs abdominales G1 et nombre de ganglions rétro-péritonéaux: OR 4.2 (IC95% 1.2 - 14.5, p = 0.025).

Ces facteurs de risque sont détaillés dans le Tableau 3 (analyse univariée).

Tableau 3: facteurs de risque de toxicité précoce (analyse univariée)

toxicité	grade	facteur de risque	odds ratio	IC95%, test
diarrhées	G1-2	nombre de ganglions pelviens traités	2.0	1.2 - 3.2 p = 0.005
rectorragies	G1	antécédent de radiothérapie et nombre de ganglions pelviens traités	2.5	1.2 - 5.5 p = 0.026
douleurs abdominales	G1	nombre de ganglions rétro-péritonéaux	4.2	1.2 - 14.5 p = 0.025

Pour identifier d'éventuels facteurs confondants, une analyse multivariée a été réalisée, incluant l'âge du patient, les traitements précédents, le PSA et le stade TNM à la récurrence. Les facteurs de risque identifiés en analyse univariée persistent tous en analyse multivariée, tandis que les variables supplémentaires introduites ne sont pas significativement associées au risque de toxicité précoce (données supplémentaires).

II.2. Survie sans récurrence biologique

La médiane de survie sans récurrence biologique est de 343 jours (11.4 mois), IC95%: 165 jours - non défini. La durée de suivi médian est de 234 jours (IC95% 66 - 632 jours). La courbe de survie sans récurrence biologique selon la méthode de Kaplan-Meier est sur la Figure 1.

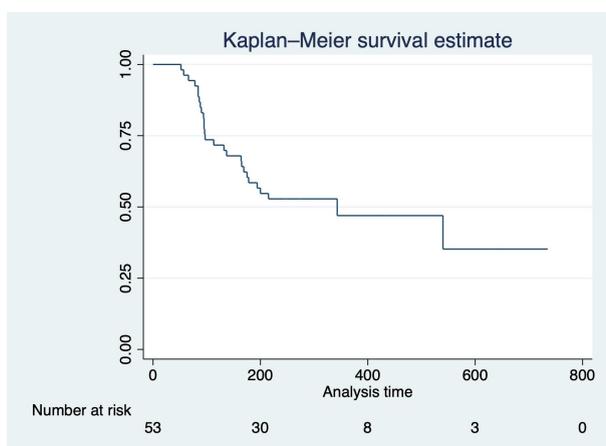


Figure 1: survie sans récurrence biologique (BPFS)
BPFS: médiane 343 jours (11.4 mois).

II.2.1. Facteurs de risque de récurrence biologique

Un modèle de Cox proportionnel a été utilisé pour identifier les facteurs de risque de récurrence. Les résultats de l'analyse univariée sont dans le Tableau 4: les antécédents de radiothérapie, un nombre de cibles au TEP supérieur ou égal à 2 augmentent significativement le risque de récurrence; il existe aussi une tendance à l'augmentation du risque avec le PSA maximum (divisé en 3 catégories ordonnées < 10 , > 10 et < 20, > 20 ng/ml). Le PSA maximum est la plus grande des valeurs de PSA connues depuis le diagnostic. Pour tenir compte de facteurs confondants éventuels, des variables supplémentaires ont été intégrées: PSA avant la TEP, grade group ISUP, présence de cibles extra-pelviennes sur la TEP, utilisation d'une hormonothérapie (avant, pendant ou après) radiothérapie¹, délai entre le traitement initial et la TEP et délai entre le dernier traitement reçu et la TEP.

¹ L'âge du patient n'a pas été intégré car il existe une corrélation positive (0.34) entre l'âge du patient et les antécédents de radiothérapie : les patients âgés sont plus souvent traités par radiothérapie que les plus jeunes, qui sont plus souvent opérés.

Tableau 4: facteurs de risque de récurrence, analyse univariée

facteur	HR	CI95% HR	p
ATCD de RT	6.04	2.42 - 15.1	p < 0.001
2+ cibles TEP	3.4	1.42 - 8.12	p = 0.006
PSA (au tep)	1.01	0.99 - 1.04	p = 0.385
PSA maxi	1.48	0.95 - 2.32	p = 0.083
cibles extra pelvienne	0.99	0.44 - 2.22	p = 0.981
ISUP grade group	0.95	0.68 - 1.33	p = 0.776
ADT associée	0.54	0.22 - 1.35	p = 0.186
délai depuis 1er ttt	1.00	1.00 - 1.01	p = 0.08
délai depuis dernier ttt	1.00	0.99 - 1.01	p = 0.73

Les résultats de l'analyse multivariée sont dans le Tableau 5: les antécédents de radiothérapie persistent, ainsi que le PSA maximum et il existe une tendance à l'augmentation du risque pour le nombre de cibles au TEP supérieur ou égal à 2 (p = 0.103). Il existe également une tendance à la réduction du risque en cas d'hormonothérapie associée (HR 0.45 p = 0.247).

Il n'a pas été mis en évidence de lien entre la récurrence post traitement et le délai depuis le traitement initial ou le dernier traitement.

Tableau 5: facteurs de risque de récurrence, analyse multivariée

facteur	HR	CI95% HR	p
ATCD de RT	5.7	2.05 - 16.0	p = 0.001
2+ cibles TEP	2.4	0.84 - 6.8	p = 0.103
PSA (au tep)	0.98	0.94 - 1.02	p = 0.302
PSA maxi	2.09	1.11 - 3.92	p = 0.021
cibles extra pelvienne	0.87	0.35 - 2.23	p = 0.798
ISUP grade group	0.94	0.65 - 1.35	p = 0.739
ADT associée	0.45	0.12 - 1.73	p = 0.247

Le facteur prédictif le plus fort est donc un antécédent de radiothérapie (radiothérapie de prostate ou de rattrapage sur la loge prostatique).

II.2.2. Score combiné prédictif de récurrence biologique

Il existe une corrélation positive (0.22) entre les deux facteurs prédictifs: *PSA maximum* et *nombre de cibles TEP supérieur à 2*. Ceci est normal puisque le PSA est un reflet de la masse tumorale totale, tout comme les hypermétabolismes pathologiques sur la TEP. Cependant le modèle de Cox suppose des variables indépendantes. Ceci explique pourquoi le poids de ces deux variables se répartit différemment entre l'analyse univariée et multivariée. Pour adresser ce problème, une technique est de créer une variable combinée, telle une somme. Ainsi, on a créé un indicateur composite: la somme de la catégorie du PSA maximum (<10: 0 , 10-20: 1; > 20: 2) et de la variable binaire (0 / 1) indiquant un nombre de cibles TEP supérieur ou égal à 2. Cette variable composite est significativement associée au risque de récurrence biologique, y compris en analyse multivariée: HR 2.16 (intervalle de confiance 95% 1.23 - 3.78 , p = 0.007), tandis que les antécédents de radiothérapie demeurent le facteur prédictif le plus fort : voir Tableau 6.

Tableau 6: facteurs de risque de récurrence, analyse multivariée modifiée avec une variable combinant le PSA maximum et le nombre de cibles TEP.

facteur	HR	CI95% HR	p
ATCD de RT	5.9	2.18 - 15.6	p < 0.001
2+ cibles TEP PSA maximum	2.15	1.23 - 3.78	p = 0.007
PSA (au tep)	0.98	0.94 - 1.02	p = 0.302
cibles extra pelvienne TEP	0.92	0.38 - 2.2	p = 0.846
ISUP grade group	0.94	0.65 - 1.36	p = 0.750
ADT associée	0.46	0.12 - 1.74	p = 0.251

En pratique, un antécédent de radiothérapie est donc fortement associé à une récurrence biologique précoce. Une masse tumorale élevée (estimée par la variable combinée décrite sommant le PSA maximum et le nombre de cibles au TEP) est aussi de mauvais pronostic, dans une moindre mesure.

