

Année 2023-2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État par

Camille SIMCHOWITZ

Né le 17/05/1996 à Le Port (974)

TITRE

**Radiothérapie stéréotaxique des récurrences ganglionnaires de cancer de la prostate :
étude rétrospective des facteurs prédictifs.**

Présentée et soutenue publiquement le **23/09/2024** devant un jury composé de :

Président du jury : Professeur Frank BRUYERE, Urologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du jury :

Docteur Yoann POINTREAU, Oncologie-Radiothérapie, Centre Jean Bernard – Le Mans

Docteur Mathilde CANCEL, Oncologie médicale, MCU-PH, Faculté de médecine –Tours

Docteur Yann VENEL, Médecine nucléaire, PH, CHU –Tours

**Directeur de thèse : Professeur Gilles CALAIS, Oncologie-Radiothérapie, Faculté de
Médecine – Tours**

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVAREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie Orthophoniste || CORBINEAU Mathilde | Orthophoniste |
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits aux indigents, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs parents. Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères et consœurs si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Pr Calais, je vous remercie d'avoir accepté de diriger mon travail, votre placidité, votre expertise et vos conseils m'ont permis de mener cette thèse sereinement. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect le plus sincère.

Au Pr Bruyère, je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de présider mon jury, c'est un honneur pour moi. Je tiens à vous témoigner mon profond respect.

Au Dr Pointreau, merci de m'avoir ouvert les portes du centre Jean Bernard pour le recueil et d'avoir pris le temps d'évaluer ma thèse. Je vous exprime toute ma gratitude.

Au Dr Cancel, je te remercie de prendre part à ce jury. Ma formation en oncologie médicale doit beaucoup à tes enseignements théoriques et pratiques prodigués avec bienveillance et pédagogie. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

Au Dr Venel, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Je tiens à vous témoigner mon profond respect.

Merci à tous ceux qui ont croisé ma route au cours de ma formation.

Aux membres du CORAD, merci au **Dr Chapet** et au **Pr Barillot** pour votre enseignement et votre bienveillance. Merci à **Sofia** et **Laurie** pour votre sympathie et votre mentorat. Merci à **Astrid** d'avoir été la mère d'un enfant turbulent quand la RCP gynéco s'éternisait.

A l'équipe de Blois, merci au **Dr El-Yamani** et au **Dr Arsene** qui m'a confirmé dans mon choix de l'oncologie par son enseignement et sa gentillesse.

Au centre St-Jean, je te remercie **Charles** pour ton enthousiasme et nos discussions, **François** pour être mon inspiration à devenir un meilleur médecin au service des patients, **Thomas** pour l'émulation intellectuelle et la soif d'apprendre que tu m'as transmise, **Fanny** pour l'ORL que tu m'as appris avec beaucoup de patience et le **Dr Berger** pour m'avoir accueilli dans cette équipe incroyable.

Au service d'oncologie médicale de Tours, merci au **Pr Linassier**, **Hélène**, **Marie-Agnès**, **Elise**, **Marion**, **Marine**, **Catherine**, **Fanny**, **Romaine** et mention spéciale à **Bérengère** et **Cecilia** qui ont égayé mon stage en hospitalisation.

A toute l'équipe du CORT 37, à **Aurélien**, **Tévy**, **Thomas**, **Pierre**, **Pierre-Etienne**, **Philippe**, **Mélanie** et toute l'équipe, merci pour votre confiance et votre bonne humeur. Mention spéciale à **Guillemette** pour ton hébergement parisien où j'ai passé une année formidable.

A l'équipe ImmunoRad de Gustave Roussy, au **Pr Deutsch**, **Michele**, **Marine**, **Pierre-Antoine**, **Camille** et ceux que j'oublie, merci de m'avoir initié à la recherche au sein de votre sympathique équipe.

A l'institut Curie Paris, à Manon Kissel de m'avoir pris sous ton aile, ton enseignement m'est inestimable, tu m'as donné le goût à la curiethérapie et à tant d'autres aspects de notre profession, je ne te remercierais jamais assez et j'espère pouvoir travailler à nouveau avec toi sur de futurs projets. Merci à **Pascal Pommier** pour ton expérience, ta gentillesse et ton indulgence face à mon entêtement de ne pas essayer la bétadine avant de coller les champs. Merci au **Pr Crehange**, votre expertise et votre calme sont des inspirations pour moi et j'ai grandement appris à vos côtés, j'espère que vous lirez ce travail avec intérêt. Merci à **Sofiane, Yacine** et **Pierre** pour votre disponibilité et vos nombreux conseils.

A l'équipe de radiologie de Gustave Roussy, au Pr Balleyguier qui a eu la gentillesse de m'accueillir, à **Lola, François, Lama, Rémi, Samy** et tous ceux que j'oublie. Par votre pédagogie et vos connaissances en imagerie, vous auriez pu me faire douter sur mon choix de spécialité si je vous avais rencontré plus tôt. Mention spéciale à **Gabriel**, tu sais allier professionnalisme et humour avec une virtuosité inégalée. J'espère que vous vous rappellerez ces gentils mots lorsque la vidéo de fin de stage, piquante, sortira...

A l'équipe d'Orléans du Dr Champeaux-Orange, Je n'ai pas encore eu l'occasion de vous rencontrer mais je vous remercie d'avoir accepté que ma formation se poursuive au sein de votre service, j'ai hâte de commencer cette nouvelle étape de ma vie.

A ma famille

A ma mère, tu me connais et me comprends comme personne d'autre, tu es mon premier soutien et mes plus précieux conseils.

A mon père, tu as mille casquettes (ou chapeaux) pour moi, mentor, meilleur ami, adversaire, mes réussites te doivent beaucoup. J'espère te rendre fier.

Arielle, tu es responsable de mon bonheur depuis plus de deux ans, merci d'être toujours là pour moi, ce travail en est un exemple parmi tant d'autres, je t'aime.

A mes frères et sœurs,

Sarah tu es un rayon de soleil et notre humeur s'illumine dès que je te vois. **Etienne** et **Marine** mon admiration pour vous n'a d'égal que celle vouée à RF, vous êtes un modèle et nous nous efforçons de vous ressembler. Etienne, je veux que tu saches que le respect que je te porte ne sera jamais entaché par tes dérives au ping-pong. **Barbara**, tu es un exemple de gentillesse et de dévouement, je vous souhaite le meilleur avec **Cédric** et **Gaspard**. **Hugo**, mon frère adoré, mon frère japonais, ton petit frère devient docteur ! Fini les extravagances passées, on se revoit avec **Maho** pour ton mariage en kimono. **Myriam**, je suis prêt à te pardonner de ne pas avoir fait médecine si tu construis la première fusée pour Mars. **Sacha**, je suis très fier de la personne que tu es devenue, ta résilience et ta détermination, même (surtout ?) en maths sont une leçon pour nous tous. **Wladimir**, tu es le seul à avoir encore une chance de devenir sportif professionnel ou prix Nobel, on compte sur toi.

A Uguette, ma princesse, tu es la plus mignonne et gentille Whippet sur Terre, ton père qui t'aime.

Au reste de ma famille, trop nombreuse pour pouvoir tous les citer, je pense aussi à vous.

A l'internat

A Jean, l'incontournable, l'antagoniste, à l'Argentine, à l'Union Rurale et à la médaille d'or de squash L.A 2028... **Sarah**, tu as eu le rôle d'une grande sœur tout au long de mon internat et tu continues maintenant qu'il touche à sa fin, je ne te remercierai jamais assez, je te souhaite beaucoup de réussite dans tout tes projets ! **Laurene**, je suis fier d'avoir été à tes côtés un bastion bordelais en Touraine, merci pour ta bonne humeur et ton aide lors de mes premiers pas en radiothérapie. **Guillaume**, merci d'être perché et de m'avoir fait découvrir le multiverse, il faut penser à publier nos discussions itinérantes : « Sur la nature de l'être » par Feugier et Simchowicz. **Florian**, le S, la valeur sûre, mon phare dans les ténèbres de la CEBF, je te souhaite plein de bonheur avec ta petite famille. **Alexia**, ces looonnnngues semaines sous le feu de l'hospi ont forgé notre amitié. Depuis, tu es devenue ma première source d'information médicale et de fous rires à coups d'auscultation abdo salvatrices, de dosages morphiniques appuyés ou de câlins collectifs au PSLV. **Yazid**, merci de venir chercher ta mallette de poker et de me remettre cette rotule en place ! **Nicolas**, on a monté les marches de l'internat comme celles de Chambord, sans jamais se croiser en stage. C'est peut-être plus raisonnable, on a eu un aperçu de la synergie aux rares occasions qui nous ont réunies. **Alizée**, à nos contournages de plexus brachiaux, notre intermède parisien et notre future association sur la côte d'Azur. **Mathieu**, je te remercie pour ton calme, ton humilité et pour tes conseils qui m'ont beaucoup apportée. **La team oncofive**, à mon capitaine **Jérémie, Jordan, Aurélien, Arthur, François, Nicolas, Paul, Amélie**, à tous ceux qui ont pu rendre ce championnat possible et à toutes les plaintes que vous n'avez pas déposées contre la gazette diffamatoire, merci.

Aux tourangeaux, Marie-Alix, Mathilde, Maïwenn, Alistair, Charles et Louis, merci d'avoir supporté mes humeurs, mes théories et mes parties de poker, vous êtes un pilier sur lequel repose une bonne partie de mon internat.

A l'externat

A Basile, l'Incorruptible, le Che, ma caution rouge, ça marche par 3 bien sûr...mais 5 ?? **Yann**, pour avoir flairé le CRS en moi au milieu d'une foule hostile. **Ivan**, mon lapin, merci pour tout. J'espère que tu ne manqueras pas ce rendez-vous... **Benjamin**, tu m'as sauvé d'une banqueroute certaine par ta maîtrise du HU, je ne l'oublierai pas. Vivement qu'on lance une balle ou deux pour voir si tu n'as rien perdu. **Juan**, mon colombien préféré, merci pour ta présence et ton amitié. **Thomas**, la dernière elle est pour moi, oui, mais celle d'avant ? merci pour nos trois années incroyables et tes diners aux petits oignons. **Chiara**, tu as été ma petite sœur pendant 3 ans, et tu garderas une place particulière pour moi, même si tu devais choisir urgentiste. **Paul**, merci pour ce steak de boucher et nos foots aux Miquelots. **Valentine**, pour ces années partagées et nos souvenirs communs, je te souhaite le meilleur.

A l'enfance

A Clément et Mathilde, bravo pour la maison, j'espère que le palmier est aussi beau que lorsque je l'ai laissé, on se retrouve au printemps, il ne faudra pas lâcher ma roue dans le Ventoux ! **Marin et Cindy**, profitez de votre avance, je me mets au trail à la rentrée. **Alexi et Claire**, je suis très heureux de devenir tonton, à bientôt pour fêter ça. **Valentin et Teddy** les petits princes de Berlin, la prochaine à Amsterdam. **Matéo**, merci d'avoir été là à chaque étape, à nos centaines d'histoires et à celles qui nous attendent.

Résumé

Radiothérapie stéréotaxique des récidives ganglionnaires de cancer de la prostate : étude rétrospective des facteurs prédictifs.

