



HAL
open science

**Évaluation régionale des pratiques de prise en charge
thérapeutique des cancers de prostate
oligométastatiques à la TEP-choline après un traitement
à visée curative de première ligne**

Morgane Broudic

► **To cite this version:**

Morgane Broudic. Évaluation régionale des pratiques de prise en charge thérapeutique des cancers de prostate oligométastatiques à la TEP-choline après un traitement à visée curative de première ligne. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02292096

HAL Id: dumas-02292096

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02292096>

Submitted on 19 Sep 2019

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

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



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Evaluation régionale des pratiques de prise en charge thérapeutique des
cancers de prostate oligométastatiques à la TEP-choline après un
traitement à visée curative de première ligne.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Mai 2019

Par Madame Morgane BROUDIC

Née le 20 mai 1987 à Annecy (74)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COWEN Didier	Président
Monsieur le Professeur ROSSI Dominique	Assesseur
Monsieur le Professeur GUEDJ Eric	Assesseur
Madame le Docteur GRAVIS Gwenaëlle	Directeur
Madame le Docteur BRENOT-ROSSI Isabelle	Assesseur
Monsieur le Docteur DUBERGÉ Thomas	Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Evaluation régionale des pratiques de prise en charge thérapeutique des
cancers de prostate oligométastatiques à la TEP-choline après un
traitement à visée curative de première ligne.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Mai 2019

Par Madame Morgane BROUDIC

Née le 20 mai 1987 à Annecy (74)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE RADIOTHÉRAPIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COWEN Didier	Président
Monsieur le Professeur ROSSI Dominique	Assesseur
Monsieur le Professeur GUEDJ Eric	Assesseur
Madame le Docteur GRAVIS Gwenaëlle	Directeur
Madame le Docteur BRENOT-ROSSI Isabelle	Assesseur
Monsieur le Docteur DUBERGÉ Thomas	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Asseseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Vous qui me connaissez savez comme j'adore parler,
partager, échanger, découvrir !
Alors je me suis permise ici de me faire ce petit plaisir ... !

Bonne lecture 😊

À Mesdames et Messieurs les Membres du Jury

Monsieur le Professeur Cowen, Président de Thèse,

Cher Monsieur Cowen,

Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse.

C'est finalement grâce à vous que je me suis orientée vers la radiothérapie, alors merci ! Eh oui, j'ai fait mes premiers pas d'interne dans votre service. Donc merci pour cette rencontre avec cette belle spécialité, variée cliniquement et techniquement, et humainement enrichissante.

Merci pour votre enseignement, vos conseils et votre écoute tout au long de cet internat (pas encore achevé, mais bientôt !)

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Rossi,

Je vous remercie sincèrement d'avoir bien voulu m'accorder de votre temps afin de juger ce travail de thèse. J'en suis très honorée.

Merci pour vos qualités d'enseignant, pour votre réactivité et votre disponibilité.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur Guedj,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse avec entrain et un plaisir communicatif. J'en suis très honorée.

Merci pour vos qualités d'enseignant, pour votre réactivité et votre disponibilité.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma gratitude.

Madame le Docteur Gravis, Directrice de Thèse,

Chère Madame Gravis,

Je vous remercie du fond du cœur d'avoir bien voulu accepter de diriger ce travail de thèse.

Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant, multidisciplinaire, et aux nombreuses perspectives d'avenir.

Merci pour votre rigueur dans le travail, votre dévouement envers vos patients, votre constance en toute épreuve.

Merci pour votre enseignement, vos conseils et votre écoute tout au long de cet internat, en tant que médecin, mais aussi en tant que femme et maman.

Vous êtes un modèle que j'admire !

Merci pour votre implication, vos conseils avisés, vos encouragements qui ont accompagné ce travail.

J'espère être à la hauteur de vos attentes.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon respect le plus sincère.

Madame le Docteur Brenot-Rossi,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. J'en suis très honorée.

Merci pour votre enseignement, vos conseils avisés et votre disponibilité.

Et un grand merci pour la clarté et la précision de vos compte-rendus des TEP-choline qui m'ont été d'une aide précieuse lors de mon recueil de données !

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma gratitude.

Monsieur le Docteur Dubergé,

Cher Thomas,

Je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail de thèse avec entrain et plaisir. Tu sais comme cela me touche.

Merci pour ton investissement, tes avis à propos de mes nombreuses questions, tes encouragements tout au long de ce travail.

Merci pour ta gentillesse et ta sérénité apaisante, ainsi que pour ta joie de vivre et ton goût des voyages qui m'auront donné une lueur d'évasion durant ces mois de labeurs !

Merci pour ton enseignement, ta méthodologie et ton assiduité.

Merci enfin de m'avoir permis de vivre une expérience professionnelle très enrichissante au sein de votre équipe.

Je te prie de trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

À ma Famille,
Belle-Famille,
... et ma Bretagne natale !

À mes Parents,

Maman, Papa,

Merci pour tout car si je suis là aujourd'hui, c'est aussi en partie grâce à vous !
Merci de m'avoir accompagnée et encouragée dans les différentes étapes de ma vie d'enfant, adolescente et jeune adulte.

Merci de m'avoir donné l'opportunité de vibrer au rythme de ma passion, la Danse.
J'espère aujourd'hui voir votre fierté de parents briller dans votre regard comme le jour où j'ai eu la chance de virevolter sur la scène de l'Opéra Garnier.

Je vous aime,

Votre petite Bichette.

À mon Tad-Coz et Mémé,

Je suis sûre que de là où vous êtes, vous seriez fiers de moi.

Merci de m'avoir inculqué la valeur du travail et la volonté d'aller jusqu'au bout des choses. Merci de m'avoir piqué de votre curiosité et de votre ouverture d'esprit.

Merci pour ce partage et ces découvertes de notre merveilleux patrimoine breton !

Je vous dédie cette thèse.

Yec'hed mat !

À toute ma famille de Bretonie !

Grands-parents, oncles-tantes, cousins-cousines : pour les Noëls enfants, repas de famille, et surtout... crêpes party !!

À ma Bretagne « natale »

Certes je n'y suis pas née, mais mon sang est bien 100% breton !

Donc vive cette Terre de contes & légendes, avec ses innombrables sentiers de randonnée, ses paysages à couper le souffle, sa côte majestueuse, sa culture pleine de caractère, ses fest-noz endiablés, et bien sûr ses plaisirs culinaires !

À ma Belle-famille,

Maryvonne & Pierre, Timothée, Christophe et Marie-Cécile, Mamie & Papy,

Merci de me faire sentir chez moi parmi vous !

Merci pour votre gentillesse, votre bonté, vos conseils avisés, votre « healthy attitude ».

Merci pour toutes ces nouvelles découvertes, entre exotisme marrackchi et flegme anglais.

Merci pour ces beaux moments en famille.

À mes « Frère et Sœurs » de cœur ☺

À mon Piti Flo !

My « citizen of the world » ! Mais que d'aventures vécues ensemble depuis le début de notre amitié !

Nos appels interminables, les aventures de Harry Potter que nous dévorions à pleines dents, nos fous rires (in)contrôlés (!!) en S.V.T., nos expériences et travaux communs, nos voyages (presque) all over the world, ton escapade lausannoise avec sa « Vie Parisienne » et son overdose de maxi-tablettes de chocolat !!! Et tant de choses encore !

Merci d'avoir été là aussi quand ça n'allait pas.

Merci bien sûr d'avoir été témoin de ce merveilleux 11 juin 2016 !

Et maintenant, à toi de montrer l'exemple (ou pas ?!) Tonton Caribou ☺

À ma Stroumpfette !

Ma Stroumpfette ! Une si belle amitié... depuis maintenant bien plus de la moitié de notre âge !!

Ma sœur-jumelle de date de naissance, une amitié d'abord sous le signe de notre passion commune, la Danse, puis une vocation partagée pour le soin des personnes avec pour toi une très belle spécialité portée sur le reflet de l'âme...

Merci pour ce goût commun du perfectionnisme. Merci pour ton exotisme culinaire toujours apprécié. Merci pour nos escapades « entre filles » (et aussi avec nos Hommes !) dans vos contrées bordelaises ou dans notre arrière-pays provençal, placé sous le signe d'un brin de « mistralou », d'un petit « rinquinquin » (avec l'accent hein Hélène !), ou d'un « je crains degun » (prononcé « dégoune » !!).

Merci bien sûr d'avoir été témoin d'un des plus beaux jours de ma vie !

Et tu sais comme je suis très touchée d'être prochainement ton témoin en retour ☺

À ma Delphine !

Ma Delphine ! Une très belle et sincère amitié qui s'est tissée au fil du temps depuis nos rencontres studieuses, aventureuses (vive Emassi !) et « géographiques » (hommage au 233 rue saint-pierre !).

Ma sœur-jumelle « de corps et d'esprit » comme on nous le dit souvent ! (avec quelques photos à l'appui il faut l'avouer !).

Merci pour ces découvertes réunionnaises, pour ces bouffées d'oxygène dans vos montagnes, et... pour cet amour partagé de l'art du pique-nique !!

Tu sais combien je suis admirative de ta constance, de ta persévérance, de ton investissement et ta réussite dans chacun des domaines que tu entreprends.

Des qualités et valeurs qui ne nous ont pas fait hésiter à te demander d'être la marraine de notre petite Léonie, et nous t'en sommes très reconnaissants.
Et tu sais comme j'ai été très touchée d'être témoin de votre très belle union 😊
Des projets plein de vie, et je te souhaite que du bonheur pour le prochain événement que tu attends <3

À mes Amis !

Nadine & Bernard, Merci pour votre accueil toujours chaleureux et maternel, pour ces petits plats mijotés et ce petit lit douillet qui auront accompagnés mes escapades laborieuses marseillaises, ainsi que pour la petite couverture « réchauffante » dans ces mois d'hiver et surtout réconfortante. Merci aussi et surtout pour tous les bons moments partagés ensemble, et de savoir qu'on peut compter sur vous, c'est très précieux.

Claude, Maria-Carlotta & JC, Merci pour votre joie de vivre et votre bienveillance constantes ! Je vous suis très reconnaissante que vous me considériez presque de la famille, et de savoir que je peux compter sur vous, c'est très précieux.

Monsieur & Madame Blanchin, Merci pour votre enseignement, votre sagesse, votre accueil à Saint-Jean-de-Bournay, et pour cette belle amitié née entre un maître et son élève.

Madame Puigserver, Merci pour votre enseignement, pour la chorale et les concerts partagés ensemble, pour ce beau cadeau qui aura enchanté notre mariage (c'est le cas de le dire !), et de m'avoir permis d'assister pour la première fois à une soutenance de thèse de médecine, celle de votre fils !

Docteur Pivot, Merci pour votre enseignement, votre gentillesse et votre professionnalisme lors de ce stage à vos côtés dans cette très noble spécialité, la médecine générale.

Cyril, (parce que j'ai déjà remercié ta future femme mais que je ne t'oublie pas !) Merci pour ta joie de vivre et ton entrain toujours présents ! Bravo pour ton investissement et ton perfectionnisme dans tout ce que tu entreprends, ce qui fait de toi un modèle exemplaire !

Flo, (parce que j'ai déjà remercié Delphine mais que je ne t'oublie pas !)

Merci pour votre accueil montagnard toujours salvateur, pour ton dynamisme, et ta bonne humeur ! Tu sais comme je suis sincèrement admirative de tout ce que vous avez entrepris, bravo !

Ma Linda, Merci pour le modèle que tu représentes pour moi ! Ton calme à toute épreuve, ton travail, ton humilité sont de beaux exemples à suivre. Merci pour cette belle amitié née au détour des conf' de Bio Cell, et pour nos confidences, nos we lyonnais entre filles, et les moments forts et marquants partagés.