II.2.3. Courbes de survie sans récurrence

La figure 2A montre ainsi la survie sans récurrence biologique pour les patients avec un antécédent de radiothérapie vs les autres patients, selon la méthode de Kaplan Meier.

La figure 2B donne le détail selon les antécédents de chirurgie, radiothérapie, chirurgie puis radiothérapie. La chirurgie a le meilleur pronostic, tandis que la chirurgie puis la radiothérapie ont le moins bon pronostic et la différence est statistiquement significative.

Ainsi, la médiane de survie sans récurrence biologique est de 132 jours en cas d'antécédent de radiothérapie (intervalle de confiance à 95% 95 - 200 jours), la médiane est non atteinte pour les autres patients; test du log-rank: p < 0.001.

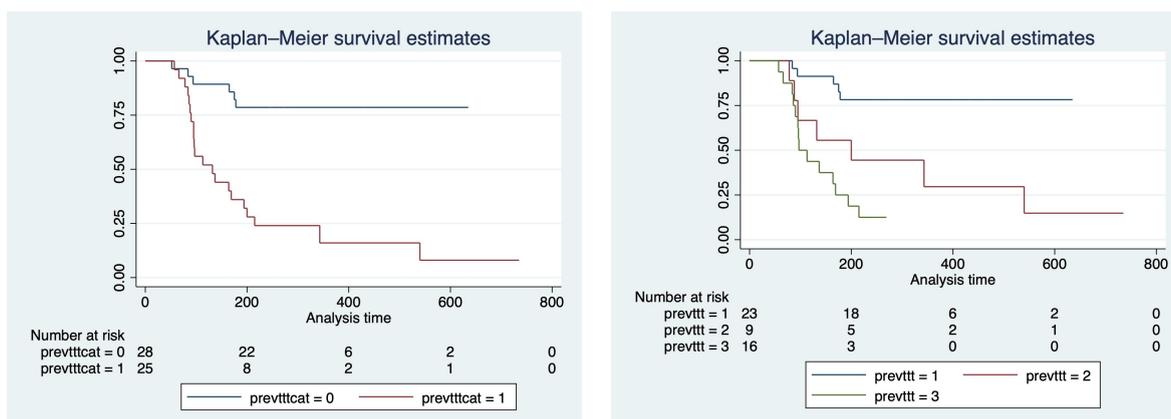


Figure 2: survie sans récurrence biologique si antécédent de radiothérapie prostatique.

2-A: rouge: patients avec antécédent de radiothérapie de prostate ou de loge prostatique; bleu: autres patients. HR: 6.04 (CI 95% 2.42 - 15.1). Test Log rank $p < 0.001$.

2-B: bleu: antécédent de chirurgie; rouge: antécédent de radiothérapie; vert: antécédent de chirurgie puis radiothérapie. Test Log rank $p < 0.001$.

La figure 3 montre la courbe de survie sans récurrence biologique pour les patients avec un score composite inférieur ou égal à 1 vs supérieur ou égal à 2. La deuxième catégorie correspond aux patients avec maladie "haut volume" avec PSA maximum > 20 ng/ml (quel que soit le nombre de cibles TEP) ou PSA maximum entre 10 et 20 ng/ml et au moins 2 cibles au TEP. La première catégorie ("bas volume") comprend tous les autres patients. Il existe une tendance à une survie sans récurrence plus courte pour les patients "haut volume" (HR 2.06, intervalle de confiance 95% 0.92 - 4.6, $p = 0.077$).

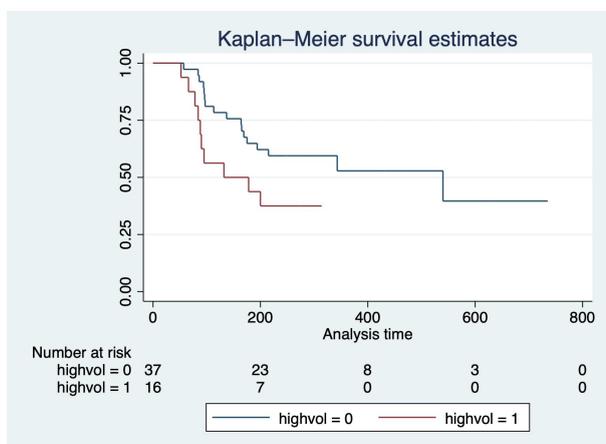


Figure 3: survie sans récurrence biologique en fonction du volume tumoral estimé par le PSA maximum et au moins deux cibles à la TEP.

Légende: rouge: haut volume, (PSA max > 20) ou (PSA max > 10 et au moins deux lésions au TEP) ; bleu: bas volume: autres patients.

HR 2.06 (IC 95% 0.92 - 4.6 $p = 0.077$) Test Log Rank $p = 0.07$.

II.3. Localisation des récurrences biologiques

La recherche du site de la récurrence a été systématique: sur les 27 récurrences connues à la date d'analyse, un bilan d'extension par TEP avait été effectué pour 25 patients et permis

d'identifier au moins un site de récurrence pour 24, tandis que 1 patient a eu un TEP choline non contributif et était en attente d'un TEP au PSMA.

Le tableau 7 présente les sites de récurrence en fonction de l'atteinte initiale. Plusieurs patients avaient une atteinte initiale intéressant plusieurs stations (pelvien, extra-pelvien, à distance). Le tableau contient le nombre de patients et indique un intervalle de confiance à 95% pour la proportion de récurrence exprimée en pourcentage du nombre total de patients avec une atteinte initiale au TEP dans la station considérée. Les taux de récurrence > 15% sont en caractère gras.

Tableau 7: sites de récurrence précoce selon localisation initiale des cibles TEP.

sites of TEP-guided treatment:	nombre de patients n (%; CI95)	relapse site: pelvic nodes (N1) n (%; CI95)	relapse site: extra-pelvic nodes (M1a) n (%; CI95)	relapse site: bone metastasis (M1c) n (%; CI95)
prostatic bed, prostate (n=28)	6 (21%; 8-41%)	1 (4%;0-18%)	1 (4%;0-18%)	5 (18%;6-37%)
pelvic node(s) (n=26)	16 (62%; 41-80%)	6 (23%;9-44%)	2 (8%;0-25%)	10 (38%;20-59%)
extra pelvic node(s) (n=17)	11 (65%;38-86%)	2 (12%;1-36%)	4 (24%;7-50%)	8 (47%;23-72%)
bone metastasis (n=11)	6 (55%;23-83%)	0 (0%;0-28%)	0 (0%;0-28%)	6 (55%;23-83%)

Indépendamment des sites de l'atteinte initiale au TEP, le site de récurrence le plus fréquent était osseux et le taux de récurrence osseuse augmente avec le stade de l'atteinte initiale (si atteinte initiale prostatique: 18%, pelvienne: 38%, rétropéritonéale: 47%, osseuse: 55%).

Le deuxième site de récurrence est celui de la zone initialement atteinte pour les atteintes ganglionnaires: environ 23 % de récurrence pelvienne en cas d'atteinte pelvienne initiale, et 24% de récurrence rétropéritonéale en cas d'atteinte rétropéritonéale initiale. Les atteintes initiales osseuses semblent peu lymphophiles et récidivent préférentiellement en osseux, dans la limite de faibles effectifs.

II.4. Prédiction des récurrences à distance

La prévention des récurrences est différente selon que le but est d'éviter une récurrence locorégionale ou à distance: la prévention de la récurrence à distance passe par l'ajout d'un traitement systémique, tandis que la prévention de la récurrence loco-régionale passe plutôt par des volumes d'irradiation plus grands.

Dans notre étude, à ce stade de l'analyse et avec un recul encore court, la majorité des récurrences était à distance, puis régionale et il n'a pas été constaté de récurrence locale.