Contexte : La rechute ganglionnaire du cancer de la prostate représente un défi pour les traitements focaux. Chez certains patients, la radiothérapie stéréotaxique peut offrir un contrôle local important, retarder la mise en place de thérapie de privation androgénique (ADT) pour les patients hormonosensibles ou l'intensification du blocage hormonal pour les patients résistants à la castration.

Objectifs : Évaluer l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique de rattrapage chez les hommes atteints de rechutes ganglionnaires oligorécurrentes du cancer de la prostate et identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Nous avons également rapporté le contrôle local et la toxicité.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, intéressant les patients traités par CyberKnife à Tours entre décembre 2011 et février 2023 d'une récidive ganglionnaire de cancer de la prostate. La progression était définie comme deux niveaux consécutifs de PSA au-dessus du niveau de l'inclusion et/ou des preuves cliniques de progression selon RECIST 1.1 et/ou l'instauration d'un nouveau traitement et/ou décès de toute cause. La progression locale a été analysée sur des critères de taille et de SUV de l'adénopathie. La toxicité a été gradée selon la CTCAE.v5 (Critères de terminologie commune pour les événements indésirables)

Résultats : 80 patients présentant une à trois rechutes ganglionnaires ont été inclus. L'âge médian était de 71 ans. Après un suivi médian de 15 mois, les taux de survie sans progression à 1 et 2 ans étaient de 52 % et 29 %. La médiane de survie sans progression était de 12.6 mois. L'analyse univariée retrouve l'ajout d'ADT concomitant, le statut intra-pelvien des adénopathies et l'antécédent de prostatectomie seule comme significativement associés à une meilleure survie sans progression alors que le statut résistant à la castration est un facteur prédictif péjoratif. En analyse multivariée, il apparaît qu'un temps de doublement du PSA > 6 mois est associé à une meilleure survie sans progression. Le contrôle local était de 92 %. 6 % des patients ont présenté au moins une toxicité, toutes de grade 1.

Conclusion : La radiothérapie stéréotaxique semble prolonger le contrôle tumoral dans les rechutes ganglionnaires du cancer de la prostate avec un contrôle local excellent et une toxicité très faible. Les patients en bénéficiant le plus sont ceux avec prise d'ADT concomitant, adénopathies intra-pelviennes, antécédent de prostatectomie seule et temps de doublement du PSA supérieur à 6 mois. Des essais randomisés et comparatifs avec modalités de traitement sont nécessaires pour renforcer ces données et définir de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Mots-clés : SBRT, cancer de la prostate, adénopathies, cancer oligorécurrent, traitement local, ADT concomitant.

Abstract

Stereotactic radiation therapy for nodal recurrences of prostate cancer : a retrospective study of predictive factors.

Background : Nodal recurrence of prostate cancer presents a challenge for focal treatments. In some patients, stereotactic radiotherapy may offer significant local control, delaying the initiation of androgen deprivation therapy (ADT) for hormone-sensitive patients or intensification of hormonal blockade for castration-resistant patients.

Outcomes : To evaluate the efficacy of salvage stereotactic radiotherapy in men with oligorecurrent nodal relapse of prostate cancer and to identify predictive factors of treatment response. The primary endpoint was progression-free survival. We also reported local control and toxicity.

Materials and Methods : We conducted a retrospective, single-center study on patients treated with CyberKnife in Tours between December 2011 and February 2023 for nodal recurrence of prostate cancer. Progression was defined as two consecutive levels of PSA above the baseline level and/or clinical evidence of progression according to RECIST 1.1 and/or new treatment and/or death from any cause. Local progression was analyzed based on the size and SUV of the adenopathy. Toxicity was graded according to CTCAE.v5.

Results : 80 patients with one to three nodal relapses were included. The median age was 71 years. After a median follow-up of 15 months, the 1- and 2-year progression-free survival rates were 52% and 29%, respectively. The median progression-free survival was 12.6 months. Univariate analysis identified concomitant ADT, intra-pelvic node status, and prior prostatectomy alone as significantly associated with better progression-free survival, whereas castration-resistant status was a poor prognostic factor. In multivariate analysis, a PSA doubling time > 6 months was associated with better progression-free survival, and castration resistance lost its significance. Local control was 92%. Six percent of patients experienced at least one toxicity, all grade 1.

Conclusion : Stereotactic radiotherapy appears to prolong tumor control in nodal relapses of prostate cancer with excellent local control and very low toxicity. The most benefited patients are those with concomitant ADT, intra-pelvic nodes, prior prostatectomy alone, and a PSA doubling time greater than 6 months. Randomized and comparative trials with treatment modalities are needed to strengthen these data and define new therapeutic strategies.

Keywords : SBRT, prostate cancer, lymph nodes, oligorecurrent cancer, local treatment, concomitant ADT.

Table des Matières

Liste des abréviations.....	14
Introduction	16
Matériel et méthodes	19
1. Patients.....	19
2. Traitement.....	19
3. Objectifs de l'étude.....	20
4. Données cliniques.....	20
5. Statistiques.....	21
Résultats	22
1. Caractéristiques de la population.....	22
2. Survie sans progression	24
3. Objectifs secondaires	27
A. Contrôle local et toxicités.....	27
B. Evolution du PSA.....	27
C. Survie sans récurrence biochimique (BRFS), sans nouveau traitement (NT) et sans nouveau traitement palliatif (NPT).....	28
Discussion	30
Conclusion	34
Bibliographie.....	35
Annexes.....	40
Annexe 1 : Sites principaux d'adénopathies du cancer de la prostate transférés à partir de jeux de données tridimensionnels et superposés sur une projection antéro-postérieure et médio-latérale du bassin	40
Annexe 2 : Classification TNM de l'AJCC pour le cancer de la prostate (2017).	41
Annexe 3 : Survie sans rechute biochimique, survie sans progression, survie sans nouveau traitement et survie sans nouveau traitement palliatif en fonction du temps depuis la SBRT.....	42

Liste des abréviations

ADT	Androgen deprivation therapy
AJCC	American joint comittee on cancer
ANOVA	Analysis of variance
BR	Biochemical relapse
BRFS	Biochemical relapse-free survival
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRPC	Castration resistant prostate cancer
CT	Curiethérapie
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CTV	Clinical target volume
ENRT	Elective nodal radiation therapy
GETUG	Groupe d'étude des tumeurs urogénitales
GTV	Gross tumor volume
HIFU	High intensity focalised ultrasound
HR	Hazard ratio
ICRU	International commission on radiation units and measurements
IIQ	Intervalle interquartile
INCa	Institut national du cancer
ISUP	International society of urological pathology
MDT	Metastases directed therapy
ML	Millilitre
MV	MegaVolt
NG	Nanogramme
NT	New treatment
NPT	New palliative treatment
PFS	Progression-free survival
PSA	Prostate-specific antigen

PSA-DT	Prostate-specific antigen doubling time
PSMA	Prostate-specific membrane antigen
PT	Prostatectomie totale
PTV	Planning target volume
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumor
RT	Radiothérapie
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
SUV	Standardized uptake value
TEP	Tomographie à émission de position

Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme en France, représentant 16 % des cas de tous les cancers et 28 % de tous les cas de cancers masculins. En 2018, 50 400 nouveaux cas ont été enregistrés et 8100 décès (1). À l'échelle mondiale, c'est le deuxième cancer le plus courant chez les hommes avec 1 414 259 nouveaux cas diagnostiqués en 2020 (2).

Le pronostic des formes localisées de cancer de la prostate est excellent avec un taux de survie à 5 ans supérieur à 90 % quelles que soient les modalités thérapeutiques utilisées (1). Ces traitements peuvent être la prostatectomie totale (PT), la radiothérapie (RT), la curiethérapie (CT), l'HIFU, avec ou sans suppression androgénique (ADT) associée, avec ou sans hormonothérapie de seconde génération associée. L'extension du cancer de la prostate étant fréquemment ganglionnaire, un geste ganglionnaire peut être associé au traitement local. Le curage ganglionnaire associé à la prostatectomie totale, utile pour la stadification, est réalisé en cas de facteurs d'agressivité tumorale (3). L'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes a montré son bénéfice en survie sans maladie dans l'étude POP-RT pour les cancers de prostate à haut et très haut risque (4).

Le développement de métastases est la principale cause de décès chez les patients atteints de cancer de la prostate. Les thérapies disponibles au stade métastatique comprennent principalement l'ADT, les hormonothérapies de seconde génération, la chimiothérapie ou encore la radiothérapie métabolique. L'efficacité souvent prolongée de ces traitements s'accompagne d'effets secondaires altérant la qualité de vie et se heurte à l'échappement thérapeutique et à la progression de la maladie.

Un état intermédiaire entre localisé et multimétastatique émerge ces dernières années, le stade oligométastatique. Ce phénomène est de plus en plus reconnu dans le cancer de la prostate et les thérapies locales peuvent potentiellement limiter la propagation ultérieure des métastases. Le mécanisme biologique de la propagation des métastases a été exploré par des études de séquençage complet du génome chez les patients atteints de cancer de la prostate (5,6). De plus, l'arrivée de nouvelles techniques d'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) utilisant différents traceurs tels que la fluorocholine, le PSMA ou la fluciclovine, ont permis d'identifier des sites métastatiques limités, souvent invisibles à

l'imagerie conventionnelle (IRM, scanner thoraco abdominopelvien ou scintigraphie osseuse) en raison de la petite taille des lésions (7,8). Ces techniques permettent de mieux comprendre l'évolution naturelle des métastases, ce qui est crucial pour différencier une maladie régionale encore contrôlable d'une maladie diffuse nécessitant des thérapies systémiques prolongées. L'essai de phase 2 SABR-COMET, qui incluait des patients atteints de divers cancers oligométastatiques traités par radiothérapie stéréotaxique (SBRT), a montré une amélioration de la survie globale, avec 21 % des patients atteints de cancer de la prostate (9). L'essai STOMP a démontré que la thérapie dirigée contre les métastases (MDT) chez des patients non castrés améliorait la survie sans ADT (10). L'essai ORIOLE a confirmé ces résultats avec une amélioration de la survie sans progression (PFS) chez les patients traités par SBRT (11).

La récurrence après thérapie locale peut s'exprimer sous plusieurs formes. De nombreux patients présentent une récurrence biochimique seule (BR)_(12,13). La BR est souvent détectée par les critères de Phoenix, définis par une augmentation du PSA supérieure à 0.2 ng/ml après prostatectomie radicale et de 2 ng/mL ou plus au-dessus du nadir PSA post-radiothérapie. Des marqueurs comme le temps de doublement du PSA (PSA-DT) inférieur à 6 mois sont également des indicateurs pronostiques de maladie métastatique (14). La récurrence peut aussi avoir une traduction iconographique, avec atteinte ganglionnaire et/ou osseuse fréquemment limitée à moins de cinq sites métastatiques. Sur le modèle du stade oligométastatique, cette situation est désormais décrite comme cancer de la prostate oligorécurrent (15).