Fanny, Merci pour ta joie de vivre et ton optimisme infaillibles ! Heureuse que nos chemins se soient croisés en conf' de Bio Cell, pour nous permettre de partager des heures de travail fructueuses et des soirées très sympas sous le signe de bons petits plats et de danses folles ! Merci pour ces fêtes débordantes de bonne humeur auxquelles tu m'as conviée !

Romain & Lucie, Merci pour cette belle rencontre sur les bancs de la fac ! Merci pour votre accueil toujours chaleureux et convivial, votre soutien et tous ces bons barbec' !!

Marine & Ju, Merci Marine pour ton grain de folie, ton côté rock 'n roll et ta spontanéité que l'on apprécie et qui nous fait toujours rire ! Merci Ju pour tes expériences culinaires que tu nous fait découvrir, et ton calme constant ☺

Marine G., Merci pour ta bonté, ta franchise et tes conseils toujours sincères. Tu sais come je t'admire pour ton parcours hors des sentiers battus, et ta fidélité à tes convictions. Merci pour cette belle découverte argentine !

Chloé & Maxime, Merci pour votre excentricité, votre combativité sans faille et votre envie de croquer la vie à pleines dents ☺ Que de voyages, d'expériences professionnelles, culinaires, décoratives, et bien plus encore !

Chachou & Stephan, Merci pour cette rencontre impromptue qui m'a permis d'attraper mon premier bouquet ☺ (et c'était le bon !). Depuis on a eu le temps de partager de très bons moments autour de grands évènements ou simplement autour de bons repas conviviaux. Et bien sûr merci Chachou pour cette passion inconditionnelle pour le... chocolat !!!

Caca & Fabi, Merci pour ces randos en famille, pour ces soirées improvisées, Merci Caca pour ton sens exemplaire de l'organisation, tes attentions pour chacun, pour tes talents de cuisinière, Merci Fabi pour ton humour si british !!

Hélène & Thibaut, Merci pour ce goût partagé du soleil pour l'une, de la montagne pour l'autre, et pour ces moments toujours très sympas lorsque l'on se voit ! Spéciale dédicace bien sûr Thibaut pour ton calme absolu, paisible et serein (oui oui j'insiste !) même la veille des ECN ! Et à toi l'Homme de la montagne, je ne peux

que te décliner le fameux et mythique qui restera à jamais gravé dans nos mémoires : « Allez, plus que 200m de dénivelé !!!!! ».

Clarisse & Nico, Merci pour ce goût de l'aventure, ces randos, et pour nos discussions sans fin Clarisse sur notre émerveillement d'être Maman ☺

Ma Tic à la Framboise & Pym's, Merci Mélie pour ces beaux moments studieux partagés entre stages d'externe et révisions, et pour notre amour inconditionnel pour les boucles d'oreille ! Bravo pour tout ce que vous entreprenez sans difficulté apparente !

Julie & Alex, Merci pour ces aventures Emassi, pour nos retrouvailles estivales, et pour votre côté touche-à-tout !

Ma Bro, Merci pour cette belle amitié, pour ces moments mémorables dans notre vie estudiantine de carabin entre amphis, TP d'histo, ton baptême de faluche, mais aussi pour ces danses de folie, et tes veloutés de carotte ! Dommage que ton expatriation lilloise (oui je sais, j'exagère... !) nous agéographiquement éloignées, mais ce n'est que partie remise !

Elo, Merci pour cette rencontre qu'on aurait jamais imaginé dans la queue de l'amphi pour ces fameux cours de P1 !! Puis un joli parcours qu'on suit au fil du temps ☺

À mes amies d'internat :

Marie, Audrey, Isa, Laure, Marie-Aimée,

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, que ce soit en cours à travers la France, en congrès, en stage, en soirée, autour d'un verre ou sur la piste de danse, aux mariages, aux soutenances !

Marie, pour notre été avignonnais, puis cet été éprouvant (...) mais qui aura eu le mérite de sceller notre amitié ☺

Audrey, pour nos découvertes avignonnaises, pour ta gentillesse et ton entrain ☺

Laure, pour ton côté girly et toujours pimpante, et pour avoir vécu ma grossesse à tes côtés ☺

Isa, pour ton travail toujours propre et bien fait (dont je suis une inconditionnelle admiratrice tu le sais !)

Marie-Aimée, pour nos conversations toujours bienvenues, les chambres d'hôtel insolites, pour ton style dont on est fan !

Au monde médical

À l'équipe de Radiothérapie de l'AP-HM :

Laëtitia, Xavier, Delphine, Stéphanie, Audrey, pour votre enseignement et vos conseils avisés.

Julienne, pour ton rire communicatif, et Ehma, pour tes petites attentions.

Alain, Eloïse, pour votre gentillesse.

Sophie, pour ta bonne humeur et ta réactivité.

Et à toute l'équipe de la physique / dosi, des manip, des secrétaires.

À l'équipe d'Oncologie de la Timone :

Jean-Laurent, pour ta bonne humeur, Adriana, pour ton accent chantant, Charlotte, Sébastien, Madame Duffaud, Marie F., Stéphanie R.

Aux IDE et à la cadre de l'U2, pour votre efficacité et vos sourires.

À l'équipe d'Onco Méd 3 de l'IPC :

Madame Rousseau, pour votre charisme et votre pédagogie, Cécile, pour ton écoute, Maud, pour ton professionnalisme.

À Céline, pour ton organisation et ton efficacité joviale.

Aux IDE et AS : Ève, Fabien, Adeline, Marine, Oléna, Paul, Pascale, Magali, pour votre joie de vivre et votre soutien réconfortant.

Aux secrétaires : Josie et Fatia, pour votre présence toujours agréable et souriante.

À l'équipe des Soins Pall de l'IPC :

Géraldine et Sylvie, pour votre présence, votre écoute, vos soins, vos sourires si précieux.

À l'équipe de Radiothérapie de Sainte-Catherine :

Alice, Antoine, Lysian, Benoit, Monsieur Chauvet, Monsieur Alfonsi, Monsieur Derauglaudre, Monsieur Mineur, Monsieur Pourel, pour votre enseignement et vos conseils avisés.

Merci Monsieur Chauvet de m'avoir permis d'accéder aux dossiers pour mon recueil de données.

Aux assistantes : Corinne, Suzanne, Delphine, Hélène & Co pour vos attentions toujours agréables et votre dynamisme !

À toute l'équipe de la physique et dosimétrie, pour vos explications et votre implication, pour votre bonne humeur communicative et vos conseils de sorties !

À l'équipe de l'HDJ d'Onco Méd et de l'UAI de l'IPC :

Nat', pour ta bonne humeur plaisante, ton travail et ton investissement !

Aurélien, pour ton implication dans le travail mais aussi pour tes blagues !

Imane, pour ton joyeux dynamisme.

Olivia, pour ton efficacité.

À toutes les IDE, pour vos conseils, vos sourires et les discussions de filles pendant les pauses !

À l'équipe de Radiothérapie de Toulon :

Amira, Caroline, Aurélie, Cédric, Thomas : un grand merci pour ce stage très formateur, votre implication, vos conseils, votre bonne humeur,... et les extras ! Je vous suis très reconnaissante de m'avoir fait confiance pendant ces 6 mois, qui se sont révélés très enrichissants.

À l'équipe de physique et dosimétrie : Lucie, Audrey, Angélique, Nathalie A., Günther, Patrice, Monsieur Mouttet, Laurent. Merci de ne jamais m'avoir oubliée le soir !

À Nathalie J., pour la gestion des plannings (!!) et ta gentillesse ☺

À Monsieur Gallo.

Aux secrétaires et aux manip.

À l'équipe de la Radiothérapie de l'IPC :

Madame Tallet, Naji, Laurence G., Laurence M., Véronique, Leonel, Marguerite et Pierre, pour votre enseignement.

À l'équipe de physique et dosimétrie, Marjorie, Julien, Hugues, Hacén, Pierre, Evelyne, Bastien, Jacques, pour vos conseils et vos explications.

À Nadia, Cristel, Marion, pour vos sourires toujours accueillants et réconfortants ☺

À Delphine, Brigitte et Christelle, pour votre soutien toujours rempli de sympathie ☺

Aux manip, Sabrina, Alice, Océane & Co.

À l'équipe de Médecine Nucléaire de Sainte-Musse :

Patricia, Pierre, Laurent, Gautier, Aurélien : Merci de m'avoir intégré dans ce nouveau monde, pour votre joie de vivre constante, votre enseignement, votre goût du travail bien fait, votre soutien et votre aide précieuse dans l'élaboration de ce travail. Et aussi, bien sûr,... pour vos blagues propres à la Méd Nucl qui m'auront bien fait rire !!!

À Solange et Faïza, pour votre bonne humeur et votre dynamisme.

À Christine et Geneviève, pour votre gentillesse et votre accueil chaleureux.

Aux manip : Elodie, Sylvie R., Céline, Carine, Yaël, Ève, Bastien, Gilles, Didier, pour votre bonne humeur.

Aux secrétaires, pour votre gentillesse et vos sourires.

Un grand merci aussi :

À Aurélie Autret : big-up pour cette belle collaboration dans ce travail, ton investissement sans faille et nos (nombreux !) coups de téléphone matinaux !!

À Jocelyne G., gardienne de la bibliothèque de l'IPC, pour votre gentillesse.

Aux IDE pendant les gardes : c'était toujours plaisant de partager quelques moments d'humanité et de réconfort à vos côtés.

À Cécile Cauvin, Monsieur Paoli, Emmanuel Gross, Cédric Champetier, pour vos enseignements. Merci Manu de m'avoir permis d'accéder aux dossiers pour mon recueil de données.

À Laurence, Clémence, Jean-Rémy, Libéra, Amandine et Véronique, pour votre bonne humeur à travers ces années.

À tous les médecins et secrétaires qui m'ont permis d'accéder aux dossiers pour mon recueil de données.

À mes copains d'internat :

Rémi, Alban, Bertrand, pour les cours de DES, et les fous rires lors de nos déplacements !

Élise, Arnaud, Julien C., Marjorie F., pour votre bonne humeur ☺

Maëlle, ma p'tite soeurette !, et Joséphine, pour cette complicité en HDJ ☺

Marie M., Sofia, pour votre gentillesse et vos sourires !

Domitille, Philippe R., Wassim, Maeva, Brice, pour ces moments toujours sympa !

Alice et Gabrielle, bienvenue parmi la RT team !

Et aussi à mes co-internes d'ici et d'ailleurs : Karen, Chloé L., Joanne, Cécilia, Matthieu, Sophie K.

Au monde de la Danse

À cette passion qui m'a fait vibrer, découvrir le monde, la vie.

À cette école de la rigueur, du travail, du dépassement de soi.

À cet art qui concilie rêve et technique, imagination et tradition, et ouverture d'esprit.

À cet état indescriptible de transcendance lorsque la magie de la scène opère.

À ces spectacles dans des endroits magnifiques, d'autres insolites ou encore en plein air, à différents endroits du globe.

Merci à mes Professeurs (Véronique, Monsieur Vasselin, Madame Scouarnec, Madame Khalfouni, Madame Hernandez, Madame Clavier, Madame Bourgeois, Danièle, Anne-Sophie Albisson) pour vos talents d'artiste, votre pédagogie et pour m'avoir poussé à faire toujours mieux.

Merci pour cette magnifique expérience lausannoise (bien que pas tous les jours tout rose...), aux côtés de personnes extraordinaires dans le sens le plus pur du terme : Maurice Béjart, pour sa culture inépuisable, sa soif d'apprendre toujours plus, sa spiritualité, ses talents de chorégraphe qui travaillait en adéquation physique et mentale avec son danseur. Merci aussi à Michel Gascard pour nous avoir appris à repousser toujours plus loin nos limites, pour sa recherche de la perfection dans le moindre détail, Tancredo Tavares pour son regard optimiste, Anne Vadagin pour ses évocations oniriques et « pianistiques ».