Nous avons donc cherché à prédire le risque de récurrence à distance, afin de mieux cibler les indications de traitement systémique concomitant.

Un score composite a été défini, il est présenté dans le Tableau 8.

Tableau 8: score composite de récurrence à distance

Facteur de risque	Valeur	Score
antécédent de radiothérapie de prostate ou de la loge	aucun	0 point
	oui	1 point
TEP : nombre de cibles		
	0 - 1	0 point
	2 ou plus	1 point
TEP : localisation des cibles		
	pas de cible	0 point
	pelvis	1 point
	rétropéritonéal	2 points
	os, viscères...	3 points
PSA maximum depuis diagnostic		
	< 10 ng/ml	0 point
	10 - 20 ng/ml	1 point
	> 20 ng/ml	2 points
Total		... / 7 points

Un modèle logistique univarié a été construit pour prédire la probabilité de récurrence à distance, en fonction de la valeur du score (entre 0 et 7). La figure 4 représente la probabilité prédite par ce modèle: jusqu'à 3 points, la probabilité est inférieure à 20%, à partir de 4 points, la probabilité est supérieure à 40%. Un score de 6 ou 7 confère une probabilité de récurrence à distance supérieure à 90%.

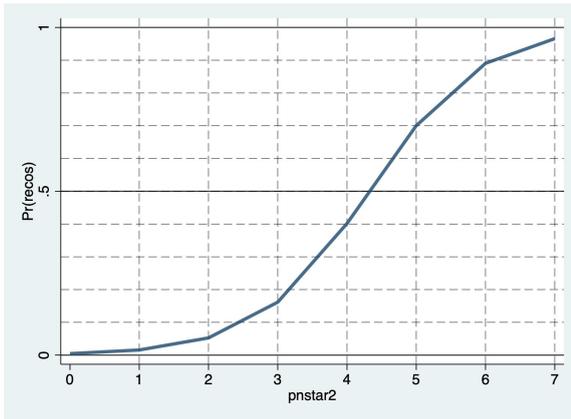


Figure 4: probabilité de récurrence à distance en fonction de la valeur du score composite. Score de récurrence à distance (de 0 à 7) et probabilité prédite par le modèle. OR pour une augmentation de 1 point: 3.48 (1.67 - 7.25 p = 0.001).

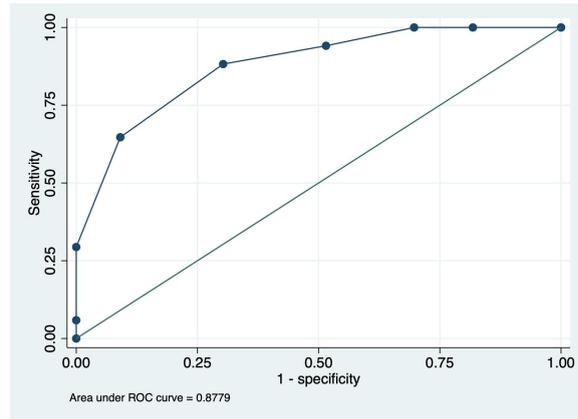


Figure 5: Aire sous la Courbe du score composite de récurrence à distance. Aire sous la courbe du score de récurrence à distance: AUC = 0.8779.

Une augmentation de 1 point du score composite correspond à un Odds Ratio 3.48 (IC95%: 1.67 - 7.25, p = 0.001). Les performances du score composite sont dans le tableau 9 pour un seuil de décision correspondant à une probabilité de 50%. L'aire sous la courbe atteint presque 88%, les VPP et VPN sont d'environ 80%.

Tableau 9: performances du score composite de récurrence à distance

Sensibilité	64.71%
Spécificité	90.91%
Pos. Predictive Value	78.57%
Neg. Predictive Value	83.33%
Classification correcte	82%
Aire sous courbe ROC	87.79%

La figure 6 présente deux courbes de survie sans récurrence à distance selon la technique de Kaplan-Meier, selon que le score est ≤ 3 ou ≥ 4 . Le risque de récurrence est significativement plus élevé si le score est supérieur à 4 (log rank test : p < 0.0001), HR 11.3 (IC95% 2.6 - 49.7, p = 0.001).

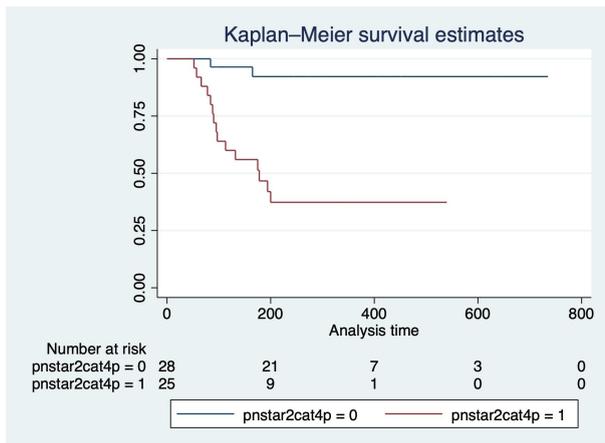


Figure 6: survie sans récurrence à distance selon que le score composite est ≤ 3 ou ≥ 4 .
 Bleu: score composite de récurrence à distance inférieur ou égal à 3. Rouge: score supérieur ou égal à 4. Log rank test $p < 0.0001$. HR 11.3 (IC95% 2.6 - 49.7, $p = 0.001$)

III. Discussion

III.1. Population

Cette étude rétrospective monocentrique porte sur 53 patients traités sur une période de deux ans et demi au CHU Limoges. Sur cette période courte, les pratiques dans notre centre sont restées stables et codifiées, reposant sur un bilan d'extension initial par TEP choline, en cas de négativité un TEP au PSMA, la radiothérapie était ensuite donnée en fractionnement classique, sur toutes les lésions.

A l'époque, la réalisation d'un TEP choline était conditionnée à un bilan d'extension négatif par scanner et scintigraphie osseuse. Certains patients avec des atteintes osseuses détectées à la scintigraphie osseuse n'ont pas eu de TEP choline et n'ont donc pas été inclus dans l'analyse. Ceci explique peut-être le nombre relativement faible de patients avec métastases osseuse (21%) comparativement à d'autres publications, comme pour l'essai STOMP (43.5%) (45).

L'échantillon de patients concernait très majoritairement des patients en situation de rattrapage (91%) après une prostatectomie, une radiothérapie de prostate ou une prostatectomie suivie d'une radiothérapie de loge; à la marge, quelques patients (9%) étaient en situation de primo-traitement avec bilan d'extension par TEP.

III.2. Absence de lien entre délai de récurrence et pronostic

Ce résultat pourrait s'expliquer par le faible nombre de récurrences précoces: seulement 10% des patients ont un délai de récurrence inférieur ou égal à 5 mois après dernier traitement, tandis que le délai est supérieur à 17 mois pour 75% des patients et que le délai médian est de plus de 3 ans (40.5 mois). Ceci pourrait être un biais de sélection résultant de la stratégie d'examen hiérarchisée: les patients avec les récurrences les plus rapides ont probablement une maladie plus agressive ou plus avancée et sont susceptibles d'avoir présenté des métastases osseuses, détectées par la scintigraphie et par conséquent ils n'ont généralement pas pu bénéficier d'une TEP.

Ces résultats ne sont donc pas nécessairement extrapolables aux patients avec des récurrences précoces (c'est-à-dire, de l'ordre de < 6 - 12 mois entre le dernier traitement et la TEP diagnostique).

III.3. Rôle pronostic des antécédents de radiothérapie

Globalement, 50% des patients avaient un antécédent de radiothérapie, soit d'emblée soit après une récurrence biologique post-prostatectomie. Cette variabilité dans les antécédents est répandue dans la littérature et reflète la variété des options thérapeutiques, on la retrouve ainsi dans plusieurs essais prospectifs concernant des patients oligométastatiques, comme OLIGOPELVIS (50% d'antécédents de radiothérapie) (49), STOMP (89% de RT) (45) ou ORIOLE (17% de RT) (53).