Près de 15 % des patients traités localement présentent dans leur suivi une récurrence ganglionnaire. Le territoire de rechute principal est intra pelvien avec par ordre de fréquence, l'aire iliaque externe (30 %), iliaque interne (25 %), obturatrice (20 %) et pré-sacrée (15 %) (Annexe 1) (16). Les atteintes iliaques communes et lomboaortiques sont moins fréquentes mais associées à un pronostic plus péjoratif. La classification TNM (AJCC 2017) sépare d'ailleurs les métastases ganglionnaires pelviennes (N1) des métastases extra-pelviennes (M1a) (Annexe 2) (17).

Le traitement historique des cancers de la prostate oligorécurrent est proche de celui des cancers métastatiques et repose principalement sur la suppression androgénique (ADT) immédiate ou retardée (18). Cependant, ce traitement s'inscrit dans une démarche palliative et comporte plusieurs effets secondaires tels que la majoration du risque cardio-vasculaire, le diabète, l'ostéoporose, la perte de libido, la dépression, les bouffées de chaleur, la

gynécomastie, la fatigue et des troubles cognitifs (19). Ces effets secondaires sont d'autant plus importants que le traitement est prolongé (20).

Il existe donc un intérêt potentiel des thérapeutiques locales dans le contrôle de la maladie oligorécurrente, d'une part améliorer la survie en poursuivant un but curatif et à défaut, retarder la mise en route d'une suppression androgénique prolongée avec ses nombreuses toxicités. Dans le cadre d'un cancer de la prostate récidivant au niveau ganglionnaire, les traitements locaux pouvant être proposés sont le curage de rattrapage, la radiothérapie pelvienne (ENRT) avec boost sur les adénopathies visibles ou encore la radiothérapie stéréotaxique sur les adénopathies détectées (SBRT) qui peut être accompagnée ou non d'une suppression androgénique (ADT) courte. L'intérêt potentiel existe également parmi les cancers de la prostate résistant à la castration (CRPC), c'est à dire progressant sous ADT malgré un taux de testostérone effondré (21,22). En effet, le traitement des cibles progressant permettrait de retarder l'introduction d'un nouvel agent antinéoplasique telles que l'hormonothérapie de seconde génération ou une chimiothérapie et éventuellement améliorer la survie globale.

La radiothérapie stéréotaxique (SBRT) permet de délivrer de fortes doses dans un petit volume tumoral, ce faisant, elle permet de limiter la toxicité. C'est un traitement local non invasif, de courte durée avec une efficacité biologique intéressante dans l'arsenal des traitements ablatifs. Le choix entre ces modalités de traitements dépend de la localisation de la métastase, de l'état général et l'opérabilité du patient, de l'antécédent d'irradiation ou encore de l'habitude du centre et des techniques disponibles.

Nous nous sommes intéressés à l'irradiation stéréotaxique des récidives ganglionnaires. Cette modalité de traitement versus observation a prouvé un bénéfice en survie sans progression et en délai avant instauration d'une suppression androgénique dans un essai de phase II randomisé au prix d'une très faible toxicité chez des patients présentant des oligométastases ganglionnaires ou osseuses (9).

Cependant, les facteurs prédictifs de réponse au traitement ne sont pas clairement définis à ce jour. L'objet de notre étude est donc d'investiguer les facteurs prédictifs permettant de mieux sélectionner les patients en identifiant ceux qui bénéficieraient le plus de la radiothérapie stéréotaxique et ceux chez qui une autre approche thérapeutique devrait être proposée. Nous nous sommes en particulier intéressés à l'impact de l'ajout d'ADT concomitant et à celui du statut résistant à la castration.

Matériel et méthodes

1. Patients

Cette étude rétrospective monocentrique a inclus tous les patients traités au CyberKnife par SBRT pour des adénopathies secondaires à des carcinomes prostatiques depuis l'installation de l'appareil en 2010 jusqu'en février 2023. Nous nous sommes appuyés sur un registre Excel, répertoriant tous les patients traités selon ces modalités. Parmi les 98 dossiers initiaux, deux ont été exclus en raison d'une irradiation concomitante de métastases osseuses et 16 en raison d'une irradiation conventionnelle concomitante des aires ganglionnaires pelviennes. Au total, 80 patients ont été retenus.

Les patients ont été inclus selon la politique de non-opposition de l'établissement, informés par une note d'information affichée en salle d'attente. Les démarches réglementaires pour l'enregistrement de la base de données auprès de la CNIL ont été réalisées.

2. Traitement

Le traitement a été effectué avec un système CyberKnife VSI de 2009, mis en service en juin 2010. Ce dispositif, fabriqué par Accuray, comprend un accélérateur linéaire monté sur un bras robotisé, une table à six degrés de liberté et un système de guidage d'image intégré. Il délivre des photons de 6 MV à haute énergie par plusieurs faisceaux convergents depuis des positions prédéfinies appelées nœuds.

Un scanner de dosimétrie en coupes millimétriques, avec injection si nécessaire, a été réalisé. Pour faciliter les délinéations, le TEP-scan pouvait être fusionné avec le scanner de centrage. La dosimétrie a été effectuée à l'aide du logiciel Multiplan, en utilisant une balistique non coplanaire avec des micro-faisceaux de 6 MV. La précision était inférieure à 1 mm. Le volume cible clinique (CTV) comprenait le volume des lésions à traiter (volume tumoral brut, GTV) sans marge additionnelle. Le volume cible de planification (PTV) incluait le CTV avec une marge supplémentaire de 2 à 5 mm dans toutes les directions.

Les contraintes de dose aux organes à risque ont été respectées selon les articles de Timmerman et Grimm (23,24). Lors de la validation du traitement, la priorité a toujours été donnée aux organes à risque. Les doses ont été rapportées conformément aux recommandations

de l'ICRU 91, ainsi que les indices de conformité et d'homogénéité. Chaque séance durait de 45 minutes à 1 heure, pendant laquelle le patient restait sur la table de traitement sans contentions.

3. Objectifs de l'étude

Objectif principal : Décrire le taux de survie sans progression (PFS) chez les hommes présentant des récidives ganglionnaires oligométastatiques de cancer de la prostate traités par SBRT. La progression était définie par un ensemble d'événements, incluant une progression du PSA (deux niveaux de PSA consécutifs au-dessus du niveau d'inclusion) et/ou l'instauration d'un nouveau traitement et/ou une preuve clinique de progression selon les critères RECIST 1.1 ou un décès (25).

Objectifs secondaires : Survie sans progression locale, toxicités aiguë et tardive mesurées par les critères CTCAE v5 (26), évolution maximale du PSA, Survie sans rechute biochimique (BRFS), délai avant l'initiation d'un nouveau traitement (NT) et délai avant le début d'un nouveau traitement palliatif (NPT).

La rechute biochimique a été définie comme deux niveaux consécutifs de PSA supérieurs à 0,2 ng/ml après le nadir post-traitement. Pour les patients ayant reçu un traitement préalable préservant la prostate (radiothérapie externe ou curiethérapie), la rechute biochimique a été définie comme un niveau de PSA supérieur à 0,2 ng/ml après le nadir post-traitement et un niveau de PSA supérieur au nadir après le traitement préalable préservant la prostate.

4. Données cliniques

Les localisations des différentes aires ganglionnaires sont celles proposés par GETUG-AFU en 2015 (27). Les données de suivi ont été recueillies à partir du Dossier Patient Partagé du CHU de Tours et du Centre Jean Bernard du Mans, comprenant les différents comptes-rendus de consultation et de biologie sur la période d'intérêt.

L'évaluation de l'absence de progression locale a été basée sur les critères de taille de la lésion et sur la valeur de la SUV à la TEP. La toxicité a été rapportée après lecture des comptes rendus de fin de traitement pour la toxicité aiguë et des courriers de suivi pour la toxicité à long terme. La toxicité survenue dans les trois premiers mois était considérée comme aiguë, au-delà il s'agissait de toxicité tardive.

Pour chaque patient, les données suivantes ont été collectées : âge, traitement concomitant, résistance à la castration, PSA au diagnostic, temps de doublement du PSA ($PSADT = [\ln(2) \times IT] / [\ln(PSA \text{ final}) - \ln(PSA \text{ initial})]$) (28), score ISUP, nombre, taille et localisation des adénopathies traitées, SUV.max, irradiation antérieure des aires ganglionnaires pelviennes, dose et fractionnement, modalités des traitement antérieurs, délai depuis le diagnostic, délai depuis le dernier traitement et Centre référent.

Les patients ont été séparés en 3 groupes selon la résistance du cancer de la prostate à la castration et l'ajout d'ADT concomitant à la SBRT. Le premier groupe était composé de patients sans ajout d'ADT concomitant (ADT-). Le deuxième groupe comportait les patients avec ajout de 6 mois d'ADT concomitant à la SBRT (ADT+). Le dernier groupe représentait les patients progressant au niveau ganglionnaire sous ADT (CRPC), avec poursuite du traitement systémique durant la SBRT.

5. Statistiques

Les données continues ont été décrites par la médiane et les premier et troisième quartiles (Q1-Q3) ; les données catégorielles par les fréquences. Les données de tous les patients éligibles ont été analysées. Les patients sans événement ont été censurés à la date du dernier suivi où ils étaient connus pour être libres de cet événement.

La distribution des variables catégorielles a été étudiée grâce au test du Chi2 avec la correction de Yates. L'analyse de la Variance (ANOVA) a été utilisé pour la comparaison de moyennes des trois différents groupes. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les courbes de survie. La régression de Cox, supposant des hasards proportionnels, a été appliquée pour des analyses exploratoires univariées et multivariées post hoc. Nous avons conservé pour l'analyse multivariée les paramètres avec une valeur de $p < 0,20$ en analyse univariée et le temps de doublement du PSA, précédemment décrit par la littérature. Toutes les valeurs de p ont été calculées avec des tests bilatéraux et considérées comme significatives si $< 0,05$. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 4.3.2, publié le 31 octobre 2023.

Résultats

1. Caractéristiques de la population

Entre décembre 2011 et février 2023, 80 patients ont été inclus pour un traitement par SBRT de rechutes ganglionnaires du cancer de la prostate préalablement traité localement, totalisant 106 lésions. L'âge médian des patients au moment du traitement était de 71 ans (Intervalle interquartile : 65-75 ans). Les détails des caractéristiques des patients sont présentés dans le tableau I.

Le suivi médian était de 15 mois (IIQ : 8-49 mois). Le traitement initial pour la majorité des patients était une prostatectomie suivie d'une radiothérapie à la première rechute : 54 patients (67 %). Le délai médian entre le diagnostic initial du cancer de la prostate et le traitement par SBRT était de 87 mois (IIQ : 51-118 mois), et entre le dernier traitement et la SBRT de 55 mois (IIQ : 31-83 mois). 22 patients (31 %) avaient reçu une hormonothérapie adjuvante antérieure et 18 (23 %) avaient reçu une radiothérapie conventionnelle des ganglions lymphatiques (ENRT).

Excepté quatre patients dont deux ont été évalués par TEP-PSMA, un par IRM et un par scanner, toutes les lésions traitées ont été diagnostiquées par TEP-choline. 59 patients (74 %) présentaient une lésion ganglionnaire unique, 16 (20 %) et 5 (6 %) en présentaient deux et trois respectivement. La taille médiane était 10 mm (IIQ : 8-14 mm) et le SUV.max médian de 4,5 (IIQ : 3,5-5,8). La majorité des patients présentait des adénopathies intra-pelviennes uniquement (65 %) sauf le groupe CRPC (40 %).