Puis après une parenthèse médicale un peu spéciale (comprendre : la P1 !!), merci à toi, Marie-Laure, pour m'avoir ouvert les portes de ton école pleine d'humanité, de convivialité et d'amour partagé pour la Danse ☺, et pour m'avoir permis de temps en temps de m'évader dans ces moments parfois difficiles ! Et merci à vous les filles (Lorenza, Annie, Marie-Elisabeth, Anaïs, Marie-Laure, Marion, Nathalie, Cécile, Constance & Co) pour votre enthousiasme sans faille !

À mes Amours inconditionnels

À Ludovic,

Une rencontre sous la bonne étoile de notre « Bonne Mère » ! Une conversation complice qui n'a jamais pris fin... ! Des voyages, des challenges, des engagements ☺

Mon mari, mon chéri, mon amant, mon confident. Ma peau douce, mon épaule réconfortante, mes solutions aux problèmes (et pas qu'informatiques... !!). Mon aventurier, mon Buzz l'Éclair, mon p'tit écureuil, ma Tête de Schnouk (mais d'où avons-nous sorti ça ?!), mon Clown, mon Afro, mon Gaston. Pour tes petites attentions et surprises inattendues qui font mon bonheur au quotidien. Pour nos folles et si précieuses aventures M&L... dorénavant M&L² !!!

Merci de m'avoir joyeusement accompagnée dans cette nouvelle étape de vie que je suis heureuse d'accomplir sous tes yeux aujourd'hui.

À nos découvertes lausannoises imminentes (goûterons-nous au petit suisse ?!), nos aventures britanniques prochaines, nos possibles suggestions marrackchis, nos projets de tour d'Europe à vélo, nos envies de tour du monde en voilier, et que sais-je encore ? L'avenir nous le dira. Enfin non ! Car comme tu me l'as si joliment dit ce merveilleux 11 juin 2016 : à nous de l'écrire, nous avons la plume entre nos mains... Et nous le savons bien : aucun défi ne peut être réalisé sans un grain de folie !

Alors maintenant : en voiture Simone !... accompagnés d'un bon saucisson scioux !!

À Léonie,

Notre Babynette adorée,

Merci d'éclairer chacun de nos matins de ton sourire, de faire notre bonheur au quotidien par tes joues à croquer, ta peau toute douce, tes bisous-baveux, tes rires, ton regard curieux, tes petites dents naissantes, tes découvertes, tes apprentissages.

Merci de m'avoir accompagnée et soutenue dans ce travail car quelle récompense lorsque je te retrouve pour te couvrir de câlins !

Quel bonheur d'être ta Maman ☺

Sache que nous serons toujours là pour toi.

Avec tout mon plus tendre amour maternel, ma fille chérie.

Hommage à Aurélie Méric

*Nous ne nous connaissons pas suffisamment pour nous dire amies,
Mais fous rires et bonne humeur ont toujours marqué nos échanges !
Ton étoile s'est illuminée trop tôt dans le firmament,
Mais je suis sûre que ton rire nous arrose abondamment chaque jour de pluie...
Chapeau pointu Aurélie !*

*« Danse ta Vie ! »
Ma Maman 😊*

*« Being there ! »
Tancredo Tavares, danseur Martha Graham Company*

*« Il faut prendre l'habitude de ne pas prendre d'habitudes. »
Isabelle Hernandez, danseuse English National Ballet*

*« Tout est dans la tête ! »
by my Man*

*« Show must go on ! »
Queen / Maurice Béjart*

*« Quand on a que l'amour... »
Jacques Brel*

*« Acuna matata ! »
(Parce que ça fait toujours du bien !)*

*« Les détails font la perfection. Et la perfection n'est pas un détail. »
Léonard De Vinci*

SOMMAIRE

RESUME	2
INTRODUCTION	4
MATERIEL & METHODE	9
<i>SCHEMA D'ETUDE</i>	9
<i>PATIENTS, MODALITES THERAPEUTIQUES ET SUIVI</i>	10
<i>ANALYSES STATISTIQUES</i>	14
RESULTATS	16
<i>RESULTATS DE LA RECHERCHE</i>	16
<i>CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION AU DIAGNOSTIC INITIAL</i>	17
<i>CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT INITIAL</i>	17
<i>CARACTERISTIQUES DE LA PREMIERE RECHUTE OLIGOMETASTATIQUE</i>	23
<i>CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT DE LA RECHUTE OLIGOMETASTATIQUE</i>	31
<i>ÉTAT DES PATIENTS AUX DERNIERES NOUVELLES</i>	39
<i>CRITERE PRINCIPAL :</i>	42
<i>SURVIE SANS RECHUTE BIOCHIMIQUE (SSRB)</i>	42
<i>CRITERES SECONDAIRES :</i>	47
<i>SURVIE SANS RECHUTE METASTATIQUE (SSRM)</i>	47
<i>SURVIE SANS TRAITEMENT PAR SUPPRESSION ANDROGENIQUE AU LONG COURS (SS-TSA)</i>	51
<i>SURVIE GLOBALE (SG)</i>	55
<i>SURVIE SPECIFIQUE DE LA MALADIE (SSPM)</i>	55
<i>INCIDENCE DE LA RESISTANCE A LA CASTRATION</i>	56
DISCUSSION	58
<i>SURVIE SANS RECHUTE BIOCHIMIQUE (SSRB) (CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL)</i>	62
<i>SURVIE SANS RECHUTE METASTATIQUE (SSRM)</i>	63
<i>SURVIE SANS TSA (SS-TSA)</i>	66
<i>SURVIE GLOBALE (SG)</i>	67
<i>SURVIE SPECIFIQUE DE LA MALADIE (SSPM)</i>	68
<i>INCIDENCE DE LA RESISTANCE A LA CASTRATION</i>	68
<i>TOXICITES DU TCM</i>	68
<i>LIMITES ET POINTS FORTS DU TRAVAIL</i>	69
<i>LA MALADIE OLIGOMETASTATIQUE</i>	72
<i>LA TEP-CHOLINE ET SES LIMITES</i>	78
CONCLUSION	82
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	83
LISTE DES ABREVIATIONS	88

Résumé

Introduction

L'évaluation des rechutes biochimiques en phase hormono-sensible des Cancers de Prostate (CaP) après traitement local à visée curative par la Tomographie par Émission de Positons couplée au scanner et marquée à la choline (TEP-choline) a permis le diagnostic d'un nombre limité de sites métastatiques (oligométastases-OM), pour lequel un traitement à visée curative peut être proposé. Ce travail évalue l'impact des différentes stratégies thérapeutiques de la première rechute OM sur les résultats oncologiques.

Matériel et Méthode

Cette étude multicentrique rétrospective a inclus des patients présentant une rechute biochimique en phase hormono-sensible d'un CaP après traitement initial local à visée curative, et dont le diagnostic de une à cinq lésion(s) métastatique(s) était porté en TEP-choline. Ont été colligés : les données du diagnostic et du traitement initial, le délai de survenue de la première rechute OM, le temps de doublement du PSA, le nombre et la localisation des lésions oligométastatiques, les modalités thérapeutiques de la rechute OM (traitement par suppression androgénique (TSA), radiothérapie régionale, traitement ciblé de la métastase (TCM) par radiothérapie (RTE) ou autre traitement local), la réponse du PSA, les toxicités du traitement, et l'état aux dernières nouvelles. Le critère d'évaluation principal était la Survie Sans Rechute Biochimique.

Résultats

Entre octobre 2012 et décembre 2016, 177 patients ont été inclus. La TEP-choline a permis le diagnostic de 402 lésions. Soixante-huit patients (38,4%) ont bénéficié d'un TSA seul, 72 (40,7%) d'une association RTE – TSA, 28 (15,8%) d'une RTE, 6 (3,4%) d'une chirurgie, et 2 (1,1%) d'une association chirurgie - TSA. Concernant la RTE, 107 lésions choline-positives ont reçu un TCM, et 72 patients ont bénéficié d'une RTE « régionale ». Les toxicités aiguës et tardives de grade 3 étaient rares (0,8% et 2,5% respectivement ; pas de toxicité grade 4). Le suivi médian était de 49 mois [IC 95% : 44,3-53,4]. À la date des dernières nouvelles, un TSA a été instauré chez 61,8% des patients. Les médianes de survie sans rechute biochimique (SSRB), sans rechute métastatique (SSRM), et sans TSA (SS-TSA) étaient respectivement de 42 [IC 95% : 37-51], 61 [IC 95% : 45-81], et 53 [IC 95% : 45-60] mois. Après ajustement en analyse multivariée, un TSA concomitant au TCM et une RTE « régionale » associée au TCM avaient un impact positif, statistiquement significatif, sur les SSRB ($p < 0,0001$ et $p = 0,0113$ respectivement) et SSRM ($p = 0,0005$ et $p = 0,0013$ respectivement). De plus, après ajustement en analyse multivariée, un temps de doublement du PSA > 3 mois avait un impact positif, statistiquement significatif, sur les SSRM ($p = 0,0496$) et SS-TSA ($p = 0,0007$). Les survies globale et spécifique de la maladie étaient respectivement de 87% et 97% à 5 ans. L'incidence médiane de la résistance à la castration était de 80 mois.

Conclusion

Chez les patients en rechute OM en phase hormono-sensible d'un CaP après traitement initial local, les SSRB et SSRM étaient significativement augmentées lorsqu'un TSA concomitant et une RTE « régionale » étaient associés au TCM.

Mots-clés : Cancer de la Prostate (CaP) ; Oligométastatique (OM) ; Tomographie par Émission de Positons couplée au scanner et marquée à la choline (TEP-choline) ; Traitement Ciblé des Métastases (TCM) ; RadioThérapie Externe (RTE) ; Radiothérapie en Condition Stéréotaxique (RCS) ; Traitement par Suppression Androgénique (TSA).

Introduction

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Près de 50500 nouveaux cas de CaP ont été diagnostiqués en France en 2015 (1). La France occupe le troisième rang des pays de l'Union Européenne ayant le taux d'incidence de CaP le plus élevé. Dans le monde, 1,1 million de nouveaux cas de CaP ont été diagnostiqués en 2012, avec des taux d'incidence les plus élevés observés dans les Pays Occidentaux (Australie, Nouvelle-Zélande, Amérique du Nord, et Europe du Nord et de l'Ouest). Cela illustre son importance en terme de Santé Publique.

Dans 99%, le CaP est diagnostiqué à l'âge de 50 ans et plus, et près de 73% des cas surviennent dans la tranche d'âge de 50-74 ans.

Les CaP sont très majoritairement découverts à un stade localisé (stade clinique T1-2, N0, M0) ou localement avancé (T3b-T4) dans près de 90% des cas (2,3). Le traitement de ses deux présentations carcinologiques repose sur un objectif curateur. Les patients diagnostiqués à un stade localisé vont généralement bénéficier de prises en charge thérapeutiques unimodales visant uniquement la prostate : prostatectomie, radiothérapie externe (RTE) ou curiethérapie pour les CaP localisés à faible risque ; prostatectomie ou RTE +/- associée à un traitement par suppression androgénique (TSA) concomitant d'une durée de 6 mois pour les CaP localisés à risque intermédiaire ; RTE associée à un TSA concomitant prolongé (2 à 3 ans) ou prostatectomie avec curage ganglionnaire pour les CaP localisés à haut risque. Les patients diagnostiqués à un stade localement avancé vont en général bénéficier de prises en charge thérapeutiques multimodales : RTE associée à un TSA concomitant prolongé (2 à 3 ans) (4).