Nous avons, apparemment, mis en évidence un rôle fortement péjoratif d'un antécédent de radiothérapie sur la survie sans progression (HR 5.7, $p = 0.001$): ce résultat est similaire aux données de l'essai OLIGOPELVIS, dans lequel l'absence d'antécédent de radiothérapie confère un effet *protecteur* significatif, avec un hazard ratio de 0.34 ($p < 0.01$) (49). Les essais STOMP et ORIOLE n'ont pas documenté ce point mais leur population était fortement

déséquilibrée, soit en faveur de la radiothérapie (pour STOMP), soit en faveur de la chirurgie (pour ORIOLE)².

La similitude entre nos résultats et ceux d'OLIGOPELVIS incite à tenir compte d'un antécédent de radiothérapie pour anticiper l'efficacité du traitement de sauvetage et éventuellement discuter l'ajout d'un traitement par suppression androgénique.

Les mécanismes biologiques potentiellement responsables d'une moindre efficacité en cas d'irradiation antérieure restent à éclaircir. On peut émettre quelques hypothèses.

III.3.1 Pression de sélection radique

La sélection de clones radio-résistants semble plausible, cependant l'analyse des sites de récurrence a montré un très bon contrôle local, avec une majorité de récurrences à distance, puis dans une moindre mesure des récurrences régionales ganglionnaires, ce qui ne plaide pas en faveur d'une radio-résistance, mais plutôt d'une maladie micro-métastatique, restée sous le seuil de détection de la TEP au bilan d'extension.

III.3.2 Biais de recrutement

Il est possible que l'extension et l'agressivité de la maladie initiale aient joué un rôle confondant, en défaveur de la radiothérapie: ainsi, le PSA moyen au diagnostic initial était légèrement plus élevé pour les patients traités par radiothérapie que par la chirurgie exclusive (14.95 vs 10.26, $p = 0.21$ test de Student, bilatéral), de même la proportion de patients avec PSA initial > 20 (donc à haut risque selon d'Amico): 33% vs 9.7% ($p = 0.08$, test du Khi-deux, bilatéral), mais ces différences ne sont qu'une tendance. Concernant le stade de différenciation au diagnostic, le grade ISUP semble, paradoxalement, un peu plus élevé dans le groupe chirurgie que dans le groupe radiothérapie, mais ceci pourrait résulter de l'anatomopathologie plus précise sur la pièce opératoire des patients opérés. De surcroît, le grade ISUP initial n'est pas associé à un sur-risque de récurrence dans l'analyse statistique multivariée (HR 0.94, $p = 0.739$).

III.3.3 Facteurs génétiques

Une analyse récente (54) a regroupé les essais ORIOLE et STOMP et mis en évidence une signature moléculaire qui semble associée à une réponse plus courte (HR pour rPFS: 0.43, $p=0.04$). Cette signature contient des mutations inactivatrices dans certaines protéines impliquées dans la stabilité du génome et la réponse aux génotoxiques: ATM, BRCA1 et 2, RB1 et TP53. La présence d'une de ces mutations divise environ par 2 la durée de réponse à la radiothérapie des métastases. Ceci rappelle des résultats cliniques anciens³ sur les mutations de TP53 soupçonnées de diminuer l'efficacité de la radiothérapie, mais pas de la chirurgie, dans les cancers ORL (55). Si l'on pouvait croiser ces données de génétique avec les antécédents de radiothérapie, on pourrait explorer les associations entre signature moléculaire, antécédent de radiothérapie et survie sans récurrence.

III.3.4 Système immunitaire, radiothérapie, prophylaxie ganglionnaire

La radiothérapie peut avoir un impact, positif ou négatif, sur le micro-environnement tumoral et la réponse immunitaire (56). Les irradiations répétées sont pourvoyeuses de lymphopénies, surtout en cas d'irradiation prophylactique de larges volumes ganglionnaires,

² Ce qui n'interdit pas d'envisager une analyse poolée de ces deux études pour clarifier ce point.

³ Cependant ces résultats de 2001 sont antérieurs à la détermination systématique du statut HPV, aujourd'hui identifié comme un facteur pronostic majeur des néoplasies ORL.

englobant de gros vaisseaux et jouxtant des organes richement vascularisés. Les lymphopénies radio-induites sont associées à une survie inférieure dans plusieurs cancers (57). L'irradiation prophylactique des ganglions pelviens est quasi systématique en cas de cancer de prostate de haut-risque. Le bénéfice de cette irradiation (en survie sans progression) a été récemment démontré dans l'essai randomisé POP RT, pour des patients à très haut risque d'envahissement ganglionnaire (>40%) mais semble moins fort en cas de risque compris entre 20 et 40% (27). Son bénéfice pour un risque inférieur à 15% est probablement très faible. Dans notre service, l'indication d'irradiation ganglionnaire est conforme aux pratiques françaises et concerne tous les cancers de haut risque et ceux dont le risque ganglionnaire est supérieur à 15% (en général, selon la formule de Roach, parfois celle de Yale).

Peut-être faut-il envisager l'hypothèse que cette irradiation puisse diminuer le contrôle immunitaire et favoriser, dans certains cas, la diffusion d'une maladie micro-métastatique, contribuant aux récurrences à distance plus rapides observées après radiothérapie. Ceci pourrait constituer une voie d'investigation.

III.4. Prédiction des récurrences à distance

Nous avons proposé un score composite de prédiction des récurrences à distance (osseuses) basé sur le nombre de cibles hypermétaboliques à la TEP, leur localisation extra-pelvienne, le plus haut PSA enregistré au cours de l'histoire de la maladie du patient (en pratique, la plus grande valeur entre le PSA au diagnostic initial et le PSA avant la TEP) et les antécédents de radiothérapie. L'intérêt de prédire spécifiquement la récurrence à distance est de discuter la combinaison avec un traitement systémique et en particulier une hormonothérapie.

Les qualités de prédiction de ce score composite semblent satisfaisantes (AUC: 88%) sur cette population, mais il faudrait valider prospectivement ce score sur de nouveaux patients.

Ce score est simple, dans son mode de calcul et ses éléments clinico-biologiques. En pratique, on propose d'utiliser une valeur de seuil de 3 ou 4, qui correspond à une probabilité de 20 à 40%. Au-delà de 4, la probabilité augmente très rapidement. Par ailleurs, un score de 4 ou plus diminue significativement la survie sans récurrence (HR 11.3, $p = 0.001$).

Ce score est lié à la méthodologie employée: le bilan d'extension utilisait la stratégie d'examen TEP hiérarchisée déjà décrite; il n'est pas évident que ces résultats soient extrapolables à la stratégie TEP utilisant uniquement le PSMA, qui s'est développée largement dans d'autres pays.

Par ailleurs, la durée de suivi de l'étude est courte (médiane 234 jours) et peut sous-estimer le taux de récurrence à distance. Ce problème a été mitigé par l'utilisation d'une définition basée sur l'ascension par rapport au nadir. Ainsi, la grande majorité des progressions a eu lieu dans les 9 premiers mois après la fin de la radiothérapie. Cependant, l'allongement de la durée de suivi pourrait modifier les résultats.

Ce score dépend enfin de la technique de radiothérapie décrite, qui utilise généralement des volumes prophylactiques et des doses par fraction classiques. Son applicabilité à l'irradiation de métastases sur des volumes limités aux tissus envahis, en conditions d'irradiation stéréotaxique, reste à valider.