Le PSA médian au moment de la rechute était de 3,1 ng/ml (IIQ : 1,7-5,1 ng/ml). Une proportion équivalente de patients avait un temps de doublement du PSA (PSA-DT) < 6 mois ou ≥ 6 mois.

42 patients n'ont pas reçu d'hormonothérapie concomitante (ADT-), 28 ont reçu une hormonothérapie de six mois (ADT+), et 10 patients étaient résistants à la castration (CRPC), dont 8 sous ADT seule et 2 sous ADT combinée à une hormonothérapie de deuxième génération. Les schémas de dose les plus représentés étaient 35 Gy en cinq fractions de 7 Gy (37 %), 36,25 Gy en cinq fractions de 7,25 Gy (34 %) et 36 Gy en six fractions de 6 Gy (21 %).

Caractéristiques des patients, de la tumeur et des traitements	ADT- (N=42)	ADT+ (N=28)	CRPC (N=10)	Total (N = 80)	p
Age (médiane en années)	70 (64-75)	71 (66-75)	73 (70-77)	71 (65-75)	0,54
PSA au traitement (médiane en ng/ml)	2,3 (1,6-3,9)	3,7 (2,1-5,1)	5,4 (2,4-9,2)	3,1 (1,7-5,1)	0,35
Temps de doublement du PSA (médiane en mois)	8 (5-12)	5 (2-10)	5 (3-8)	6 (4-11)	0,27
ISUP					0,73
1	6 (14)	4 (14)	2 (20)	12 (15)	
2	21 (50)	10 (35)	3 (30)	34 (42)	
3	9 (21)	9 (32)	3 (30)	21 (26)	
>3	6 (14)	3 (10)	2 (20)	11 (14)	
Non connu (Gleason 7)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	2 (3)	
Nombres d'adénopathies					0,56
1	30 (71)	23 (82)	6 (60)	59 (74)	
2	10 (24)	3 (11)	3 (30)	16 (20)	
3	2 (5)	2 (7)	1 (10)	5 (6)	
Taille de l'adénopathie (médiane en mm)	10 (8-13)	12 (7-16)	11 (6-11)	10 (8-14)	0.49
SUV.max de l'adénopathie	4,3 (3,5-5,5)	4,8 (3,5-6,7)	5,2 (4,1-6,0)	4,5 (3,5-5,8)	0,67
Adénopathies Pelvienne uniquement					0,19
Oui (N1)	28 (67)	20 (71)	4 (40)	52 (65)	
Non (M1a)	14 (33)	8 (29)	6 (60)	28 (35)	
Modalités traitements antérieurs					0,86
PT	4 (10)	3 (11)	0 (0)	7 (9)	
RT	7 (16)	6 (21)	2 (20)	15 (19)	
PT + RT	28 (67)	19 (68)	7 (70)	54 (67)	
Autre (CT, HIFU + RT, RT+ CT)	3 (7)	0 (0)	1 (10)	4 (5)	
Irradiation antérieure des aires ganglionnaires					0.70
Oui	11 (26)	5 (18)	2 (20)	18 (23)	
Non	31 (74)	23 (82)	8 (80)	62 (77)	
Histoire d'hormonothérapie antérieure					0.49*
Oui	15 (36)	7 (25)	10(0)	22 (31)	
Non	27 (64)	21 (75)	0(0)	48 (69)	
Intervalle depuis le diagnostic (médiane en mois)	82 (50-108)	70 (54-126)	113 (58-152)	87 (51-118)	0.15
Intervalle depuis le dernier traitement focal (mois)	50 (31-79)	60 (30-78)	82 (37-120)	55 (31-83)	0.14
Dose (Gy)					0.46
5x7	14 (33)	12 (43)	4 (40)	30 (37)	
5x7,25	16 (38)	8 (29)	3 (30)	27 (34)	
6x6	11 (26)	5 (18)	1 (10)	17(21)	
Autre (3x11, 5x6, 6x5)	1 (2)	3 (11)	2 (20)	6 (8)	
Traitement en zone précédemment irradiée					0.79
Oui	8 (19)	4 (18)	1 (10)	13 (16)	
Non	34 (81)	18 (82)	9 (90)	67 (84)	
Centre référent					
Tours	16 (38)	9 (32)	6 (60)	31 (39)	
Le Mans	26 (62)	18 (64)	4 (40)	48 (60)	
Bourges	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (1)	

Tableau I : Caractéristiques des patients, de la tumeur et des traitements. *Patients CRPC exclus.

2. Survie sans progression (PFS)

La PFS médiane était de 12,6 mois (Intervalle de confiance à 95 % : 8,92–16,9 mois). Les taux de PFS à un, deux et trois ans étaient de 52%, 29% et 25% respectivement. La survie sans progression était significativement plus faible dans le groupe CRPC avec une médiane de 6,9 mois ($p = 0,0049$) alors qu'elle était significativement plus élevée dans le groupe ADT+ à 23,6 mois ($p = 0,008$). La médiane de survie du groupe ADT- était intermédiaire à 10,1 mois (figure 1).

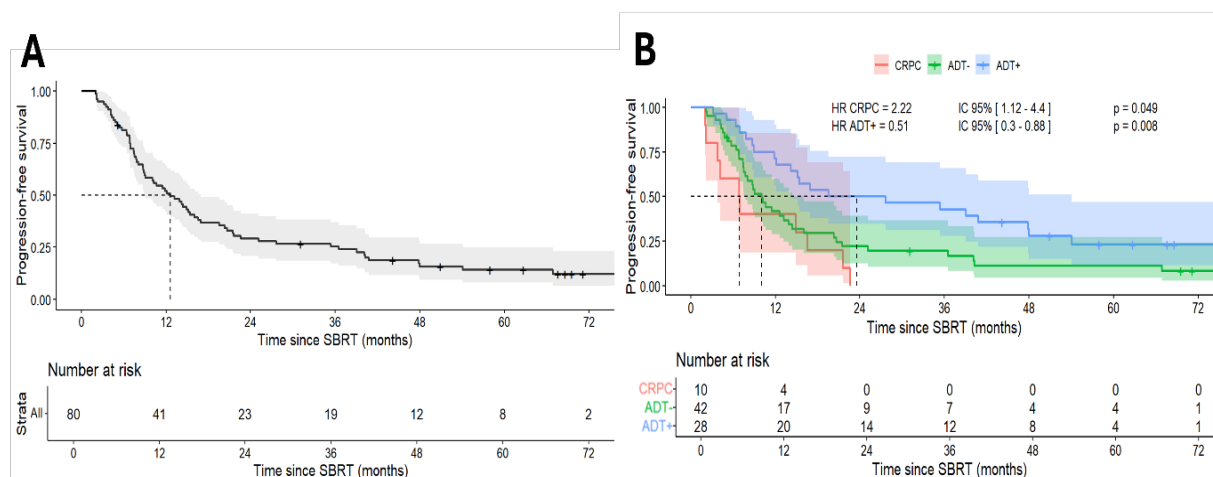


Figure 1 : Survie sans progression en fonction du temps depuis la SBRT. La progression a été définie comme une valeur de PSA supérieure au niveau de PSA avant traitement, confirmée par une deuxième mesure et/ou une progression clinique selon les critères RECIST 1.1 et/ou l'instauration d'un nouveau traitement et/ou un décès quelle qu'en soit la cause. PSA = prostate-specific antigen, SBRT = Stereotactic radiation therapy. A : Cohorte entière. B : Selon ADT concomitant : avec ADT (ADT+), sans ADT (ADT-) et résistant à la castration (CRPC).

La progression était métastatique pour 36 patients (45 %) avec 1 % de progression pulmonaire (M1c), 16 % de progression osseuse (M1b) et 28 % de progression ganglionnaire extra-pelvienne (M1a). Les rechutes étaient pelviennes pour 18 patients (23 %) dont 19 % de récurrence ganglionnaire pelvienne (N1) et 4 % de récurrence sur le lit prostatique (T). Enfin les rechutes biochimiques uniquement (PSA) s'élevaient à 14 patients (18 %), 12 patients (15 %) n'ont pas progressé (figure 2). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les trois groupes concernant le type de progression.

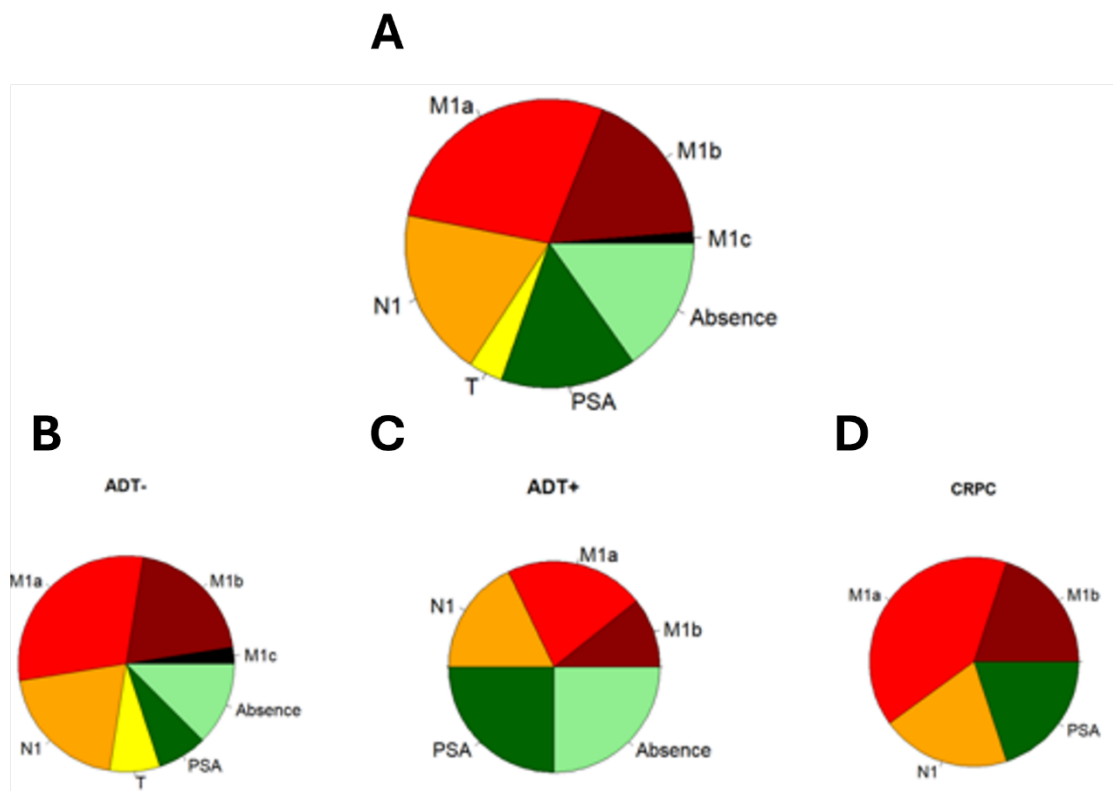


Figure 2 : Localisations des récidives après SBRT. Sont représentés les différents types de récurrence : Absence de récurrence (Absence), Récurrence uniquement biochimique (PSA), Récurrence sur lit prostatique (T), Récurrence ganglionnaire intrapelvienne (N1), récurrence ganglionnaire extra-pelvienne (M1a), récurrence osseuse (M1b) et récurrence viscérale (M1c). A : Cohorte entière, B : sans ADT (ADT-), C : Avec ADT (ADT+) D : résistant à la castration (CRPC).