Une rechute biochimique, définie selon les critères de l'*European Association of Urology* (E.A.U.) par deux élévations consécutives du taux de *Prostate Specific Antigen* (PSA) > 0,2 ng/mL après prostatectomie radicale, ou, selon les critères de la Société Américaine de Radio-Oncologie (ASTRO) Phoenix, par deux taux consécutifs de PSA > nadir + 2 ng/mL après RTE, survient chez près de 35% des patients après un traitement initial local à visée curative (5). Parmi ces patients en rechute biochimique, les examens d'imagerie conventionnels (imagerie scannographique et scintigraphie osseuse) vont faire le

diagnostic de maladie prostatique métastatique dans 10 à 14% des patients asymptomatiques (6). Mais ces examens complémentaires standards de routine parviennent difficilement à distinguer les cas de rechute locale des cas de dissémination limitée à distance lors de cette situation de rechute biochimique. Or c'est cette maladie au stade métastatique qui est responsable des décès par CaP. Ainsi, un peu moins de 9000 décès étaient imputables au CaP en France en 2015. Le CaP occupe le troisième rang de décès par cancer chez l'homme.

Actuellement, la stratégie thérapeutique de référence pour la prise en charge des rechutes métastatiques des CaP après une prostatectomie radicale et / ou une RTE à visée curative, repose sur l'instauration d'un TSA sans intention curative, soit immédiatement, soit de manière retardée après une phase de surveillance initiale (7). Certes, le TSA permet de retarder la progression de la maladie, mais il n'est pas dépourvu d'effets indésirables (troubles métaboliques, asthénie ...).

Cependant, l'analyse des modèles de rechute après un traitement local initial à visée curative d'un CaP suggère que la plupart des patients présentent des sites métastatiques limités en nombre et en localisation, faisant émerger une nouvelle entité nosologique : celle de maladie oligométastatique (8). La maladie oligométastatique (OM) a été définie par Hellman et Weichselbaum comme la mise en évidence d'une à trois voire cinq lésions, et dont la propagation à d'autres sites se fait lentement (9). L'implication clinique de la maladie OM suggère que si le site tumoral primitif est contrôlé et que les sites métastatiques sont éradiqués (par chirurgie ou radiothérapie), il y aura un intervalle prolongé sans maladie, et peut-être même une guérison (10). Cela fait donc naître un nouveau paradigme au sein de la maladie OM : la recherche d'une curabilité grâce à des moyens thérapeutiques adaptés.

Le diagnostic de la maladie OM est rendu de plus en plus possible grâce à l'avènement de technologies d'imagerie plus performantes. Concernant le CaP en situation de rechute biochimique après un traitement initial local, la Tomographie par Émission de Positons couplée au scanner et marquée à la choline (TEP-choline), disponible en pratique clinique depuis 2012 dans la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur, est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet de visualiser, à de faibles taux de PSA, des lésions cibles non retrouvées sur les examens d'imagerie consensuels à ce jour (scintigraphie osseuse,

scanner thoraco-abdomino-pelvien). Pour la détection du site de rechute lors de la récurrence biochimique, la TEP-choline présente une sensibilité et une spécificité cumulées (c'est-à-dire quel que soit le site de la rechute) de 85% (IC 95% 79-89%) et de 88% (IC 95% 73–95%) respectivement (11). La recherche du foyer tumoral est guidée visuellement par la mise en évidence de foyers hypermétaboliques et complétée grâce à l'imagerie anatomique du scanner couplé. L'intensité de la captation de la choline est indépendante de l'agressivité du cancer (score de Gleason) et du taux de PSA initial. Il n'est pas noté de différence de seuil des taux de PSA selon que le traitement initialement réalisé ait été une prostatectomie ou une radiothérapie (12). L'Association Française d'Urologie (AFU) recommande sa réalisation lors d'une récurrence biochimique après traitement local à visée curative pour des taux de PSA < 10 ng/mL mais > 1 ng/mL, ou < 1 ng/mL avec un temps de doublement du PSA < 3 mois, afin de rechercher une récurrence locale, des métastases ganglionnaire(s), osseuse(s) ou viscérale(s) (4).

De plus, le fait que de nouvelles options thérapeutiques avec des profils de toxicités acceptables (tels que la Radiothérapie en Condition Stéréotaxique (RCS), la cryoablation et la chirurgie mini-invasive) soient disponibles pour traiter des métastases limitées en nombre, a suscité un vif intérêt pour le traitement de la maladie OM. Concernant la RCS, elle est définie par l'ASTRO comme une RTE utilisée pour administrer une dose élevée de rayonnement de manière très précise au niveau d'une cible limitée en taille, sous forme de dose unique ou d'un petit nombre de fractions. Il s'agit d'une procédure mini-invasive qui augmente la précision de l'administration du traitement et réduit ainsi le volume de tissu sain irradié. La forte dose de rayonnement délivrée par traitement RCS peut potentiellement détruire tous les tissus de la zone traitée (13).

Ce traitement local de métastases a montré son intérêt dans d'autres localisations tumorales primitives que la prostate, comme notamment dans le cancer colorectal métastatique (14). Ces résultats pourraient être extrapolés chez certains patients atteints de CaP avec un nombre limité de sites métastatiques, c'est-à-dire oligométastatiques.

Ces lésions OM peuvent être éligibles à un traitement ciblé (TCM –Traitement Ciblé de la Métastase-), notamment par chirurgie ou radiothérapie (15). On peut attribuer plusieurs objectifs au TCM : contrôler les métastases traitées, diminuer la charge tumorale globale et limiter la propagation métastatique, retarder l'introduction d'un TSA, retarder une

résistance à la castration, diminuer les morbidités liées au TSA et améliorer la qualité de vie et la survie. Un objectif curateur de la maladie OM pourrait même être envisagé. Confirmer ces hypothèses pourrait donc faire basculer le paradigme d'une maladie métastatique en situation palliative vers une maladie potentiellement curable chez un sous-groupe de patients sélectionnés.

À ce jour, il n'existe pas de standard thérapeutique pour la prise en charge des rechutes OM des CaP en phase hormono-sensible, dont l'histoire naturelle reste encore à l'étude. Plusieurs études rétrospectives monocentriques supportent l'idée qu'un TCM est efficace en terme de contrôle local, qu'il est bien toléré, et qu'il retarde la progression de la maladie et donc l'introduction d'un TSA au long cours comme seul traitement et les effets indésirables qui lui sont liés, améliorant ainsi la qualité de vie (16,17). Mais ces données évaluant le TCM avec une intention curative restent limitées et sont quasi uniformément rétrospectives et sujettes à des biais importants, en particulier celui de la sélection du traitement. Il faut également noter qu'une partie de ces données provient de populations hétérogènes (traitements initiaux différents, définitions variables de l'oligométastase, différentes stratégies thérapeutiques de la rechute OM). Cela ne devrait pas avoir de réelle conséquence sur les résultats en matière de tolérance, mais vraisemblablement sur ceux de survie spécifique de la maladie. Pourtant, cette option thérapeutique de TCM est de plus en plus proposée aux patients en pratique clinique.

A ce jour, seule une étude prospective sur une population uniquement de cancers de prostate est publiée sur l'intérêt oncologique de ce traitement ciblé de la récurrence (18). Il faut donc être très prudent vis-à-vis des conclusions qui peuvent être portées sur l'impact de ce TCM sur les survies sans récurrence biochimique, sans récurrence métastatique ou sur la survie globale, ainsi que sur la qualité de vie des patients. De plus, les études prospectives randomisées évaluant l'intérêt d'un TSA concomitant au TCM dans cette situation oligométastatique sont encore en cours d'inclusion, avec des résultats attendus dans quelques années (19,20).

Sont présentés ici les résultats d'une étude rétrospective multicentrique sur la prise en charge thérapeutique de 177 patients présentant une ou plusieurs rechutes oligométastatiques détectées par la TEP-choline d'un CaP en échec d'un traitement local

à visée curative en situation hormono-sensible. Étant donné que la rechute biochimique précède une éventuelle rechute métastatique et donc l'instauration d'un TSA au long cours sans intention curative, la survie sans rechute biochimique a été choisi comme critère d'évaluation principal. Les critères secondaires étudiés sont : la survie sans rechute métastatique, la survie sans TSA, la survie globale, la survie spécifique de la maladie, l'incidence de la résistance à la castration. De plus, la toxicité de la radiothérapie pratiquée pour la première rechute OM a été évaluée chez les patients qui en ont bénéficié.

Matériel & Méthode

Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, descriptive et analytique de différentes stratégies thérapeutiques des cancers de prostate (CaP) en rechute oligométastatique (OM), après un traitement initial local à visée curative, en phase hormono-sensible.

Les patients répondant à cette entité nosologique ont été recherchés dans deux centres publics français de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille et le Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon – La Seyne).

La sélection a été menée au travers des examens d'imagerie fonctionnelle de Tomographie par Émission de Positons couplée au scanner et marquée à la choline (TEP-choline) réalisés dans ces deux établissements, dont l'indication répondait à une rechute biochimique d'un CaP ayant initialement bénéficié d'un traitement local à visée curative, et dont le compte-rendu concluait à une récurrence OM.

Les inclusions ont été réalisées dès l'apparition de la TEP-choline en pratique dans ces deux établissements (dernier trimestre 2012) à la fin de l'année 2016 pour permettre un suivi suffisamment pertinent même pour les derniers patients inclus.

Ce projet a été approuvé par le Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'Institut Paoli-Calmettes, Centre de Lutte Contre le Cancer de Marseille. Il est enregistré sous le code « OMPPC-IPC 2018-059 ».

Concernant la protection des données patients, le recueil de données a été anonymisé. La mise en conformité européenne du 25 mai 2018 du Règlement Général sur la Protection des Données a été respectée.

Le recueil de données a été mené, après accord écrit des praticiens concernés, dans les différents établissements dont étaient issus les patients (Services de Radiothérapie et d'Urologie de l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille, Service de Radiothérapie de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Service de Radiothérapie de la Croix-

Rouge Française à Toulon, Service d'Urologie de la Clinique Saint-Jean à Toulon, Service d'Urologie de la Clinique Saint-Michel à Toulon, Service de Radiothérapie du Centre Hospitalier du Pays d'Aix, Service de Radiothérapie de l'Institut Sainte-Catherine en Avignon, Service d'Urologie de l'Hôpital Européen à Marseille, Service de Radiothérapie de la Clinique Clairval à Marseille, et cas isolés pour le Service d'Onco-Radiothérapie du Centre Antoine Lacassagne à Nice, de la Clinique Hartmann à Levallois-Perret, du Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand, de l'Institut Curie à Paris, de l'Institut Régional du Cancer de Montpellier et de la Clinique Sainte-Clotilde à Saint-Denis de La Réunion).

Patients, Modalités thérapeutiques et Suivi

Ont été inclus tous les hommes majeurs porteurs d'un adénocarcinome de prostate ayant initialement bénéficié d'un traitement à visée curative (prostatectomie radicale, radiothérapie externe (RTE), curiethérapie, *High-Intensity Focused Ultrasound* (HIFU), +/- traitement par suppression androgénique (TSA)) ; présentant une rechute biochimique (définie selon les critères de l'*European Association of Urology* (E.A.U.) par deux élévations consécutives du taux de *Prostate Specific Antigen* (PSA) > 0,2 ng/mL après prostatectomie radicale, et selon les critères de l'ASTRO Phoenix par deux taux consécutifs de PSA > nadir + 2 ng/mL après RTE) ; avec entre une et cinq lésions cibles hypermétaboliques en TEP-choline dont au moins une extra-prostatique (ou en-dehors de la loge prostatique) ; et ce en phase hormono-sensible. Chaque lésion hypermétabolique en TEP-choline a été comptée séparément et a contribué au nombre total des lésions oligométastatiques. Elles pouvaient correspondre à des adénopathies pelviennes ou extra-pelviennes, des métastases osseuses, des métastases viscérales isolées.