III.5. Rôle de l'hormonothérapie

Cette étude a tenté d'évaluer le rôle potentiellement protecteur d'une hormonothérapie associée sur la récurrence biologique (HR 0.45 $p = 0.247$, en analyse multivariée). Le résultat n'est pas statistiquement significatif, en raison de l'effectif total (53 patients), combiné à un

taux limité d'hormonothérapie (32%). Par ailleurs, l'hormonothérapie était proposée aux patients avec le plus fort risque de récurrence⁴, ce qui aurait pu faire discuter l'emploi d'une autre technique d'analyse statistique (exemple: par score de propension).

Le rôle de l'association d'une hormonothérapie courte a été étudié en essai randomisé, pour la radiothérapie de loge prostatique chez des patients sans atteinte ganglionnaire clinique, dans l'essai SPPORT (58), sur 1792 patients: le bénéfice en survie sans progression était significatif, que ce soit pour la radiothérapie de loge seule: HR 0.64 ($p < 0.0001$), ou pour la radiothérapie de loge avec irradiation prophylactique pelvienne: HR 0.54 ($p < 0.0001$).

Les patients de notre étude ont un risque plus élevé que ceux de SPPORT: seulement 20% étaient sans atteinte ganglionnaire, 30% avaient déjà reçu une radiothérapie de la loge, 20% avaient des métastases osseuses.

Le bénéfice de l'ajout de l'hormonothérapie courte dans une population relativement plus favorable fait donc, *a fortiori*, discuter son utilisation pour des patients à plus haut risque. Cependant, chez les patients oligo métastatiques, la qualité de vie est un critère important et l'un des objectifs de la radiothérapie peut être de retarder le moment du recours à l'hormonothérapie. Dans ce cas, l'utilisation d'un score de récurrence à distance pourrait identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une hormonothérapie associée.

III.6. Stratégie hiérarchisée des examens TEP

En France, l'accès à la TEP PSMA est restrictif, en raison de la politique de remboursement des examens. Sur la période de notre étude (2018 - 2022), la hiérarchisation imposait de réaliser une scintigraphie osseuse et un scanner TAP, puis en cas de négativité une TEP à la choline et seulement en cas de négativité du TEP choline, une TEP PSMA. A l'heure actuelle (fin 2022), cette stratégie s'est un peu simplifiée: il n'est plus nécessaire de réaliser la scintigraphie osseuse et le scanner.

Cette hiérarchisation des examens a plusieurs conséquences sur les caractéristiques de nos patients: relativement peu ont des métastases osseuses (21%), car celles-ci sont volontiers visibles sur la scintigraphie osseuse. Avec la simplification de l'accès à la TEP PSMA, on peut donc anticiper plus de métastases osseuses.

Autre conséquence, la TEP PSMA est utilisée chez nos patients avec taux de PSA particulièrement faible (taux moyen: 0.76 ng/ml) pour lesquels la sensibilité de l'examen est relativement limitée: ainsi, sur 13 PSMA effectués, 8 étaient négatifs (62%) et le taux moyen de PSA pour les examens négatifs était 0.36 ng/ml. En comparaison, le taux de PSA pour les patients avec un TEP choline positif était en moyenne de 10.46 ng / ml.

La sensibilité de la TEP PSMA est connue pour être liée au taux de PSA. Dans notre étude, la sensibilité pour un PSA < 0.5 ng/ml est de seulement 30%, pour un PSA > 0.5 ng/ml elle remonte à 66%. Ceci est globalement cohérent avec les données publiées sur la TEP PSMA, exception faite de l'IRM / TEP PSMA, un peu plus sensible (65% de sensibilité si 0.2 - 0.5 ng/ml) (28).

Globalement, la stratégie d'examen hiérarchisée réserve l'utilisation de la TEP PSMA à des conditions où le rendement de l'examen est faible. Par ailleurs, la question est ouverte de savoir si le fardeau tumoral des patients évalués seulement par TEP choline pourrait avoir été sous-évalué. Notre étude n'apporte pas de réponse, cependant, une étude rétrospective (44) semble avoir mis en évidence un bénéfice en survie sans progression à l'utilisation de la TEP PSMA contre la TEP choline; l'interprétation doit rester prudente (effectif faible et

⁴ Ainsi, il existe une corrélation positive (34%) entre l'utilisation de l'hormonothérapie et le score combiné décrit plus haut, regroupant le nombre de cibles ≥ 2 et le niveau de PSA maximum (<10 , $10-20$, >20), qui reflète une indication d'hormonothérapie adaptée au risque.

possible effet de down / up -staging). Une autre étude par Fossati et al. a montré que la TEP choline sous-estime le fardeau tumoral par rapport à la TEP PSMA, mais seulement si le taux de PSA est inférieur à 1.5 ng/ml (14).

Idéalement, une étude randomisée multicentrique comparant la stratégie hiérarchisée à une stratégie entièrement basée sur la TEP PSMA permettrait de répondre à cette question. En attendant, la prudence s'impose dans la prise en charge des patients n'ayant pas pu bénéficier d'un TEP PSMA, parce qu'ils avaient des cibles sur la TEP choline et un PSA inférieur à 1.5 - 2.0 ng/ml.

On peut aussi envisager des études rétrospectives sur les patients avec cibles sur TEP choline, n'ayant pas eu de TEP PSMA, avec un taux de PSA < 1.5 - 2.0 ng/ml, pour vérifier s'il existe un sur-risque de récurrence par rapport à des patients comparables avec PSA > 1.5 - 2.0 ng/ml: ce serait évocateur d'une sous-évaluation de leur masse tumorale par la TEP choline.

III.7. Tolérance aiguë

Les données de toxicité avant 3 mois ont mis en évidence un profil de tolérance acceptable, sans toxicité de grade 3, principalement marqué par des diarrhées de bas grade, des douleurs abdominales et exceptionnellement quelques rectorragies chez des patients déjà irradiés. Il n'a pas été mis en évidence de lien avec les histogrammes dose volume, probablement parce que nous avons respecté les contraintes de doses usuelles.

En revanche, le nombre de boost ganglionnaires pelviens et extra-pelviens montre une association significative avec la symptomatologie digestive (diarrhées: OR 2.0, $p = 0.005$, douleurs abdominales: OR 4.2, $p = 0.025$). Ceci est conforme à l'intuition et incite à limiter la taille et la dose de ces boosts autant que possible. La tolérance à moyen ou long terme n'est pas encore connue.

Ces toxicités aiguës sont en ligne avec celles publiées dans l'essai OLIGOPELVIS (59), qui utilise une stratégie d'irradiation proche de la nôtre, sur une population plus homogène. En particulier, le taux de diarrhées G2 dans OLIGOPELVIS est 12%, semblable au 9% de notre étude.

Globalement, l'analyse des toxicités aiguës ne montre pas de signal inquiétant ou d'atypie par rapport aux données publiées, mais la surveillance des toxicités tardives devra être poursuivie.

III.8. Efficacité

Nous avons comparé nos résultats à ceux de 3 essais importants de radiothérapie chez des patients oligométastatiques: STOMP (45) (stéréotaxie, TEP choline, pas d'hormonothérapie), ORIOLE (53) (stéréotaxie, TEP PSMA, pas d'hormonothérapie) et OLIGOPELVIS (49) (radiothérapie classique, TEP choline/psma, hormonothérapie).

La médiane de survie sans récurrence dans notre étude est de 11.4 mois, un peu supérieure à STOMP (10 mois), qui est une étude possiblement pénalisée par 89% de patients avec un antécédent de radiothérapie (contre 50% dans notre étude).

La médiane de survie sans récurrence dans ORIOLE n'était pas atteinte à la date d'analyse, on peut cependant comparer le taux de PFS à 12 mois : environ 70% dans ORIOLE vs 45% dans notre étude. Il est possible que ORIOLE soit favorisée par un nombre plus faible de patients avec antécédent de radiothérapie (17%) et peut-être par un staging TEP meilleur avec du PSMA.