L'analyse univariée a retrouvé une association positive statistiquement significative entre la survie sans progression et l'administration d'ADT concomitant (HR = 0,51 ; IC : 0,30-0,88 ; p = 0,0078), la localisation seulement intra-pelvienne des adénopathies (HR = 0,52 ; IC = 0,32-0,86 ; p = 0,010) et un traitement initial par prostatectomie seule (HR = 0,24 ; IC = 0,08-0,79 ; p = 0,0182). Le statut résistant à la castration était négativement associé à la survie sans progression (HR = 2,22 ; IC = 1,12-4,40 ; p = 0,0491). Il n'y avait pas de différence significative démontrée notamment pour le PSA initial > 4ng/ml, la taille de l'adénopathie, la dose reçue ou encore l'intervalle depuis le diagnostic (figure 3).

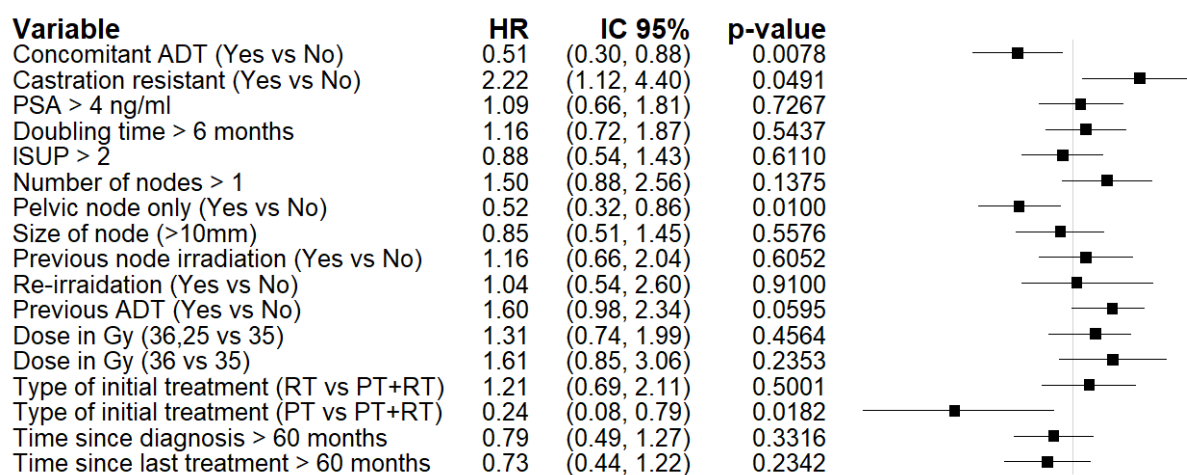


Figure 3 : Forest Plot de l'analyse univariée des facteurs prédictifs de progression après SBRT selon régression de Cox

L'analyse multivariée a confirmée l'association entre la survie sans progression et l'administration d'ADT (HR = 0,22 ; IC = 0,11-0,43 ; p = 0.0000), la localisation seulement intra-pelvienne des adénopathies (HR = 0,35 ; IC = 0,18-0,66 ; p = 0,0012) et le traitement initial par prostatectomie seule (HR = 0,04 ; IC = 0,01-0,17 ; p = 0,0000). Le temps de doublement du PSA supérieur à 6 mois, qui n'est pas associé à une amélioration de la survie sans progression en analyse univariée le devient en analyse multivariée, de manière significative (HR = 0,37 ; IC = 0,20-0,67 ; p = 0,0011). L'association négative entre le statut résistant à la castration et la survie sans progression n'est plus statistiquement significative en analyse multivariée (HR = 1,94 ; IC = 0,81-4.66 ; p = 0,1374) (figure 4).

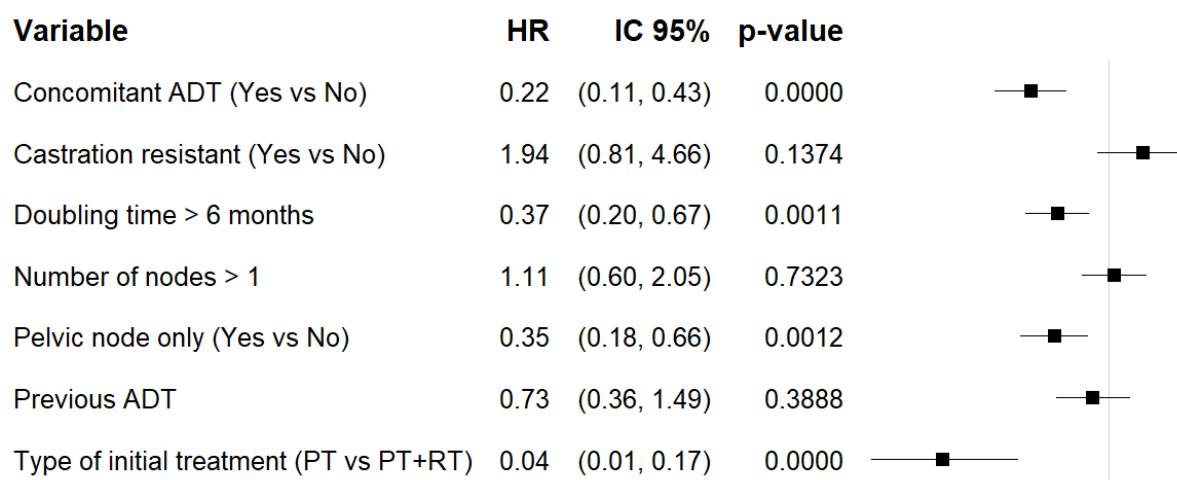


Figure 4 : Forest Plot de l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de progression après SBRT selon régression de COX.

3. Objectifs secondaires

A. Contrôle local et toxicités

Avec une médiane de suivi de 15 mois, le taux de contrôle local s'élevait à 92 % avec sept patients ayant progressé sur l'adénopathie traitée. Parmi les rechutes locales, trois concernaient des ganglions intra-pelviens. Aucune association avec la dose totale et le fractionnement n'a été retrouvé.

Cinq patients (6 %) ont présenté une toxicité aiguë liée à la SBRT, toutes les toxicités étaient de grade I. Les toxicités étaient asthénie (4 %), nausées (3 %) douleurs (3 %) et diarrhées (1 %). Aucune toxicité tardive du traitement par SBRT n'a été rapportée.

B. Evolution du PSA

La médiane d'évolution entre le PSA pré-thérapeutique et le Nadir post SBRT était de -45 % (IIQ : -98 % +16 %). Une baisse du PSA post SBRT a été observée pour 69 % des patients. Elle était plus importante dans le groupe avec ADT concomitant avec une médiane de -94 % contre -31% dans le groupe sans ADT et -29 % dans le groupe résistant à la castration. La différence était significative entre le groupe avec ADT concomitant et les deux autres groupes ($p = 0.01$) (Figure 5).

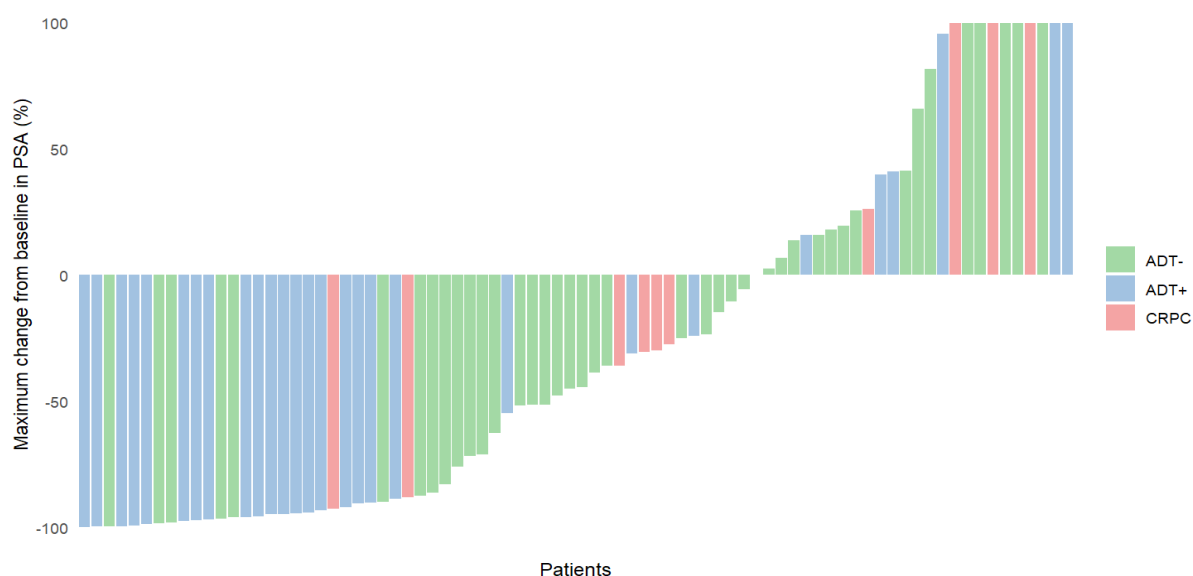


Figure 5 : Waterfall plot de l'évolution maximale du PSA en pourcentage après SBRT selon groupe avec ou sans ADT concomitant et statut résistant à la castration.

C. Survie sans récurrence biochimique (BRFS), sans nouveau traitement (NT) et sans nouveau traitement palliatif (NPT)

La médiane de survie sans progression biochimique était de 11.5 mois (IC 95 % : 8.9-14.4). À un, deux et trois ans, les taux de BRFS étaient respectivement de 48 %, 24 % et 15 %. Le statut résistant à la castration était négativement associé à la BRFS (HR = 2.18, IC 95 % : 1,1-4,3, $p = 0.025$) à l'inverse de l'administration d'ADT concomitant à la SBRT (HR = 0.56, IC 95 % : 0.33-0.94, $p = 0.029$) (annexe 3).

La médiane de survie sans nouveau traitement et la médiane de survie sans nouveau traitement palliatif était de 13,9 mois (IC 95 % : 11,4-18,9 mois) et de 15.5 mois (IC 95 % : 12,1-27) respectivement. 15 % des patients n'ont pas reçu de second traitement et 26 % des patients n'ont pas reçu de nouveau traitement palliatif (annexe 3).

Le second traitement était ADT seul, ADT + hormonothérapie de seconde génération ou SBRT chez respectivement 51 %, 14 % et 20 % des patients. Parmi les 16 patients avec un deuxième traitement par SBRT, six ont reçu de l'ADT concomitant.

Les différents événements dans le suivi de la maladie sont représentés pour chaque patient dans la figure 6.