Ont été exclus les CaP ne répondant pas à un adénocarcinome, les patients d'emblée métastatiques au diagnostic initial, les rechutes locales isolées au niveau de la prostate ou de la loge prostatique, les rechutes avec plus de cinq lésions hypermétaboliques en TEP-choline, les rechutes métastatiques viscérales non isolées, les rechutes en situation de résistance à la castration. De plus, les patients pour lesquels le dossier médical

présentait un nombre trop important de données manquantes, et pour lesquels les métastases étaient infirmées par biopsie ou par des examens d'imagerie complémentaires n'ont pas été retenus.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Concernant le diagnostic initial et sa prise en charge thérapeutique : la date de naissance du patient pour l'âge au diagnostic, la date du diagnostic (date de la biopsie prostatique), la classification cTNM, le taux de PSA, la classification ISUP biopsique, la classification de d'Amico, le traitement (RTE, prostatectomie radicale, curiethérapie, HIFU, +/- RTE de rattrapage, +/- TSA –concomitant ou intermittent pour rechute biochimique du PSA avant l'avènement de la TEP-choline-) et ses modalités (date, technique, volume(s), dose(s) si irradiation, résultat anatomopathologique et PSA post-opératoire si prostatectomie) ;
- Concernant le diagnostic de la première rechute OM : la date de la rechute (date de la rechute biochimique définie selon les critères de l'E.A.U.), le taux de PSA à la rechute, le nadir du PSA, le temps de doublement du PSA (TD-PSA) (calculé à partir d'au moins trois valeurs du PSA à l'aide du nomogramme du MSKCC), si une imagerie « consensuelle » par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), scanner ou scintigraphie osseuse avait été réalisée et leur résultat le cas échéant, la date de la TEP-choline portant le diagnostic de rechute OM, la spécialité médicale du prescripteur, le nombre de lésion(s) et leur(s) localisation(s) (prostate ou loge prostatique, vésicules séminales, adénopathie pelvienne, adénopathie extra-pelvienne sous-rénale, adénopathie extra-pelvienne à hauteur rénale ou sus-rénale, le caractère « monosite » ou « multisite » en cas d'adénopathies au moins au nombre de deux, métastase(s) osseuse(s), métastase viscérale), si une confirmation histologique a été apportée, le Performans Status, la présence d'éventuel(s) symptôme(s) et la présence d'éventuelle(s) comorbidité(s) pouvant influencer le traitement de la rechute ;
- Concernant la prise en charge thérapeutique de la première rechute OM : la validation ou non du schéma thérapeutique en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, les traitements réalisés (RTE, autre traitement local – dont chirurgie -, TSA) et leurs modalités détaillées (étalement, volume(s), dose(s))

- totale(s), fractionnement, dose biologiquement efficace (BED) pour les fractionnements > 2 Gray/fraction (Gy/f) et technique(s) d'irradiation ; le type des autres traitements locaux le cas échéant et le résultat anatomopathologique en cas de chirurgie ; la durée, le type et le schéma d'administration en cas de TSA) ;
- Concernant l'évaluation post-thérapeutique de la première rechute OM : la date de la consultation de suivi, le taux de PSA et s'il est en réponse (une bonne réponse était définie par une réduction > 50% du taux de PSA à la rechute), stable ou progressif, l'évaluation de la testostéronémie en cas de TSA, si une imagerie a été réalisée, son type et son résultat le cas échéant, la présence ou non de toxicité(s) aiguë(s) et tardive(s) (selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 5.0 de novembre 2017 –CTCAE v5.0-);
 - En cas de rechute(s) oligométastatique(s) ultérieure(s), les mêmes items étaient recueillis. Il était en plus précisé si la rechute concernait la même localisation ou une localisation différente que la rechute précédente ;
 - Enfin, il a été noté si un TSA au long cours a finalement été instauré.
 - La date des dernières nouvelles a été déterminée par la date de dernière consultation. Lorsque le patient était perdu de vue (dernière nouvelle antérieure au premier trimestre 2018), celui-ci a été contacté par téléphone pour obtenir des informations sur le suivi médical. Étaient recueillis : le dernier PSA, son caractère contrôlé ou progressif, et, en cas de décès, si celui-ci était imputable au CaP ou à une autre cause.

Comme indiqué dans la dernière actualisation des recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU), la nouvelle classification proposée par l'*International Society of Urological Pathology* (ISUP) a été utilisée pour pallier aux insuffisances liées au Score de Gleason (notamment absence de différence entre les scores 7 (3 majoritaire) et 7 (4 majoritaire)). Les groupes pronostiques de la classification ISUP 2016 sont les suivants : groupe 1 = score de Gleason 6 (3+3) ; groupe 2 = score de Gleason 7 (3 majoritaire) ; groupe 3 = score de Gleason 7 (4 majoritaire) ; groupe 4 = score de Gleason 8 (4+4, 3+5 ou 5+3) ; groupe 5 = score de Gleason 9 ou 10 (4).

Un taux de PSA indétectable a été défini par un taux < 0,03 ng/mL.

Lorsque les patients avaient bénéficié d'un TSA intermittent pour rechute biochimique avant l'avènement de la TEP-choline en pratique clinique, il était nécessaire qu'un délai d'au moins 12 mois entre la fin de l'effet du TSA et la date de la TEP-choline soit respecté afin de pouvoir classer le patient en situation hormono-sensible lors de la rechute OM.

La dose biologiquement efficace (BED) est la dose théorique qui serait nécessaire pour obtenir des effets biologiques identiques à ceux obtenus avec des doses totales et des fractionnements (dose par fraction) différents. Elle permet donc de comparer les différents schémas de RTE délivrés. La BED a été utilisée pour les fractionnements > 2 Gy/f. Elle a été calculée à partir du modèle linéaire quadratique. Ce modèle est validé pour des fractionnements jusqu'à 7 Gy/f. Pour les fractionnements > 7 Gy/f, du fait de l'absence d'autre modèle de calcul validé, la BED a également été estimée à partir du modèle linéaire quadratique. La valeur du ratio α/β pour le cancer de prostate est encore mal définie à ce jour. Pour ce calcul, un ratio $\alpha/\beta = 2$ a été choisi, comme communément utilisé dans la littérature (21).

Pour l'étalement de la RTE de la rechute OM, lorsqu'un complément de dose par radiothérapie en condition stéréotaxique (RCS) était réalisé après la RTE conventionnelle, l'étalement a été défini de la date de début de la RTE conventionnelle à la date de fin de la RCS.

Le TSA au long cours comme seul traitement correspondait à l'introduction d'un TSA sans traitement loco-régional associé, conduit pendant au moins 6 mois consécutifs. Il pouvait être suivi soit de manière continue, soit de façon intermittente, tant qu'aucun TCM ou traitement loco-régional n'était réalisé par la suite pour une éventuelle rechute OM ultérieure à cette première rechute. Un TSA non au long cours correspondait aux autres situations : TSA concomitant ou adjuvant d'un TCM, TSA seul pour cette première rechute mais chez qui un TCM a ensuite été réalisé pour une rechute OM ultérieure.

Lors de l'évaluation post-thérapeutique, la testostéronémie était recueillie si le patient était sous TSA. Elle a été notée « effondrée » quand < 0,2 ng/mL, « basse » quand < 0,5 ng/mL, « abaissée » quand > 0,5 ng/mL mais inférieure à la normale, « haute » quand normale alors qu'elle aurait dû être abaissée.

Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de la version 9.3 de SAS (SAS Institute, Cary, NC, États-Unis). Les variables qualitatives ont été résumées par fréquences et pourcentages. Les données quantitatives ont été résumées à l'aide de statistiques sur la position (moyenne, médiane) et leur variabilité (écart type, intervalle).

Les estimations de survie ont été calculées avec la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test du log-rank. Chez les patients sans événement ou perdus de vue au cours du suivi, la survie a été censurée à la dernière date de suivi. L'impact de facteurs qualitatifs sur la survie a été évalué à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et testé à l'aide du test de Wilcoxon. La signification statistique a été fixée à une valeur de $p < 0,05$. Le critère d'évaluation principal était la Survie Sans Rechute Biochimique (SSRB), définie par le temps écoulé entre la date de la première rechute OM en phase hormono-sensible et la date de progression du taux de PSA. Cinq autres critères ont été analysés. La Survie Sans Rechute Métastatique (SSRM) correspondait au temps écoulé entre la date de la première rechute OM en phase hormono-sensible et la date de la rechute métastatique (qu'elle soit sous forme oligométastatique - diagnostic de une à cinq lésions en TEP-choline, scanner thoraco-abdomino-pelvien, ou scintigraphie osseuse ; ou sous forme multimétastatique - plus de cinq lésions). La Survie Sans TSA (SS-TSA) a été définie par l'intervalle entre la date de la première rechute OM en phase hormono-sensible et la date d'introduction du TSA au long cours ; cette survie concernait les patients qui n'ont pas bénéficié d'un TSA au long cours comme seul traitement à la première rechute OM. La Survie Globale (SG) correspondait au délai entre la date de la première rechute OM en phase hormono-sensible et la date du décès, quelle que soit la cause. La Survie Spécifique de la Maladie (SSpM) correspondait au temps écoulé entre la date de la première rechute OM en phase hormono-sensible et la date de décès liée au CaP. L'incidence de la résistance à la castration correspondait au délai entre la première rechute OM en phase hormono-sensible et l'apparition d'une résistance à la castration. La résistance à la castration a été définie ici par la mise en place d'un nouveau traitement systémique (TSA de 2^{ème} génération ou chimiothérapie), reflétant un PSA non contrôlé, vérifié sur au moins deux dosages et éventuellement après une manipulation hormonale (changement de molécule et/ou classe de TSA).

L'analyse univariée étudiait les facteurs suivants : l'âge au diagnostic (\leq vs $>$ 70 ans) ; la classification ISUP (ISUP biopsique si RTE, ISUP de la prostatectomie le cas échéant) (1-2-3 vs 4-5) ; les stades pT ($<$ vs ≥ 3), pN (0 vs N+), et les marges chirurgicales (saines vs non saines) de la prostatectomie initiale ; le caractère détectable ou non du PSA post-prostatectomie ; la présence ou non d'une hormonothérapie intermittente pour rechute biochimique avant l'avènement de la TEP-choline en pratique clinique ; le délai entre le diagnostic initial et le diagnostic de rechute OM ($<$ vs > 1 an) ; le caractère indosable ou non du nadir du PSA ; le temps de doublement du PSA (\leq vs $>$ 3 mois) ; la présence ou non d'une rechute locale au niveau de la prostate, de la loge prostatique, ou des vésicules séminales, associée à la rechute OM ; la présence ou non de symptôme(s) ; le nombre de lésion(s) OM (1-2-3 vs 4-5) ; la localisation des lésions OM (rechute ganglionnaire exclusive -qu'elle soit unique ou multiple, et qu'elle que soit leur localisation- ou non exclusive -associée à une rechute de la loge prostatique, à des métastases osseuses ou viscérale- ; métastase osseuse ; métastase viscérale) ; la valeur de la BED délivrée au niveau du / des site(s) OM (évaluation de 3 seuils : 60, 75 et 100 Gy) ; la pratique ou non d'une RTE « régionale » associée au TCM ; la présence ou non d'un TSA concomitant au TCM ; la réponse du PSA (bonne vs stable ou progression) ; la testostéronémie (effondrée ou non) ; le nombre de rechute(s) oligométastatique(s) (1 vs > 1) ; et le délai entre le diagnostic de la première rechute OM et celui de la dernière rechute OM ($<$ vs > 1 an).