Enfin, dans OLIGOPELVIS, la médiane de survie sans récurrence biologique est nettement plus longue que la nôtre (24.9 mois); cependant la définition de la récurrence d'OLIGOPELVIS

nécessite de dépasser le PSA à l'inclusion (STOMP et ORIOLE utilisent une hausse de 25% au-dessus du nadir), ce qui peut pénaliser nos résultats. Un point important semble être l'hormonothérapie systématique dans OLIGOPELVIS, d'une durée de 6 mois; la récupération d'un taux de testostérone supérieur au taux de castration a été évaluée et en moyenne, durait 8 mois: la durée moyenne d'hormonosuppression était donc de 14 mois; on constate que cette durée correspond à l'écart entre leur médiane de survie sans progression et la nôtre. Par ailleurs, les patients de OLIGOPELVIS étaient sélectionnés, avec des maladies moins avancées (pas de ganglions rétropéritonéaux ni de métastases osseuses). La proportion de patients avec des antécédents de radiothérapie était proche de la nôtre.

Cette comparaison incite à réfléchir à plusieurs axes d'amélioration: le recours au TEP PSMA, actuellement restrictif (supra), ainsi que les indications d'hormonothérapie pour les patients les plus à risque de récurrence.

III.9. Hormonothérapie optimale?

Une question reste ouverte: l'hormonothérapie classique courte utilisée dans OLIGOPELVIS a-t-elle un effet cytostatique ("retardant") qui disparaît à l'arrêt de l'hormonothérapie; ou bien a-t-elle un effet cytotoxique, qui persiste à l'arrêt. Les données de SPPORT pour des radiothérapies de loge de patients N0 semblent montrer un effet de long terme de l'hormonothérapie courte, mais les données d'OLIGOPELVIS (patients en récurrence N+) évoquent plutôt un effet cytostatique, avec des récurrences qui commencent juste après l'arrêt de l'hormonothérapie, à un rythme similaire aux données de notre étude et de l'essai STOMP: ainsi, après un plateau initial de 9 mois, environ 50% des patients d'OLIGOPELVIS récidivent en 13 mois.

Aussi, pour certains patients à haut risque, l'hormonothérapie à associer serait peut-être une hormonothérapie classique *longue ou intermittente*, voire une hormonothérapie de nouvelle génération, plutôt qu'une hormonothérapie classique *courte*. Ceci serait à moduler, en fonction des objectifs de qualité de vie et pourrait faire l'objet d'essais cliniques.

III.10. Développements futurs

L'ajout d'une hormonothérapie au traitement des patients oligométastatiques n'est pas un standard, mais la tendance actuelle va dans la direction d'une association plus fréquente avec la radiothérapie: par exemple, l'étude PEACE V, en cours, utilise une hormonothérapie classique courte dans le bras de référence (51), possiblement inspirée des résultats positifs de SPPORT chez des patients N0.

Notre étude rétrospective a identifié certains facteurs de risque de récurrence à distance, résumés dans un score clinico-biologique, qui pourraient aider à guider certaines indications d'hormonothérapie, en particulier si la récurrence à distance est anticipée dans un délai court.

Le type d'hormonothérapie est néanmoins une question non résolue; l'hormonothérapie classique courte pourrait devenir un standard pour les patients N0 en radiothérapie de loge prostatique; en revanche son intérêt pour les patients oligométastatiques, avec antécédent d'irradiation, par rapport à une hormonothérapie classique longue, intermittente, ou de nouvelle génération, reste à démontrer. Des essais seront nécessaires.

L'analyse des sites de récurrence a montré un taux de contrôle local très satisfaisant, et un taux de récurrence régionale, de l'ordre de 25%, résultant *a priori* de notre utilisation des volumes prophylactiques. Concernant la barre lombo-aortique, elle n'est pas toujours traitée en totalité afin de limiter la dose au tube digestif et aux reins, cependant cette irradiation est envisageable (par exemple, en radiothérapie du col utérin) et a été réalisée pour quelques

patients, néanmoins elle n'est probablement pas souhaitable dans tous les cas, entre autres car la dose déposée sur les corps vertébraux, sites métastatiques privilégiés, peut limiter les possibilités d'irradiation ultérieure.

La question de la désescalade des volumes prophylactiques sur des patients sélectionnés se pose (traitement partiel des aires ganglionnaires: unilatéral, ou sur des hauteurs limitées), comme c'est la pratique dans certains centres, par exemple en Allemagne, avec des résultats intéressants (47), mais ceci nécessite peut-être un staging optimal par TEP PSMA. Les bénéfices théoriques de cette désescalade pourraient être une meilleure tolérance intestinale, la préservation du potentiel de ré-irradiation lors des récurrences, la limitation des lymphopénies, possiblement l'épargne d'une réponse du système immunitaire contre la tumeur. Mais en France, l'accès restrictif au TEP PSMA ne permettrait de proposer cette approche qu'à une poignée de patients par an sur notre centre (dans notre série, 5 patients sur 53, en 2,5 ans). On pourrait envisager un essai clinique pour inclure plus de patients.

L'évolution prévisible dans les techniques de radiothérapie devrait faire une part plus grande aux traitements en conditions stéréotaxiques. La réduction du nombre de séances apportera un bénéfice logistique aux patients et le contrôle local devrait être aussi bon qu'avec la radiothérapie classique, cependant la question de la place de la prophylaxie ganglionnaire est posée, car elle n'est pas validée en hypofractionnement extrême. Il faudrait donc essayer de progresser sur la détermination des patients susceptibles de ne pas bénéficier de la prophylaxie ganglionnaire (analyse secondaire des données des essais POP-RT, SPPORT, OLIGOPELVIS, etc), ainsi que l'exploration de prophylaxies ganglionnaires plus économes en volume qui sont déjà pratiquées ailleurs. Par ailleurs, des essais randomisés amèneront peut-être des réponses dans quelques années, comme PEACE-V (STORM) qui évaluera le rôle de la prophylaxie ganglionnaire et utilisera une hormonothérapie classique courte dans chaque bras (51), chez des patients oligométastatiques au pelvis.

Conclusion

Cette étude rétrospective a permis d'évaluer la tolérance et l'efficacité à court terme de l'irradiation des cancers de prostate guidée par la TEP telle qu'elle est actuellement réalisée au CHU Limoges, sur une population représentative de notre pratique habituelle, comportant une grande majorité de patients en récurrence après un traitement local. La tolérance semble très satisfaisante à court terme, mais les données de toxicité tardive restent à collecter. Pour l'efficacité, la comparaison à des publications utilisant des populations différentes est délicate, d'autant que le recours à l'hormonothérapie varie énormément d'une étude à l'autre. Nous avons confirmé le rôle péjoratif d'un antécédent de radiothérapie sur la survie sans récurrence, phénomène déjà remarqué par d'autres auteurs et nous avons proposé un score composite permettant d'identifier les patients les plus à risque de récurrence à distance, donc potentiellement candidats à une hormonothérapie associée. Ce score composite utilise des éléments clinico-biologiques facilement accessibles (PSA maximum, nombre et localisation des lésions à la TEP, antécédent de radiothérapie). Certains auteurs ont également proposé une signature moléculaire de prédisposition à la récurrence qui semble tout à fait intéressante. La combinaison de ces approches pourrait être prometteuse.

De nombreuses questions restent non résolues, comme la place de la prophylaxie ganglionnaire et l'escalade ou la désescalade des volumes d'irradiation, le choix du meilleur type d'hormonothérapie, les éventuelles limites de la stratégie française de TEP hiérarchisée (choline / psma). De nombreux travaux et essais seront nécessaires pour tenter d'y apporter des réponses. Enfin, nous envisageons la transition future vers plus de traitement en conditions stéréotaxiques, et nous devons réfléchir à ses modalités et au mode de sélection des patients.