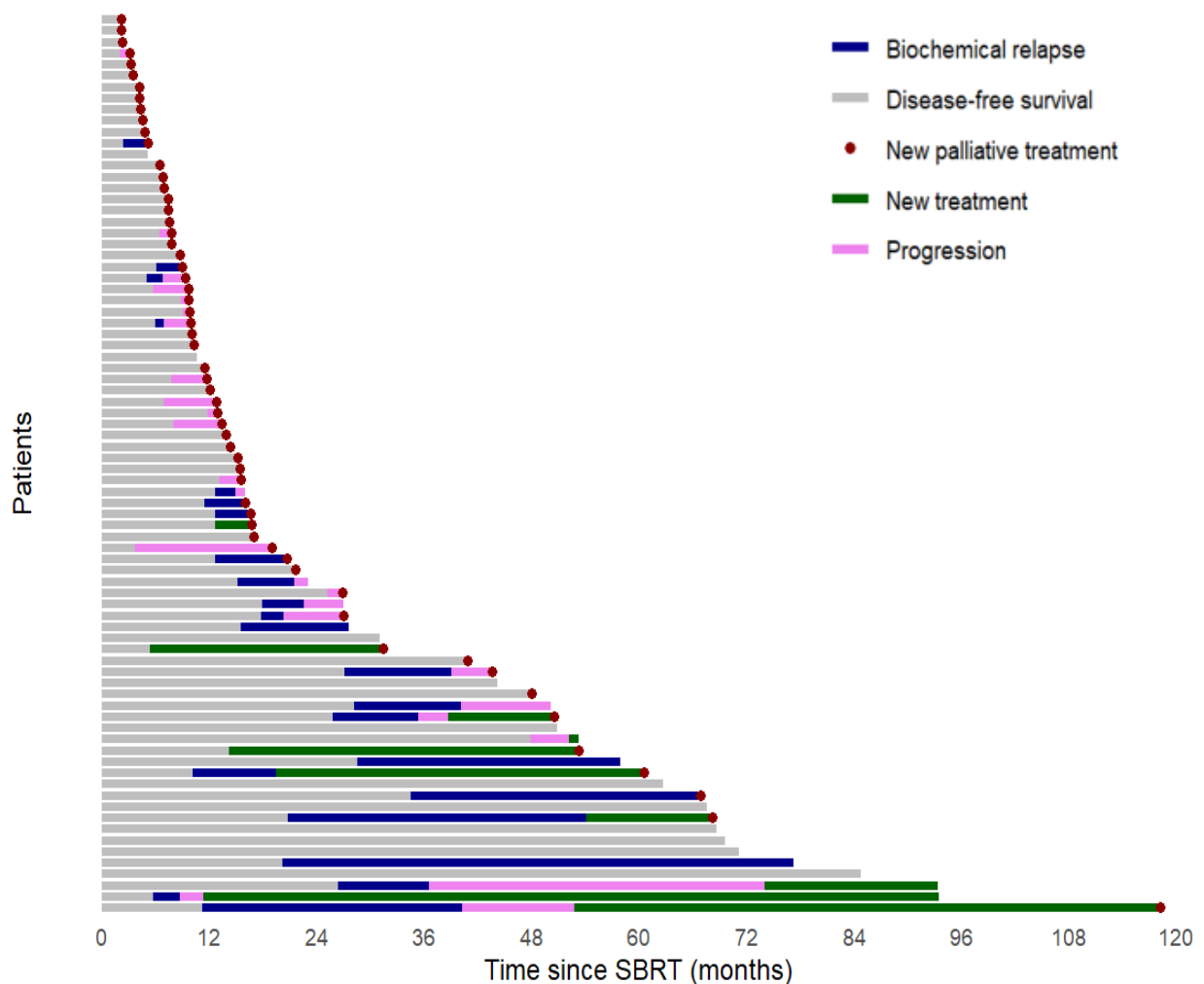


Figure 6 : Swimmer plot des événements après SBRT pour chaque patient. Chaque barre représente un patient de l'étude. Rechute biochimique : PSA > 0,2 ng/ml après le nadir post-traitement. Pour les patients sans antécédents de prostatectomie : niveau de PSA supérieur au nadir avant le traitement et >0,2 ng/ml après le nadir post-traitement. Progression : valeur de PSA supérieure au niveau de PSA avant traitement, confirmée par une deuxième mesure et/ou une progression clinique selon les critères RECIST 1.1 et/ou un décès quelle qu'en soit la cause. Le nouveau traitement comprend l'ensemble des nouveaux traitements. Le nouveau traitement palliatif reprend le nouveau traitement mais exclu une nouvelle SBRT +/- ADT courte.

Discussion

Cette étude monocentrique s'est intéressée à l'irradiation par SBRT des rechutes ganglionnaires de patients atteints de cancer de la prostate. Nos résultats fournissent des preuves d'une prolongation de la PFS chez ces patients au prix d'une toxicité très faible. Elle identifie clairement des facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Avec un suivi médian de 15 mois, cette étude objective des taux de survie sans progression à 1 an et 2 ans de 52 %, et 29 %, comparables à la littérature, confirmant l'intérêt de la technique dans cette indication. En effet, Kneebone et al. dans son étude sur la SBRT à l'encontre des oligométastases (65% d'adénopathies) retrouvait une survie sans progression biochimique médiane de 11 mois contre 11.5 mois dans notre étude (29). L'étude de Siva et al. en 2018 avec oligométastases osseuses comprises retrouvait une survie sans progression à distance de 58% et 39% à 1 et 2 ans respectivement et de 64% et 35% pour Decastaeker et al. en 2014 (30,31). Ces études avaient des critères de progression différents puisque qu'une élévation isolée du PSA ne suffisait pas pour affirmer la progression. L'étude de Ost et al. en 2016 évaluant SBRT ou curage ganglionnaire vs surveillance retrouvait, avec une définition plus restreinte de la progression et une absence de patient résistant à la castration, une survie sans progression de 34% à 3 ans contre 25% dans notre étude (32). Le contrôle local supérieur à 90% et la très faible toxicité est concordante avec les données de la littérature bien que la nature rétrospective de la présente étude invite à la prudence sur la mesure de la toxicité (33).

Les différents schémas de dose utilisés dans notre étude sont principalement justifiés par l'antécédent d'irradiation ganglionnaire où un schéma de 6x6 Gy était privilégié à celui de 5x7 Gy ou 5x7.25 Gy. D'autres travaux ont rapportés une efficacité locale similaire avec une seule fraction de 20 Gy sans surplus de toxicité (30). Ce fractionnement unique pourrait être privilégié pour les patients sans antécédents d'irradiation ganglionnaire.

Notre étude a permis d'identifier quatre facteurs prédictifs de progression après SBRT. Le temps de doublement du PSA inférieur à 6 mois est un marqueur favorisant l'ajout d'ADT concomitant avec la SBRT, expliquant la différence d'association avec la progression entre l'analyse uni et multivariée, l'efficacité de l'ADT étant ici un facteur confondant annulé par l'analyse multivariée. L'essai STOMP avait déjà retrouvé cette association (10). Comme dans notre étude, le statut ganglionnaire extra-pelvien est péjorativement associé à la progression dans l'essai de Kiss et al. (34). L'antécédent de prostatectomie seul versus prostatectomie +

radiothérapie de rattrapage a également été retrouvé comme facteur de moindre risque de progression dans OLIGOPELVIS s'intéressant à l'irradiation pelvienne des rechutes ganglionnaires (35). De par le faible nombre de patient ayant reçu une prostatectomie seule dans notre étude, cette association doit être interprétée avec prudence. Enfin, le statut résistant à la castration est connu et décrit comme facteur de moins bonne réponse à la SBRT ganglionnaire mais peut présenter un intérêt avec une survie sans progression médiane de 12.6 mois dans l'étude de Chamois et.al (22). Dans notre étude, le faible nombre de patients résistant à la castration, leur pronostic initialement moins bon et le bénéfice plus difficilement évaluable de la SBRT dans ce contexte (retarder l'instauration d'un nouveau traitement ? survie globale ?) doit rendre l'interprétation de nos résultats prudente pour ces patients. Le nombre plus élevé de patients dans notre étude que dans celles précédemment citées a pu renforcer des tendances d'association suggérées par des travaux précédents.

Le bénéfice en survie sans progression et sans ADT de la SBRT versus surveillance a été démontré (10). Comparativement à l'ADT prolongé, la SBRT se compare favorablement par sa très faible toxicité. L'ADT palliative d'emblée garde probablement sa pertinence pour les patients présentant une combinaison de facteurs de mauvaise réponse à la SBRT retrouvés dans notre étude tels que l'atteinte extra-pelvienne, un temps de doublement du PSA court et/ou un antécédent de radiothérapie de prostate (ou loge). En effet, pour ces patients, le report de l'introduction de l'ADT palliative pourrait représenter une perte de chances en survie globale. Cependant, notre étude a mis en avant le rôle prépondérant de l'ADT concomitant de 6 mois associée à la SBRT, elle pourrait donc être proposée à tous les patients pouvant la tolérer et en particulier aux patients à plus fort risque de progression. Dans ces conditions, il n'y aurait pas de retard à l'introduction de l'ADT. La SBRT avec suppression androgénique concomitante semble donc une option aussi chez ses patients avec nécessité d'un suivi rapproché à l'arrêt de l'ADT.

L'intérêt d'administrer six mois d'ADT de manière concomitante à la SBRT pour retarder la mise en place de la suppression androgénique continue réside en la toxicité significativement plus faible de l'ADT courte en comparaison à sa prise continue (20). L'ADT discontinuée pour limiter les toxicités peut-être une option quand la récurrence biochimique n'a pas de traduction en imagerie conventionnelle (TDM + scintigraphie osseuse) (36). L'utilisation de la TEP-TDM devenant de plus en plus fréquente en cas de récurrence biochimique, l'ADT discontinuée et la SBRT ne s'adressent plus aux mêmes patients.

Le curage ganglionnaire de rattrapage est un autre traitement des récidives ganglionnaires au prix d'une toxicité limitée. Une revue systématique de la littérature retrouve une survie sans progression biochimique à deux ans de 23 % à 64 % (moyenne = 44 %) contre seulement 24 % dans notre étude (37). Cependant, ces résultats sont à nuancer par le fait que les patients ont reçu une radiothérapie pelvienne et l'administration d'ADT adjuvant à la lymphadénectomie dans la majorité des cas. Ces traitements adjuvants ont montré leurs bénéfices en survie globale et sans progression et le curage de rattrapage s'inscrit plutôt dans cette approche multimodale (38,39). Des petites séries rétrospectives sur le curage ganglionnaire seul présentent une survie sans progression biochimique à un an de 44 %, comparable aux 48 % de notre étude (40).