Une analyse multivariée a été réalisée pour les SSRB, SSRM et SS-TSA afin de déterminer des facteurs pronostiques après ajustement.

Résultats

Résultats de la recherche

D'octobre 2012 à fin décembre 2016, 680 et 606 TEP-choline toutes indications confondues ont été respectivement réalisées à l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille, et au Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon – La Seyne. Ils étaient 205 à Toulon et 184 à Marseille à répondre à une « rechute oligométastatique d'un CaP, après traitement local à visée curative, en situation hormono-sensible ». Sur ces 389 patients dont la TEP-choline concluait à une rechute OM, 46 (11,8%) présentaient en fait plus de cinq lésions (notamment plusieurs adénopathies dans une même aire ganglionnaire) ; 33 (8,5%) étaient en situation de résistance à la castration (déjà sous TSA (n=27, 6,9%) ou déjà métastatiques (n=6, 1,5%)) ; chez 29 d'entre eux (7,5%), le diagnostic d'oligométastase a été infirmé par biopsie (que son résultat soit négatif ou concluait à un autre cancer) ou par complément d'imagerie multimodale ; pour 29 d'entre eux (7,5%), les dossiers médicaux étaient inaccessibles (dossiers bloqués, absence de retour d'autorisation d'exploitation des dossiers, établissement injoignable) ; pour 26 d'entre eux (6,7%), les dossiers médicaux n'ont pas été recherchés (lorsque un seul patient était affilié à un établissement); et pour 8 d'entre eux (2,1%), les dossiers médicaux présentaient trop de données manquantes. Enfin, le nombre total de patients inclus prend en compte le fait que plusieurs patients ont eu plusieurs TEP-choline retrouvant une rechute OM pour des rechutes biochimiques (et donc oligométastatiques) itératives (39 patients (22,0%) ont présenté deux rechutes OM ; 11 (6,2%), trois rechutes ; et trois (1,7%), quatre rechutes). Ainsi, au total, les données de 177 patients ont pu être exploitées, avec 230 rechutes OM en phase hormono-sensible colligées.

Ce travail porte sur l'analyse de la première rechute OM d'un CaP, après traitement local à visée curative, en phase hormono-sensible, de ces 177 patients.

Caractéristiques de la population au diagnostic initial

Les principales caractéristiques de la population concernant le diagnostic initial sont rapportées dans le *Tableau 1* (pages 21-22).

L'âge médian de la population au diagnostic était de 63 ans [46 - 84], et 143 patients (80,8%) avaient 70 ans ou moins.

Le stade tumoral clinique le plus représenté était le stade T2b (n=38, 29,0%), puis le stade T1c (n=30, 22,9%). Le stade tumoral initial n'a pas pu être renseigné pour 46 patients.

La majorité des patients (n=124, 71,8%) ne présentait pas d'envahissement ganglionnaire au diagnostic. Ce stade ganglionnaire clinique initial n'a pas pu être renseigné pour 38 patients.

Aucun des patients n'était métastatique au diagnostic (ni même oligométastatique).

Le taux de PSA initial médian était de 10,0 ng/mL [0,15 – 130,0]. Près de la moitié des patients (49,4%) avait un taux de PSA initial compris entre 4 et 10 ng/mL, et chez 32,7% des patients, il était compris entre 10 et 20 ng/mL.

Concernant la classification ISUP biopsique, elle était renseignée chez 141 patients. 110 patients (62,2%) présentait une classification ISUP initiale de groupe pronostique 1, 2, ou 3 (c'est-à-dire anciennement Gleason 6 (3+3), 7 grade 3 majoritaire, et 7 grade 4 majoritaire).

Concernant la classification de d'Amico, la majorité des patients (n=69, 39,0%) étaient à haut risque de récurrence, et 52 patients (29,4%) étaient à risque intermédiaire. Cette donnée n'était pas renseignée chez 40 patients.

Caractéristiques du traitement initial

Les principales caractéristiques du traitement initial à visée curative sont également rapportées dans le *Tableau 1* (pages 20-21).

Une prostatectomie a été réalisée chez 131 patients (74,0%), et parmi ceux-ci, 110 (84,6%) ont bénéficié d'un curage ganglionnaire pelvien avec un nombre moyen de ganglions prélevés de 7,5 (médiane : 6 [1 - 24], 36 données indisponibles).

Concernant les résultats anatomopathologiques :

Le stade tumoral pathologique le plus représenté était le stade pT3a (n=51, 39,2%), puis le stade pT2c (n=36, 27,7%), et le stade pT3b (n=24, 18,5%).

La majorité des patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire pelvien ne présentait pas d'envahissement ganglionnaire (n=93, 71,0%).

La majorité des patients (n=99, 75,6%) présentait une classification ISUP de groupe pronostique 1, 2, ou 3 (anciennement Gleason 6, 7 (3 majoritaire) et 7 (4 majoritaire)).

Les limites d'exérèse chirurgicales étaient saines pour 82 patients (62,6%) et non saines (microscopiquement ou macroscopiquement) pour 42 patients (32,1%).

Enfin, le PSA post-opératoire était détectable (>0,05ng/mL) chez 65 patients (49,6%), avec un taux médian de 0,33 ng/mL [0,07 - 8]. Il était < 4 ng/mL chez la grande majorité (92,1%).

Une radiothérapie (RTE) prostatique a été réalisée chez 41 patients (23,2%). La dose totale médiane délivrée était de 74Gray (Gy) [37,5 - 80]. Parmi ces patients ayant bénéficié d'une RTE, environ la moitié (n=20, 48,8%) a bénéficié d'une RTE pelvienne associée, avec une dose totale pelvienne médiane de 45Gy [37 - 50]). La technique de RTE était très majoritairement une radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (82,5%). L'étalement médian de cette RTE initiale était de 57 jours [22 - 142].

Une radiothérapie de rattrapage post-prostatectomie a été réalisée chez 63 patients (35,6%), soit chez 48,1% des patients ayant antérieurement bénéficié d'une prostatectomie. La dose totale médiane délivrée était de 65Gy [60 - 71]. Parmi ces patients ayant bénéficié d'une RTE de rattrapage, 22 patients (34,9%) ont bénéficié d'une RTE pelvienne associée, avec une dose totale pelvienne médiane de 46Gy [44 - 50,4]. La technique de RTE était encore une fois très majoritairement une radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (80,3%). L'étalement médian de cette RTE de rattrapage était de 50 jours [40 - 77].

Une curiethérapie prostatique a été réalisée chez 5 patients (2,8%).

Un traitement par HIFU (*High-Intensity Focused Ultrasound*) a été réalisé chez 4 patients (2,3%), dont deux patients à deux reprises.

Un traitement par suppression androgénique (TSA) adjuvant après la prostatectomie ou concomitant à la radiothérapie (qu'elle soit initiale ou de rattrapage), a été réalisée chez 77 patients (43,5%). La majorité des patients (n=56, 77,8%) a reçu un analogue de la LHRH, onze (15,3%) un anti-androgène périphérique et cinq (6,9%) un blocage androgénique complet. Aucun n'a reçu d'antagoniste de la LHRH. La durée médiane de ce TSA adjuvant ou concomitant était de 32,8 mois [3,0 - 65,8].

Un TSA intermittent pour rechute biochimique avant l'avènement de la TEP-choline en pratique courante, a été réalisée chez 37 patients (20,9%). Un peu plus des trois-quarts des patients (n=21, 80,8%) ont reçu un analogue de la LHRH, deux (7,7%) un anti-androgène périphérique, deux (7,7%) un blocage androgénique complet et un (3,9%) un antagoniste de la LHRH. La durée médiane de ce TSA intermittent était de 12 mois [6 - 48]. A noter que huit patients (21,6% de ceux ayant bénéficié d'un TSA intermittent) ont reçu plus d'une séquence de TSA intermittent (de deux à cinq séquences).

Les schémas thérapeutiques initiaux les plus fréquents étaient une prostatectomie seule (n=48, 27,1%), l'association d'une RTE et d'un TSA (n=29, 16,4%), une prostatectomie suivie d'une RTE de rattrapage (n=27, 15,3%). Une prostatectomie suivie de l'association d'une RTE et d'un TSA de rattrapage a été réalisée chez 15 patients (8,5%), une prostatectomie suivie d'un TSA adjuvant chez 13 patients (7,4%), et une prostatectomie suivie de l'association d'une RTE et d'un TSA de rattrapage puis d'un TSA intermittent chez 11 patients (6,2%). Une radiothérapie seule n'a été réalisée que chez quatre patients (2,3%).

Les schémas thérapeutiques initiaux sont détaillés dans la *Figure 1* (page 22).

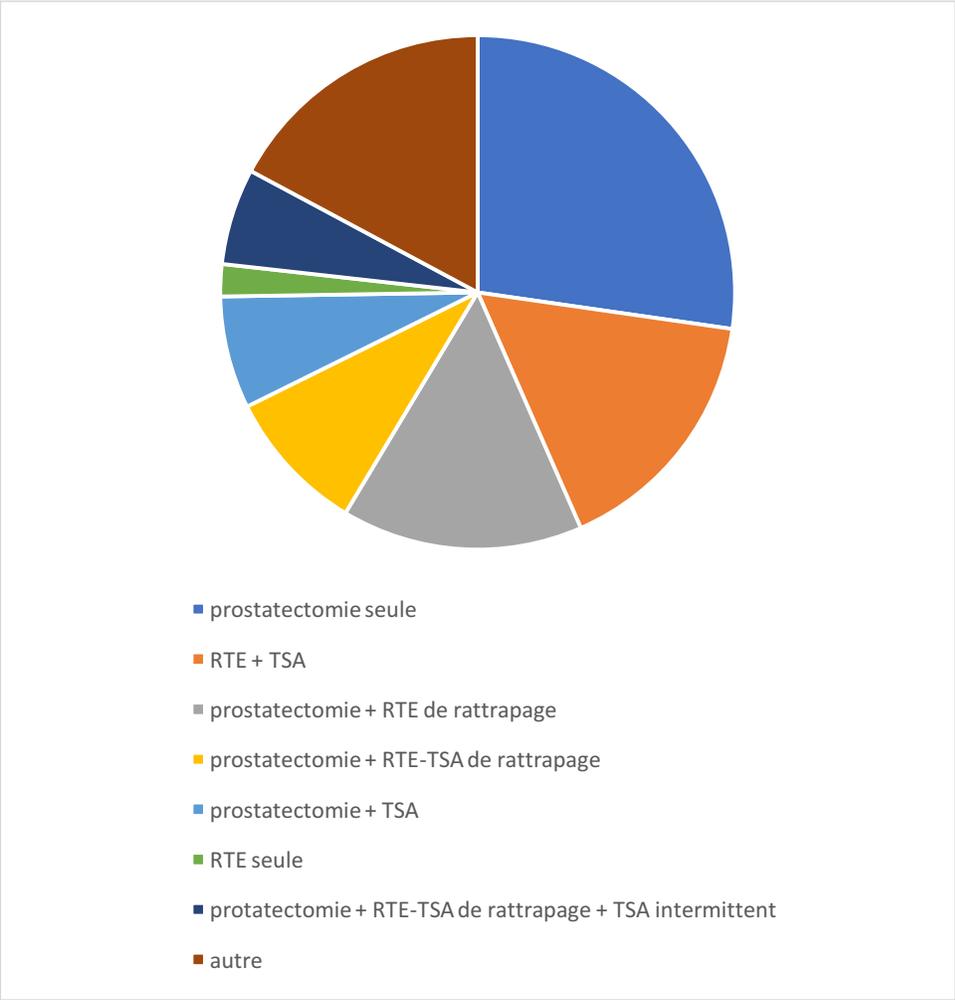
Tableau 1 – Caractéristiques des Patients au Diagnostic initial.