Nous espérons que cette étude motivera d'autres jeunes oncologues radiothérapeutes à explorer un domaine passionnant, évolutif, où des arbitrages doivent être faits entre efficacité, toxicité, qualité de vie et où il faudra choisir dans une variété croissante de traitements systémiques tout en intégrant les informations toujours plus riches de l'imagerie métabolique et traditionnelle.

Références bibliographiques

1. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate. *Prog En Urol*. nov 2020;30(12):S136-251.
2. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1995;13(1):8-10.
3. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. juin 2011;8(6):378-82.
4. 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*. déc 2018;392(10162):2353-66.
5. Risko R, Merdan S, Womble PR, Barnett C, Ye Z, Linsell SM, et al. Clinical predictors and recommendations for staging computed tomography scan among men with prostate cancer. *Urology*. déc 2014;84(6):1329-34.
6. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*. mars 2003;61(3):607-11.
7. Gabriele D, Collura D, Oderda M, Stura I, Fiorito C, Porpiglia F, et al. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol*. avr 2016;34(4):517-23.
8. Hövels AM, Heesakkers R a. M, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. avr 2008;63(4):387-95.
9. Sepulcri M, Fusella M, Cuppari L, Zorz A, Paiusco M, Evangelista L. Value of 18F-Fluorocholine PET/CT in Predicting Response to Radical Radiotherapy in Patients with Localized Prostate Cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. juill 2021;S2405630821000677.
10. Lips IM, van der Heide UA, Haustermans K, van Lin EN, Pos F, Franken SP, et al. Single blind randomized Phase III trial to investigate the benefit of a focal lesion ablative microboost in prostate cancer (FLAME-trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. déc 2011;12(1):255.
11. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. févr 2006;47(2):287-97.
12. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68 Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. déc 2016;70(6):926-37.
13. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer

before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Lond Engl.* 11 avr 2020;395(10231):1208-16.

14. Fossati N, Scarcella S, Gandaglia G, Suardi N, Robesti D, Boeri L, et al. Underestimation of Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Assessing Tumor Burden in Prostate Cancer Nodal Recurrence: Head-to-Head Comparison of 68Ga-PSMA and 11C-Choline in a Large, Multi-Institutional Series of Extended Salvage Lymph Node Dissections. *J Urol* [Internet]. août 2020 [cité 29 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1097/JU.0000000000000800>
15. Michaud L, Touijer KA, Mauguen A, Zelefsky MJ, Morris MJ, Lyashchenko SK, et al. 11 C-Choline PET/CT in Recurrent Prostate Cancer: Retrospective Analysis in a Large U.S. Patient Series. *J Nucl Med.* juin 2020;61(6):827-33.
16. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med.* 1 juin 2007;48(6):932-45.
17. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2014;41(1):11-20.
18. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, Delprado W, Ting F, Nguyen Q, et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int.* févr 2017;119(2):209-15.
19. van Kalmthout LWM, van Melick HHE, Lavalaye J, Meijer RP, Kooistra A, de Klerk JMH, et al. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer. *J Urol.* mars 2020;203(3):537-45.
20. Cytawa W, Seitz AK, Kircher S, Fukushima K, Tran-Gia J, Schirbel A, et al. 68Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2020;47(1):168-77.
21. Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX, Samartunga H, Yaxley AJ, Coughlin G, et al. Outcomes of Primary Lymph Node Staging of Intermediate and High Risk Prostate Cancer with 68 Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Compared to Histological Correlation of Pelvic Lymph Node Pathology. *J Urol.* avr 2019;201(4):815-20.
22. Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, et al. Initial Experience of 68Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* mars 2016;69(3):393-6.
23. Klingenberg S, Jochumsen MR, Uihøi BP, Fredsøe J, Sørensen KD, Borre M, et al. 68 Ga-PSMA PET/CT for Primary Lymph Node and Distant Metastasis NM Staging of High-Risk Prostate Cancer. *J Nucl Med.* févr 2021;62(2):214-20.
24. Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, Beck TI, Reichel K, Krönig M, et al. Detection Rate of 18 F-Choline PET/CT and 68 Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT for Prostate Cancer Lymph Node Metastases with Direct Link from PET to Histopathology: Dependence on the Size of Tumor Deposits in Lymph Nodes. *J Nucl Med.* juill 2019;60(7):971-7.

25. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of 68 Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* mai 2016;195(5):1436-43.
26. Nandurkar R, van leeuwen P, Stricker P, Woo H, Kooner R, Yuen C, et al. 68 Ga-HBEDD PSMA-11 PET/CT staging prior to radical prostatectomy in prostate cancer patients: Diagnostic and predictive value for the biochemical response to surgery. *Br J Radiol.* mars 2019;92(1095):20180667.
27. Murthy V, Maitre P, Kannan S, Panigrahi G, Krishnatry R, Bakshi G, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 10 avr 2021;39(11):1234-42.
28. Kranzbühler B, Müller J, Becker AS, Garcia Schüler HI, Muehlematter U, Fankhauser CD, et al. Detection Rate and Localization of Prostate Cancer Recurrence Using 68 Ga-PSMA-11 PET/MRI in Patients with Low PSA Values ≤ 0.5 ng/mL. *J Nucl Med.* févr 2020;61(2):194-201.
29. Abufaraj M, Grubmüller B, Zeitlinger M, Kramer G, Seitz C, Haitel A, et al. Prospective evaluation of the performance of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT(MRI) for lymph node staging in patients undergoing superextended salvage lymph node dissection after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* sept 2019;46(10):2169-77.
30. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *RadioGraphics.* janv 2018;38(1):200-17.
31. Piert M, Park H, Khan A, Siddiqui J, Hussain H, Chenevert T, et al. Detection of Aggressive Primary Prostate Cancer with 11 C-Choline PET/CT Using Multimodality Fusion Techniques. *J Nucl Med.* oct 2009;50(10):1585-93.
32. Chiu LW, Lawhn-Heath C, Behr SC, Juarez R, Perez PM, Lobach I, et al. Factors Predicting Metastatic Disease in 68 Ga-PSMA-11 PET-Positive Osseous Lesions in Prostate Cancer. *J Nucl Med.* déc 2020;61(12):1779-85.
33. Sprute K, Kramer V, Koerber SA, Meneses M, Fernandez R, Soza-Ried C, et al. Diagnostic Accuracy of 18 F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence. *J Nucl Med.* févr 2021;62(2):208-13.
34. Rauscher I, Krönke M, König M, Gafita A, Maurer T, Horn T, et al. Matched-Pair Comparison of 68 Ga-PSMA-11 PET/CT and 18 F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* janv 2020;61(1):51-7.
35. Fendler WP, Calais J, Allen-Auerbach M, Bluemel C, Eberhardt N, Emmett L, et al. 68 Ga-PSMA-11 PET/CT Interobserver Agreement for Prostate Cancer Assessments: An International Multicenter Prospective Study. *J Nucl Med.* oct 2017;58(10):1617-23.
36. Toriihara A, Nobashi T, Baratto L, Duan H, Moradi F, Park S, et al. Comparison of 3 Interpretation Criteria for 68 Ga-PSMA11 PET Based on Inter- and Intra-reader Agreement. *J Nucl Med.* avr 2020;61(4):533-9.

37. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med.* mars 2018;59(3):469-78.
38. Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR, Armstrong WR, Williams J, Calais J. Total-Body 68 Ga-PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines. *J Nucl Med.* mars 2020;61(3):405-11.
39. Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA. Proposal for a Structured Reporting System for Prostate-Specific Membrane Antigen–Targeted PET Imaging: PSMA-RADS Version 1.0. *J Nucl Med.* mars 2018;59(3):479-85.
40. Yin Y, Werner RA, Higuchi T, Lapa C, Pienta KJ, Pomper MG, et al. Follow-up of Lesions with Equivocal Radiotracer Uptake on PSMA-Targeted PET in Patients with Prostate Cancer: Predictive Values of the PSMA-RADS-3A and PSMA-RADS-3B Categories. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* avr 2019;60(4):511-6.
41. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, et al. 68 Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int.* mai 2016;117(5):732-9.
42. Picchio M, Berardi G, Fodor A, Busnardo E, Crivellaro C, Giovacchini G, et al. 11C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet].* 6 mars 2014 [cité 24 juill 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2734-6>
43. Henkenberens C, von Klot CA, Ross TL, Bengel FM, Wester HJ, Merseburger AS, et al. (68)Ga-PSMA ligand PET/CT-based radiotherapy in locally recurrent and recurrent oligometastatic prostate cancer : Early efficacy after primary therapy. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* juill 2016;192(7):431-9.
44. Deijen CL, Vrijenhoek GL, Schaake EE, Vogel WV, Moonen LMF, Pos FJ, et al. PSMA-11-PET/CT versus choline-PET/CT to guide stereotactic ablative radiotherapy for androgen deprivation therapy deferral in patients with oligometastatic prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* sept 2021;30:1-6.
45. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 10 févr 2018;36(5):446-53.
46. Ost P, Jereczek-Fossa BA, Van As N, Zilli T, Tree A, Henderson D, et al. Pattern of Progression after Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Nodal Recurrences. *Clin Oncol.* sept 2016;28(9):e115-20.
47. Soldatov A, von Klot CAJ, Walacides D, Derlin T, Bengel FM, Ross TL, et al. Patterns of Progression After 68Ga-PSMA-Ligand PET/CT-Guided Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol.* janv 2019;103(1):95-104.
48. Lépinoy A, Silva YE, Martin E, Bertaut A, Quivrin M, Aubignac L, et al. Salvage extended field or involved field nodal irradiation in 18F-fluorocholine PET/CT oligorecurrent nodal failures from prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2019;46(1):40-8.

49. Supiot S, Vaugier L, Pasquier D, Buthaud X, Magné N, Peiffert D, et al. OLIGOPELVIS GETUG P07, a Multicenter Phase II Trial of Combined High-dose Salvage Radiotherapy and Hormone Therapy in Oligorecurrent Pelvic Node Relapses in Prostate Cancer. *Eur Urol.* oct 2021;80(4):405-14.
50. Kroeze SGC, Henkenberens C, Schmidt-Hegemann NS, Vogel MME, Kirste S, Becker J, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography–detected Oligorecurrent Prostate Cancer Treated with Metastases-directed Radiotherapy: Role of Addition and Duration of Androgen Deprivation. *Eur Urol Focus.* mars 2021;7(2):309-16.
51. De Bruycker A, Spiessens A, Dirix P, Koutsouvelis N, Semac I, Liefhooghe N, et al. PEACE V – Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): a study protocol for a randomized controlled phase II trial. *BMC Cancer.* déc 2020;20(1):406.
52. Noël G, Antoni D. Organs at risk radiation dose constraints. *Cancer/Radiothérapie.* févr 2022;26(1-2):59-75.
53. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 mai 2020;6(5):650.
54. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, Deek RA, Fonteyne V, Mendes AA, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol.* 24 août 2022;JCO.22.00644.
55. Alsner J, Sørensen SB, Overgaard J. TP53 mutation is related to poor prognosis after radiotherapy, but not surgery, in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol.* mai 2001;59(2):179-85.
56. Serre R, Deutsch E, Huguet F, Pointreau Y. Immuno-radiothérapie : une revue du rationnel, développements cliniques récents et perspectives futures. *Cancer/Radiothérapie.* août 2022;S1278321822001317.
57. Damen PJJ, Kroese TE, van Hillegersberg R, Schuit E, Peters M, Verhoeff JJC, et al. The Influence of Severe Radiation-Induced Lymphopenia on Overall Survival in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol.* nov 2021;111(4):936-48.
58. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, Gomella LG, Low DA, Bruner DW, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *The Lancet.* mai 2022;399(10338):1886-901.
59. Vaugier L, Palpacuer C, Rio E, Goineau A, Pasquier D, Buthaud X, et al. Early Toxicity of a Phase 2 Trial of Combined Salvage Radiation Therapy and Hormone Therapy in Oligometastatic Pelvic Node Relapses of Prostate Cancer (OLIGOPELVIS GETUG P07). *Int J Radiat Oncol.* avr 2019;103(5):1061-7.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Radiothérapie de cancer de prostate guidée par la TEP, tolérance, efficacité, facteurs de récurrence.

Ce travail présente la radiothérapie (RT) du cancer de prostate guidée par TEP au CHU de Limoges, sur 53 patients entre 2018 et 2022, majoritairement oligométastatiques métachrones avec atteinte ganglionnaire (78%), osseuse (21%). Le fractionnement est classique, les volumes couvrent les lésions TEP, la prostate ou la loge, éventuellement irradiation élective nodale et hormonothérapie associée (32%). Tolérance aiguë : sans toxicité de grade 3, diarrhées (28%), douleurs abdominales (17%), cystites (7.5%), rectorragies (5.7%). Le nombre de cibles est associé à la survenue des toxicités gastro-intestinales. La survie sans récurrence biologique médiane est 11.4 mois. Les sites de récurrence sont l'os (18% à 55%), les ganglions (23% à 24%). Les récurrences osseuses sont prédites par un score composite groupant un antécédent de RT, un nombre de cibles TEP > 1, la localisation pelvienne vs extra-pelvienne, une métastase osseuse, le PSA maximum. Pour un score > 3, le hazard ratio est 11.3 (p=0.001) et un modèle logistique univarié a une AUC 88% et un taux de classification correcte 82%. Ce travail rétrospectif confirmerait le caractère péjoratif des antécédents de radiothérapie et identifie aussi d'autres facteurs péjoratifs. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le délai depuis le dernier traitement et la récurrence, ceci résulte a priori de biais de sélection (scintigraphie osseuse négative). L'hormonothérapie joue un rôle protecteur mais la relation n'est pas statistiquement significative. Ces résultats pourraient orienter les discussions sur le traitement systémique à associer chez les patients oligométastatiques.

Mots-clés : cancer de prostate, radiothérapie, TEP, oligométastatique, tolérance, efficacité

PET-guided radiotherapy of prostate cancer, tolerance, efficacy, predictive factors of recurrence.

This work presents the radiotherapy (RT) of prostate cancer guided by PET at the University Hospital of Limoges, on 53 patients between 2018 and 2022, mostly oligometastatic metachronous with lymph node (78%) or bone (21%) involvement. Normofractionation is used, the volumes cover the PET lesions, the prostate or the lodge, possibly elective nodal irradiation and associated hormone therapy (32%). Acute tolerance: no grade 3 toxicity, diarrhea (28%), abdominal pain (17%), cystitis (7.5%), rectorrhagia (5.7%). The number of targets is associated with the occurrence of gastrointestinal toxicities. The median biological recurrence-free survival was 11.4 months. The sites of recurrence are bone (18% to 55%), lymph nodes (23% to 24%). Bone recurrence was predicted by a composite score grouping previous RT, number of PET targets > 1, pelvic vs extra-pelvic location, bone metastasis, maximum PSA. For a score > 3, the hazard ratio was 11.3 (p=0.001) and a univariate logistic model had an AUC 88% and a correct classification rate 82%. This retrospective work would confirm the pejorative character of the history of radiotherapy and also identifies other pejorative factors. We did not find any relationship between the time since the last treatment and recurrence, which is a priori due to selection bias (negative bone scan). Hormone therapy tends to play a protective role but the relationship is not statistically significant. These results could guide discussions on the systemic treatment to be associated in oligometastatic patients.

Keywords : prostate cancer, radiotherapy, PET, oligometastatic, tolerance, efficacy