La radiothérapie pelvienne (ENRT) avec boost sur les adénopathies est une approche prometteuse. L'étude française de phase II OLIGOPELVIS a étudié de manière prospective l'ENRT avec boost sur les adénopathies et ADT de 6 mois sur un seul bras de 67 patients. La PFS médiane était de 45.3 mois contre 12.6 mois dans notre étude (35). La PFS à 1 an et 2 ans était de 81 % et 58 % respectivement contre 29 % et 25 % dans notre étude. Cette différence s'explique en partie par le fait que l'ensemble des patients recevaient de l'ADT court dans OLIGOPELVIS contre seulement un quart des patients de notre étude. S'y on s'intéresse au sous-groupe avec ADT de notre étude, la PFS médiane passe de 12.6 mois à 23.6 mois. De plus, seules les adénopathies pelviennes étaient irradiées dans OLIGOPELVIS, or le statut extra-pelvien est un facteur prédictif négatif comme retrouvé dans notre étude. La supériorité de l'ENRT + boost versus SBRT était déjà évoquée dans des revues rétrospectives au prix d'une toxicité intestinale plus importante quoi que limitée (41,42). L'étude multicentrique de phase II STORM a randomisé la question entre ces deux thérapeutiques associées chacune avec 6 mois d'ADT (43). Les données de toxicité de STORM publiées en 2024 ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes. Le choix entre ces deux thérapeutiques doit prendre en compte plusieurs données supplémentaires. L'irradiation précédente de la loge prostatique fait risquer une sur-irradiation sur les recoupes de champs en cas d'irradiation des aires ganglionnaires. Cependant, l'étude OLIGOPELVIS, qui avait respecté un écart de 1 cm entre les champs d'irradiation ne limitant que partiellement une nouvelle irradiation n'a pas retrouvé de sur-toxicité urino-digestive. L'atteinte lomboaortique est pour l'instant une limite à l'ENRT, en effet, les adénopathies extra-pelviennes n'étaient pas explorées dans OLIGOPELVIS. EMBRACE I a montré que l'irradiation lombo-aortique doublait la toxicité digestive tardive en comparaison à l'irradiation pelvienne dans une autre population (cancer du

col de l'utérus)(44). Les études PEARLS et PART tenteront de répondre à ces questions en investiguant l'irradiation prophylactique para-aortique (45,46). En attendant le résultat de ces études, la SBRT est préférée pour les adénopathies extra-pelviennes bien que la survie sans progression soit nettement moins bonne que pour les adénopathies pelviennes. La supériorité de l'irradiation ganglionnaire peut-être expliquée par la sensibilité limitée de la TEP-Choline, utilisée pour tous les patients de notre étude excepté un patient dont les adénopathies ont été détectées par TEP-PSMA. La TEP-PSMA présente une meilleure sensibilité que la TEP-Choline notamment sur les localisations ganglionnaires et son accessibilité est croissante (47). Son utilisation est susceptible d'améliorer les prises en charge par SBRT en visualisant des adénopathies non retrouvées par TEP-Choline même si une étude rétrospective sous ces modalités s'avère décevante sur le gain en survie sans progression (29). Enfin, ces deux traitements peuvent s'avérer complémentaires, en effet, la SBRT peut être effectuée après irradiation ganglionnaire sans surplus de toxicité comme retrouvé dans notre étude. Elle présente aussi l'avantage de pouvoir être répété sur différents sites avec une toxicité restant très limitée et un gain en survie sans ADT non négligeable chez certains patients de notre étude (31)(figure 6).

L'intérêt croissant pour la mise en œuvre précoce des hormonothérapies de seconde génération soulève de nouvelles questions quant à la place de la SBRT (48,49). Ces nouvelles thérapies apportent un bénéfice en termes de contrôle de la maladie au prix d'une toxicité plus importante. Dans les bras ADT $\pm$ abiratérone de l'étude STAMPEDE, 33 % des patients du groupe ADT seul ont signalé des événements indésirables de grade III ou plus au cours de toute la durée de l'essai, contre 47 % dans le groupe combiné (50). De même, dans l'étude LATITUDE, des événements indésirables de grade 3 ou plus ont été signalés chez 48 % des patients du groupe ADT seul contre 63 % des patients du groupe combiné (49). En comparaison, aucun événement indésirable de grade 3 ou plus lié à la SBRT ne s'est produit dans la présente étude. L'association de la SBRT avec ces nouveaux traitements dans un temps limité est intéressante en particulier pour les patients à haut risque de rechute et mérite de plus amples explorations.

La nature rétrospective, l'absence de bras comparateur, l'utilisation de la TEP-choline plutôt que la TEP-PSMA, la taille limitée de la cohorte, l'absence d'intensification de l'ADT, l'hétérogénéité des patients, des traitements et du suivi clinique et biochimique sont les principales limitations de notre étude.

Conclusion

La SBRT des oligorécurrences ganglionnaires des cancers de la prostate est un traitement bien toléré, permettant un excellent contrôle local et un délai supplémentaire avant l'introduction d'un traitement palliatif. L'ajout d'ADT concomitant court est associé à une meilleure survie sans progression et doit être proposé en l'absence de contre-indication. La localisation intra-pelvienne, l'antécédent de prostatectomie seule et un temps de doublement long sont associées à une meilleure réponse et permettront une meilleure sélection des patients. Des études prospectives et comparatives entre les différents traitements focaux des récidives ganglionnaires sont en cours et apporteront bientôt les réponses aux questions soulevées par l'étude présente.

Bibliographie

1. Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B [Internet]. [cité 12 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49.
3. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer in Patients With a Predicted Probability of Nodal Metastasis Greater Than 1%. Journal of Urology [Internet]. juill 2007 [cité 28 juill 2024]; Disponible sur: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2007.03.018>
4. 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.
5. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JMC, Papaemmanuil E, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. Nature. avr 2015;520(7547):353-7.
6. Hong MKH, Macintyre G, Wedge DC, Van Loo P, Patel K, Lunke S, et al. Tracking the origins and drivers of subclonal metastatic expansion in prostate cancer. Nat Commun. 1 avr 2015;6(1):6605.
7. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. Lancet Oncol. sept 2019;20(9):1286-94.
8. Colombié M, Champion L, Bailly C, Rusu D, Rousseau T, Mathieu C, et al. Prognostic value of metabolic parameters and clinical impact of ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in biochemical recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. nov 2015;42(12):1784-93.
9. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. J Clin Oncol. 1 sept 2020;38(25):2830-8.
10. 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. JCO. 10 févr 2018;36(5):446-53.

11. 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):650-9.
12. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of Prostate Cancer–Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA.* 27 juill 2005;294(4):433-9.
13. Kupelian PA, Mahadevan A, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. *Urology.* sept 2006;68(3):593-8.
14. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* juin 2019;75(6):967-87.
15. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* janv 2020;21(1):e18-28.
16. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology.* 1 oct 2016;96:1-7.
17. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate Cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 6 mai 2017;67(3):245-53.
18. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol.* janv 2017;14(1):15-25.
19. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer.* 2009;115(11):2388-99.
20. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 4 avr 2013;368(14):1314-25.
21. Ploussard G. Cancer de la prostate résistant à la castration.
22. Chamois J, Septans AL, Schipman B, Gross E, Blanchard N, Passerat V, et al. Metastases-directed radiotherapy in castration resistant oligo metastatic prostate cancer: A multicentric retrospective study from the French group COLib. *Clin Transl Radiat Oncol.* 17 mars 2024;46:100762.
23. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* oct 2008;18(4):215-22.

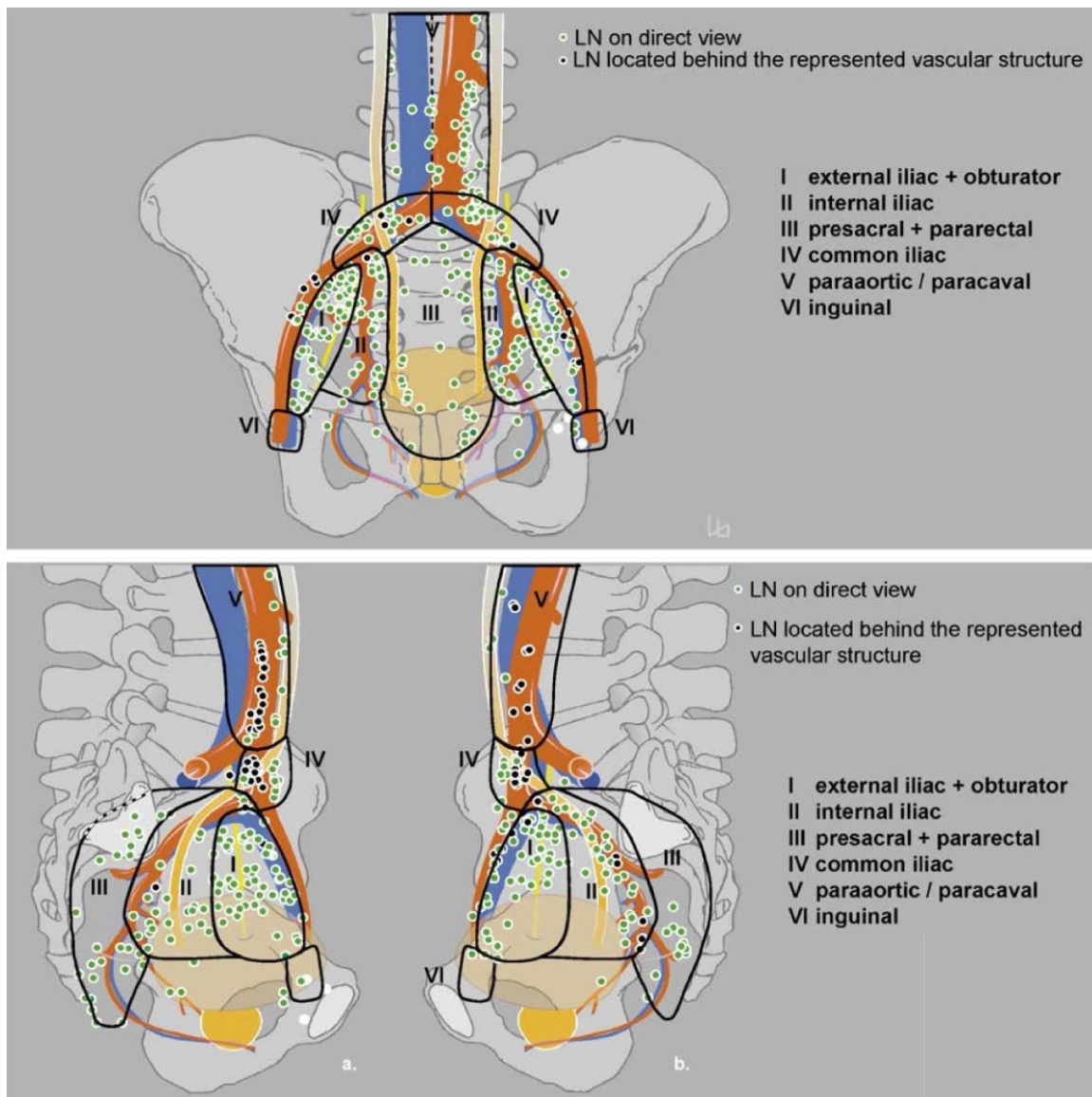
24. Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 8 févr 2011;12(2):3368.
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* janv 2009;45(2):228-47.
26. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* janv 2021;112(1):90-2.
27. Sargos P, Guerif S, Latorzeff I, Hennequin C, Pommier P, Lagrange JL, et al. Definition of lymph node areas for radiotherapy of prostate cancer: A critical literature review by the French Genito-Urinary Group and the French Association of Urology (GETUG-AFU). *Cancer Treat Rev.* déc 2015;41(10):814-20.
28. Ruffion A, Rebillard X, Grima F. Temps de doublement du PSA et son calcul. *Progrès en Urologie.* 2005;
29. Kneebone A, Hruby G, Ainsworth H, Byrne K, Brown C, Guo L, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Detected via Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography. *European Urology Oncology.* 1 déc 2018;1(6):531-7.
30. Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J, et al. Stereotactic Abative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *European Urology.* 1 oct 2018;74(4):455-62.
31. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol.* 12 juin 2014;9(1):135.
32. 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. *Clinical Oncology.* 1 sept 2016;28(9):e115-20.
33. Hayek OE, Rais-Bahrami S, McDonald A, Galgano SJ. Stereotactic Body Radiation Therapy Salvage for Lymph Node Recurrent Prostate Cancer in the Era of PSMA PET Imaging. *Curr Urol Rep.* 1 oct 2023;24(10):471-6.
34. Fodor A, Berardi G, Fiorino C, Picchio M, Busnardo E, Kirienko M, et al. Toxicity and efficacy of salvage carbon 11-choline positron emission tomography/computed tomography-guided radiation therapy in patients with lymph node recurrence of prostate cancer. *BJU International.* 2017;119(3):406-13.
35. 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. *European Urology*. 1 oct 2021;80(4):405-14.
36. Crook JM, O’Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent Androgen Suppression for Rising PSA Level after Radiotherapy. *N Engl J Med*. 6 sept 2012;367(10):895-903.
 37. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, de Visschere P, Heidegger I, Kretschmer A, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology*. 1 oct 2019;76(4):493-504.
 38. Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G, Suardi N, Mazzone E, Robesti D, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *European Urology*. 1 nov 2020;78(5):661-9.
 39. Rischke HC, Schultze-Seemann W, Wieser G, Krönig M, Drendel V, Stegmaier P, et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol*. avr 2015;191(4):310-20.
 40. Maurer T, Robu S, Schottelius M, Schwamborn K, Rauscher I, van den Berg NS, et al. 99mTechnetium-based Prostate-specific Membrane Antigen–radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *European Urology*. 1 avr 2019;75(4):659-66.
 41. De Bleser E, Jereczek-Fossa BA, Pasquier D, Zilli T, Van As N, Siva S, et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *European Urology*. 1 déc 2019;76(6):732-9.
 42. 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.
 43. Ost P, Siva S, Brabrand S, Dirix P, Liefhooghe N, Otte FX, et al. PEACE V—Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): Acute Toxicity of a Randomized Phase 2 Trial. *European Urology Oncology*. 1 juin 2024;7(3):462-8.
 44. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. avr 2021;22(4):538-47.
 45. Draulans C, Joniau S, Fonteyne V, Delrue L, Decaestecker K, Everaerts W, et al. Benefits of Elective Para-Aortic Radiotherapy for pN1 Prostate Cancer Using Arc Therapy (Intensity-Modulated or Volumetric Modulated Arc Therapy): Protocol for a Nonrandomized Phase II Trial. *JMIR Res Protoc*. 13 déc 2018;7(12):e11256.
 46. Murray J, Cruickshank C, Bird T, Bell P, Braun J, Chuter D, et al. PEARLS – A multicentre phase II/III trial of extended field radiotherapy for androgen sensitive prostate