Diagnostic et traitement initial	Population (n=177)
Age au diagnostic, ans	
Médiane [min-max]	63.00 [46.60-84.84]
Stade Tumoral Clinique (cT), n (%)	
< 3	107 (60.45 %)
≥ 3	24 (13.56 %)
Stade Ganglionnaire Clinique (cN), n (%)	
0	124 (71.75 %)
1	2 (1.13 %)
X	13 (7.35 %)
PSA au diagnostic initial, ng/ml	
Médiane [min-max]	10.00 [0.15-130.00]
Classification ISUP biopsique, n (%)	
1-2-3	110 (62.15 %)
4-5	31 (17.51 %)
Classification de d'Amico, n (%)	
Bas risque	16 (9.04 %)
Risque intermédiaire	52 (29.38 %)
Haut risque	69 (38.98 %)
Traitement initial, n (%)	
RTE seule	4 (2.26 %)
RTE + TSA	29 (16.38 %)
Prostatectomie seule	48 (27.12 %)
Prostatectomie + TSA	13 (7.35 %)
Prostatectomie + RTE de rattrapage	27 (15.25 %)
Prostatectomie + RTE-TSA de rattrapage	15 (8.48 %)
Autre	41 (23.16 %)
RTE, n (%)	41 (23.16 %)
RTE, volumes, n (%)	
Prostate	41 (100.00 %)
Aires ganglionnaires pelviennes	20 (48.78 %)
RTE, dose totale, Gy, Médiane [min-max]	
Prostate	74.00 [37.50-80.00]
Pelvis	45.00 [37.00-50.00]
Prostatectomie, n (%)	131 (74.01 %)
Type de chirurgie, n (%)	
Prostatectomie seule	24 (18.32 %)
Curage ganglionnaire ilio-obturateur	3 (2.29 %)
Prostatectomie + Curage ganglionnaire pelvien	107 (60.45 %)
Stade Tumoral Anatomopathologique (pT), n (%)	
< 3	52 (39.69 %)
≥ 3	78 (59.54 %)
Stade Ganglionnaire Anatomopathologique (pN), n (%)	
0	93 (70.99 %)
1	16 (12.21 %)
X	22 (16.79 %)
Marges, n (%)	
Saines	82 (62.59 %)
Non saines	42 (32.06 %)
Classification ISUP prostatectomie, n (%)	
1-2-3	99 (75.57 %)

4-5	28 (21.37 %)
PSA post-opératoire détectable, n (%)	65 (49.62 %)
RTE de rattrapage, n (%)	63 (35.59 %)
RTE de rattrapage, volumes, n (%)	
Loge prostatique	40 (63.49 %)
Loge prostatique + Aires ganglionnaires pelviennes	22 (34.92 %)
RTE de rattrapage, dose totale, Gy, Médiane [min-max]	
Loge prostatique	65.00 [60.00-71.00]
Pelvis	46.00 [44.00-50.40]
Curiéthérapie, n (%)	5 (2.83 %)
HIFU, n (%)	4 (2.26 %)
TSA Concomitant ou adjuvant, n (%)	77 (43.50 %)
TSA Intermittent pour rechute biochimique avant la TEP-choline	37 (20.90 %)

Abréviations : PSA, *Prostatic Specific Antigen* ; ISUP, *International Society of Urological Pathology* ; RTE, RadioThérapie Externe ; TSA, Traitement par Suppression Androgénique ; HIFU, *High-Intensity Focused Ultrasound*.

Figure 1 – Schémas thérapeutiques initiaux.



Abréviations : RTE, RadioThérapie Externe ; TSA, Traitement par Suppression Androgénique.

Caractéristiques de la première rechute oligométastatique

Les principales caractéristiques de la première rechute OM et de sa prise en charge thérapeutique sont rapportées dans le *Tableau 2* (pages 23-24).

Tableau 2 – Caractéristiques de la Première Rechute Oligométastatique et de sa prise en charge thérapeutique.

Première Rechute Oligométastatique, Traitement et Réévaluation	Population (n=177)
Délai diagnostique initial / 1ère rechute OM, mois	
Médiane [min-max]	66.82 [2.26-233.20]
PSA, ng/ml	
Médiane [min-max]	1.63 [0.14-68.90]
PSA, ng/ml, n (%)	
≤ 1	59 (33.33 %)
]1 ; 10]	108 (61.02 %)
> 10	9 (5.09 %)
Nadir PSA	
Médiane [min-max]	0.06 [0.00-10.00]
Temps de Doublement du PSA, mois, n (%)	
≤ 3	45 (25.42 %)
]3; 6]	42 (23.72 %)
> 6	52 (29.38 %)
TEP-Choline, prescripteur, n (%)	
Urologue	92 (51.98 %)
Oncologue	17 (9.61 %)
Radiothérapeute	50 (28.25 %)
Délai fin TSA du traitement initial / TEP-Choline de la rechute, mois	
Médiane [min-max]	41.97 [0.49-137.9]
Nombre de lésions choline-positives, n (%)	
1	68 (38.42 %)
2	45 (25.43 %)
3	26 (14.69 %)
4	19 (10.74 %)
5	18 (10.17 %)
Nombre d'Adénopathie(s) choline-positif(e)s, n (%)	
1	68 (38.42 %)
> 1	72 (40.68 %)
Adénopathies Multisites, n (%)	54 (30.51 %)
Nombre de Métastase(s) Osseuse(s), n (%)	
1	28 (15.82 %)
> 1	18 (10.17 %)
Nombre de Métastase Viscérale, n (%)	
1	5 (2.83 %)
Adénopathie(s) exclusive(s) [métastase osseuse ou viscérale = 0], n(%)	127 (71.75 %)
Adénopathie(s) non-exclusive(s) [métastase(s) osseuse(s) et/ou viscérale associée(s)], n (%)	13 (7.35 %)
Métastase(s) osseuse et/ou viscérale exclusive [adénopathie=0], n(%)	36 (20.34 %)
Traitement de la 1ère Rechute OM, n (%)	
TSA au long cours comme seul traitement	57 (32.20 %)

TSA seule (non au long cours) (TCM pour une rechute OM ultérieure)	11 (6.22 %)
Chirurgie	6 (3.39 %)
Chirurgie + TSA	2 (1.13 %)
RTE	28 (15.82 %)
RTE + TSA	72 (40.68 %)
Absence de traitement (refus du patient)	1 (0.57 %)
RTE, n (%)	100 (56.50 %)
Autre traitement local, n (%)	
Chirurgie	8 (4.52 %)
Cryothérapie	1 (0.57 %)
Curiethérapie	1 (0.57 %)
TSA Concomitant, n (%)	74 (41.81 %)
TSA Concomitant, analogue LHRH, n (%)	65 (87.84 %)
TSA Concomitant, durée, mois, n (%)	
Médiane [min-max]	6.00 [2.89-41.90]
PSA, résultats, n (%)	
Réponse ¹	97 (80.83 %)
Stable ou progression	18 (15.00 %)
Toxicités aiguës, n (%)	
Aucune	63 (52.50 %)
Grade 1-2	50 (41.67 %)
Grade 3-4	1 (0.83 %)
Toxicités tardives, n (%)	
Aucune	91 (75.83 %)
Grade 1-2	20 (16.67 %)
Grade 3-4	3 (2.50 %)

Abréviations : OM, Oligométastatique ; PSA, *Prostatic Specific Antigen* ; RTE, RadioThérapie Externe ; TSA, Traitement par Suppression Androgénique.

Notes : ¹ PSA en bonne réponse si réduction > 50% du taux de PSA à la rechute.

Le délai médian entre le diagnostic initial et la première rechute OM était de 66,8 mois [2,3 – 233,2].

Concernant l'analyse des taux de PSA :

Le taux de PSA médian à la rechute était de 1,63 ng/mL [0,14 – 68,9]. Chez 108 patients (61,0%), il était compris entre 1 et 10 ng/mL ; 59 patients (33,3%) avaient un taux de PSA à la rechute inférieur à 1 ng/mL.

Le taux médian du nadir du PSA était de 0,06 ng/mL [0,0 – 10,0].

Le temps de doublement du PSA (TD-PSA) médian était de 4,8 mois [0,6 – 158,0]. Quarante-cinq patients (25,4%) avaient un TD-PSA \leq 3 mois, 42 patients (23,7%) un TD-PSA compris entre 3 et 6 mois, et 52 patients (29,4%) un TD-PSA $>$ 6 mois.

Concernant la pratique d'imageries « consensuelles » dans le cadre du bilan d'extension de la récurrence :

Une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) n'a été réalisée que chez 26 patients (15,4%). Lorsqu'elle était pratiquée, elle était négative dans 43,5% des cas (n=10), et positive avec des résultats concordants à ceux de la TEP-choline dans 47,8% des cas (n=11).

Une imagerie scannographique n'a été réalisée que chez 26 patients également (15,4%). Lorsqu'elle était pratiquée, elle était majoritairement négative (72,0% des cas (n=18)). Elle n'était positive avec des résultats concordants à ceux de la TEP-choline que dans 16,0% des cas (n=4).

Une Scintigraphie Osseuse n'a été réalisée que chez 37 patients (21,9%). Lorsqu'elle était pratiquée, elle était majoritairement négative (77,1% des cas (n=27)). Elle n'était positive avec des résultats concordants à ceux de la TEP-choline que dans 8,6% des cas (n=3).

Concernant la pratique et les résultats de la TEP-choline :

Le délai médian entre le diagnostic de la rechute OM et la réalisation de la TEP-choline était de 77,5 jours [0,0 - 1167].

Le délai médian entre la fin de l'effet d'un éventuel TSA lors du traitement initial et la date de la TEP-choline était de 42,0 mois [0,5 – 137,9]. Ce délai était supérieur à un an dans 87,3% des cas (n=62 ; 77 patients concernés, 6 données manquantes).

Les prescripteurs de la TEP-choline étaient majoritairement des médecins urologues (n=92, 52,0%), suivis des médecins radiothérapeutes (n=50, 28,3%). Les médecins oncologues n'étaient prescripteurs que dans 9,6% (n=17). Pour les 18 patients restants (10,2%), cette donnée n'était pas disponible.

Le taux médian de PSA au moment de la réalisation de la TEP-choline était de 2,67 ng/mL [0,14 – 68,9]. Chez 128 patients (72,3%), il était compris entre 1 et 10 ng/mL ; 33 patients (19,0%) avait alors un taux de PSA inférieur à 1 ng/mL.

La TEP-choline a permis de faire le diagnostic d'un nombre médian de 2 lésions OM [1 - 5] par patient. La proportion de patients est inversement proportionnelle au nombre de lésions OM : 68 patients (38,4%) ne présentent qu'une seule lésion OM, et seuls 18 patients (10,2%) présentent 5 lésions OM. De plus, la grande majorité des patients (n=139, soit 78,5%) présente au maximum 3 lésions OM ; une minorité (n=37, soit 20,9%) présente 4 ou 5 lésions OM.

Les sites anatomiques des rechutes OM les plus fréquents étaient représentés par les adénopathies pelviennes (n=128, 72,7%), puis par les métastases osseuses (n=46, 26,1%). Une rechute locale au niveau de la prostate ou loge prostatique, ou des vésicules séminales, était diagnostiquée dans 23,6% des cas (n=41). Des adénopathies lombo-aortiques sous-rénales étaient retrouvées dans 16,5% des cas (n=29). Seuls 4,0% des patients (n=7) présentaient des adénopathies lombo-aortiques rénales ou sus-rénales ; et 3,4% (n=6) présentaient des métastases viscérales.