cancer patients with PSMA-avid pelvic and/or para-aortic lymph nodes at presentation. Clin Transl Radiat Oncol. 24 sept 2022;37:130-6.

47. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. déc 2016;70(6):926-37.
48. LBA02-09 EMBARK: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide or Placebo Plus Leuprolide Acetate and Enzalutamide Monotherapy in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer. J Urol. juill 2023;210(1):224-6.
49. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 27 juill 2017;377(4):352-60.
50. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 27 juill 2017;377(4):338-51.

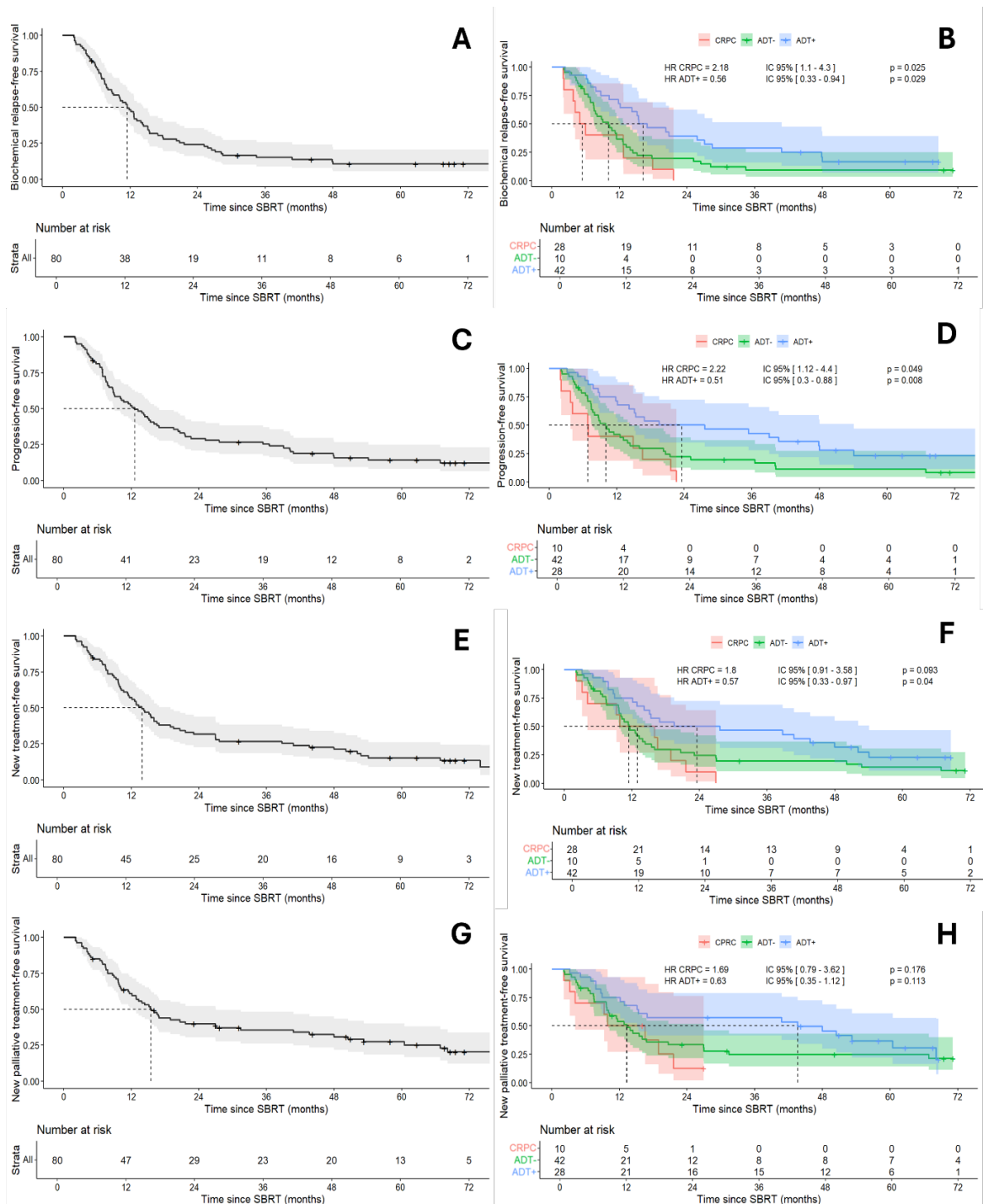
Annexes



Annexe 1 : Sites principaux d'adénopathies du cancer de la prostate transférés à partir de jeux de données tridimensionnels et superposés sur une projection antéro-postérieure et médio-latérale du bassin (16).

T : Tumeur primitive
• T0 : Absence de tumeur
• T1 : Tumeur non-palpable, non-visible en imagerie
➤ T1a : < 5% du tissu réséqué
➤ T1b : > 5% du tissu réséqué
➤ T1c : identifié par biopsie
• T2 : Tumeur limitée à la prostate, pas d'effraction capsulaire
➤ T2a : Atteinte ne dépassant pas la moitié d'un lobe
➤ T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe
➤ T2c : Atteinte des deux lobes prostatiques
• T3 : Extension au-delà de la capsule prostatique
➤ T3a : Franchissement de la capsule prostatique
➤ T3b : Atteinte des vésicules séminales
• T4 : Envahissement des organes adjacents (rectum, vessie, sphincter urétral)
N : Ganglions régionaux
• Nx : Ganglions régionaux non-évalués
• N0 : Pas d'envahissement ganglionnaire
• N1 : Atteinte ganglionnaire régionale (pelvienne) unique ou multiple
• N1mic : Micro-métastase ganglionnaire < 0.2cm
M : Métastases à distance
• M0 : Absence de métastase à distance
• M1 : Métastases à distance
➤ M1a : Ganglion(s) non-régional(aux)
➤ M1b : Lésion(s) osseuse(s)
➤ M1c : Autres sites

Annexe 2 : Classification TNM de l'AJCC pour le cancer de la prostate (2017).



Annexe 3 : Survie sans rechute biochimique, survie sans progression, survie sans nouveau traitement et survie sans nouveau traitement palliatif en fonction du temps depuis la SBRT. Survie sans rechute biochimique (A) et selon ADT concomitant (B), Survie sans progression (C) et selon ADT concomitant (D), Survie sans nouveau traitement (E) et selon ADT concomitant (F), Survie sans nouveau traitement palliatif (G) et selon ADT concomitant (H).

Vu, le Directeur de Thèse, Professeur Gilles Calais

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Camille SIMCHOWITZ

44 pages – 1 tableaux – 6 figures

Résumé : La rechute ganglionnaire du cancer de la prostate représente un défi pour les traitements focaux. Chez certains patients, la radiothérapie stéréotaxique peut offrir un contrôle local important, retarder la mise en place de thérapie de privation androgénique (ADT) pour les patients hormonosensibles ou l'intensification du blocage hormonal pour les patients résistants à la castration. Nous avons évalué rétrospectivement l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique chez 80 patients atteints de rechutes ganglionnaires oligorécurrentes du cancer de la prostate et identifié les facteurs prédictifs de réponse au traitement avec pour critère de jugement principal la survie sans progression. Après un suivi médian de 15 mois, les taux de survie sans progression à 1 et 2 ans étaient de 52 % et 29 %, la médiane de survie sans progression était de 12.6 mois. Les facteurs prédictifs de meilleure réponse au traitement étaient l'ajout d'ADT concomitant, le statut intra-pelvien des adénopathies, l'antécédent de prostatectomie et un temps de doublement du PSA > 6 mois alors que le statut résistant à la castration est un facteur prédictif péjoratif en analyse univariée. Le contrôle local était de 92 %. 6 % des patients ont présenté au moins une toxicité, toutes de grade 1.

Mots clés :

SBRT, cancer de la prostate, adénopathies, cancer oligorécurrent, traitement local, ADT concomitant.

Jury :

Président du Jury : Professeur Frank BRUYERE

Directeur de thèse : Professeur Gilles CALAIS

Membres du Jury : Docteur Yoann POINTREAU

Docteur Mathilde CANCEL

Docteur Yann VENEL

Date de soutenance : 23/09/2024