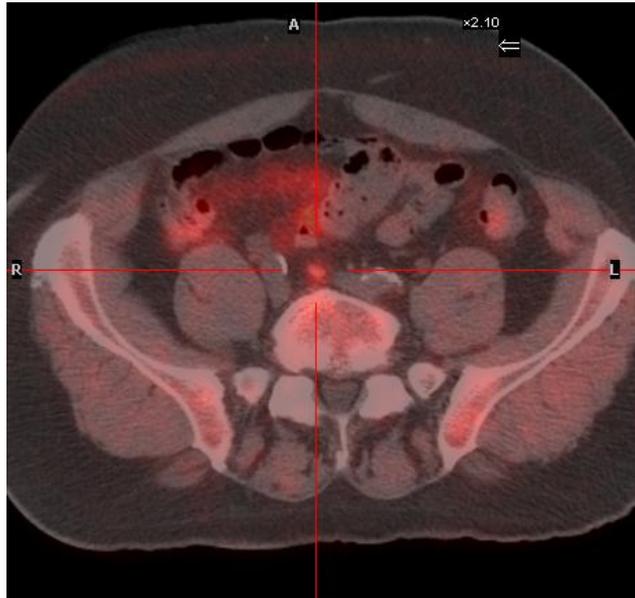
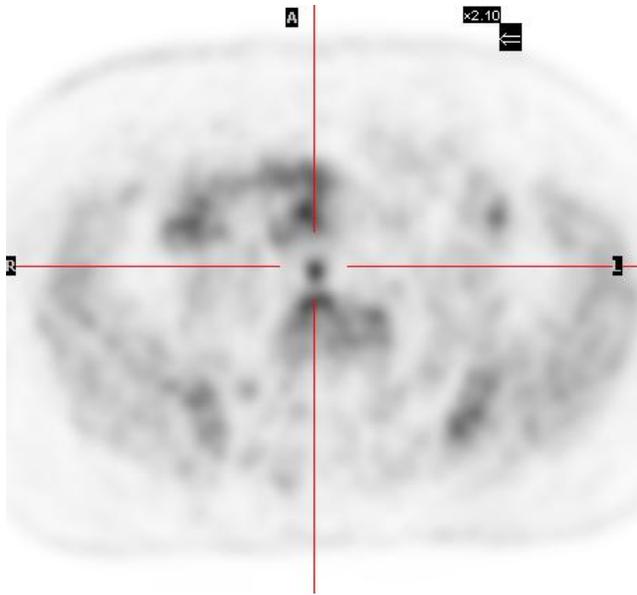


Illustration 1 : TEP-choline : Rechute sous forme d'une adénopathie iliaque primitive droite isolée (PSA à 1,6 ng/mL, temps de doublement du PSA de 6 mois), 11 ans après le diagnostic d'un CaP (PSA initial à 6 ng/mL) traité par prostatectomie (pT3a, pN0, ISUP 3, PSA post-opératoire détectable) et radiothérapie de rattrapage.

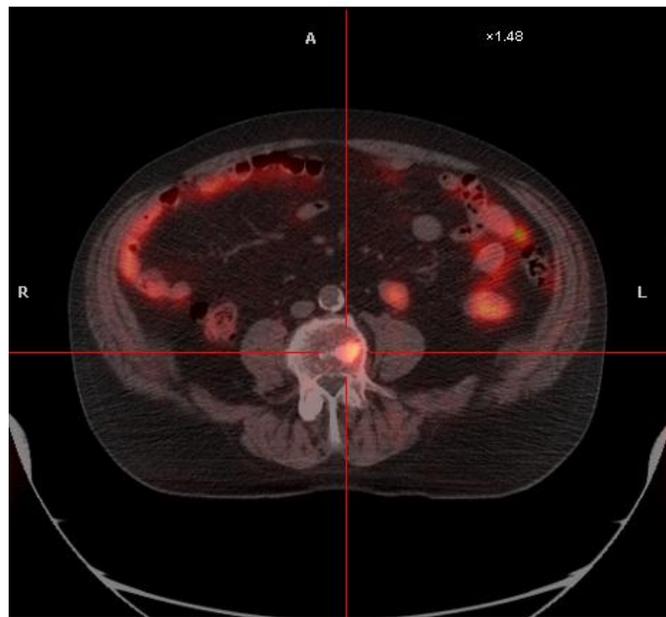
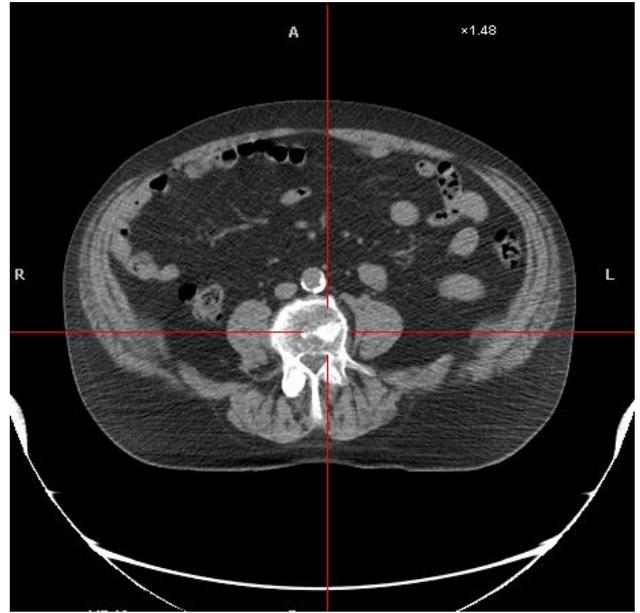
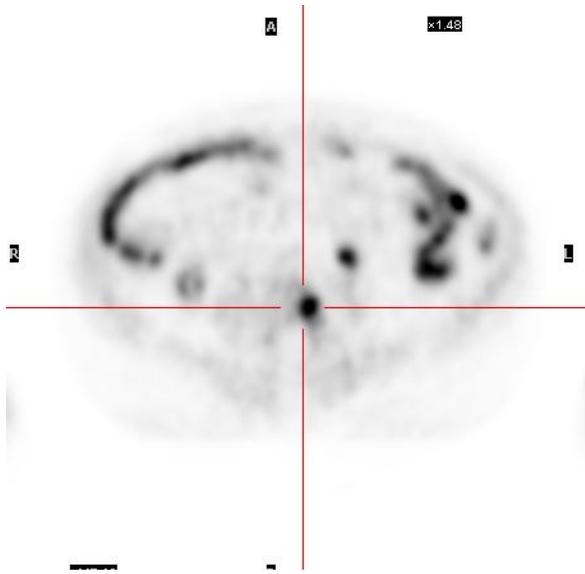


Illustration 2 : TEP-choline : Rechute sous forme d'une métastase osseuse du corps vertébral de L4, isolée (PSA à 3,7 ng/mL, temps de doublement du PSA de 5 mois), 10 ans après le diagnostic d'un CaP (PSA initial à 34 ng/mL, cT2c, ISUP 4) traité par radio-hormonothérapie.

Parmi les patients présentant 3 lésions OM ou moins, les sites les plus fréquents de rechute concernaient les adénopathies pelviennes (61,8% (n=42), 40,0% (n=18) et 38,5% (n=10) dans les sous-groupes 1, 2 et 3 lésion(s) oligométastatique(s) respectivement), puis les métastases osseuses pour le sous-groupe 1 lésion OM (23,5%, n=16), et les rechutes locales au niveau de la loge prostatique, de la prostate ou des vésicules séminales associées aux adénopathies pelviennes pour les sous-groupes 2 et 3 lésions OM (24,4%, n=11 et 19,2%, n=5 respectivement).

Parmi les patients présentant 4 ou 5 lésions OM, les sites les plus fréquents de rechute sont plus difficiles à identifier du fait de la diversité des présentations cliniques. Il s'agit principalement d'adénopathies multi-sites et de métastases osseuses.

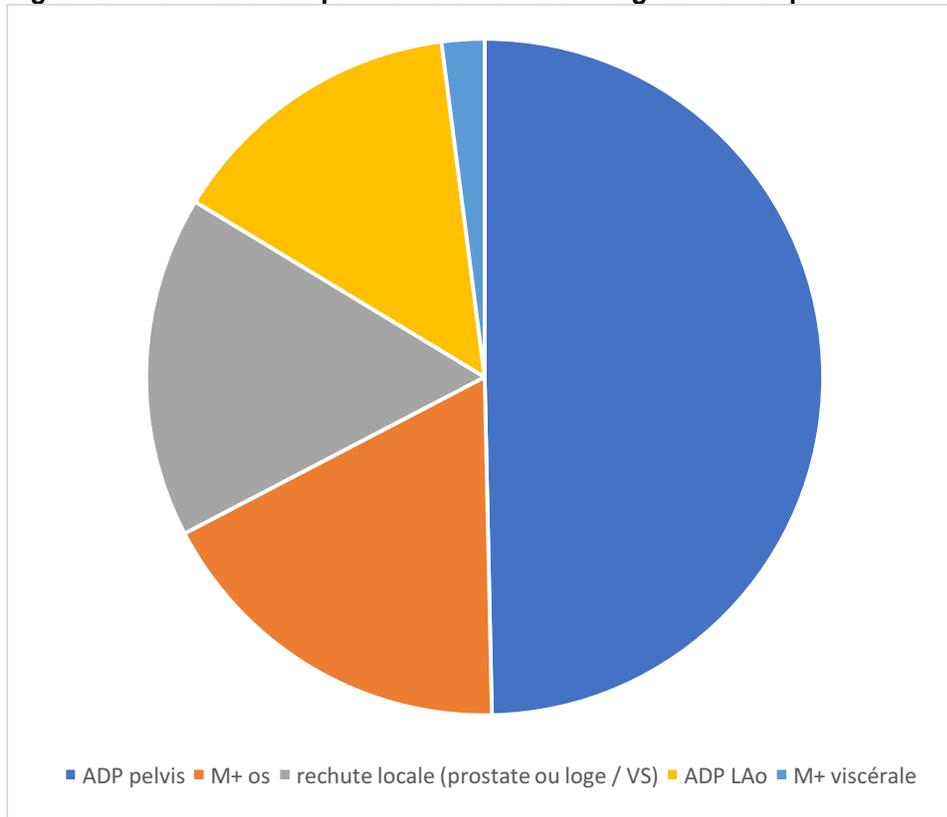
Pour chacun des sous-groupes 2, 3, 4 et 5 lésions OM, les rechutes OM sans rechute locale sont majoritaires (66,7% pour les sous-groupes 2 et 5 lésions OM (n=30 et 12 respectivement), 57,7%, n=15, et 57,9%, n=11, pour les sous-groupes 3 et 4 lésions OM respectivement).

Concernant le caractère mono- ou multi-site des rechutes ganglionnaires tous sites confondus (pelvien, lombo-aortique sous-rénal, lombo-aortique rénal ou sus-rénal), les rechutes OM ganglionnaires mono-sites étaient majoritaires uniquement dans le sous-groupe 2 lésions OM (n=23, soit 51,1%). Dans les sous-groupes 3, 4 et 5 lésions OM, les rechutes ganglionnaires multi-sites étaient prédominantes (46,2% -n=12-, 63,2% -n=12-, et 83,3% -n=15- respectivement).

Concernant les adénopathies toutes confondues (pelviennes, lombo-aortiques sous-rénales, lombo-aortiques rénales ou sus-rénales), 48,6% des patients (n=86) présentaient une rechute OM ganglionnaire mono-site, 30,5% (n=54) une rechute OM ganglionnaire multi-site. 20,9% des patients (n=37) ne présentaient pas de rechute ganglionnaire locorégionale.

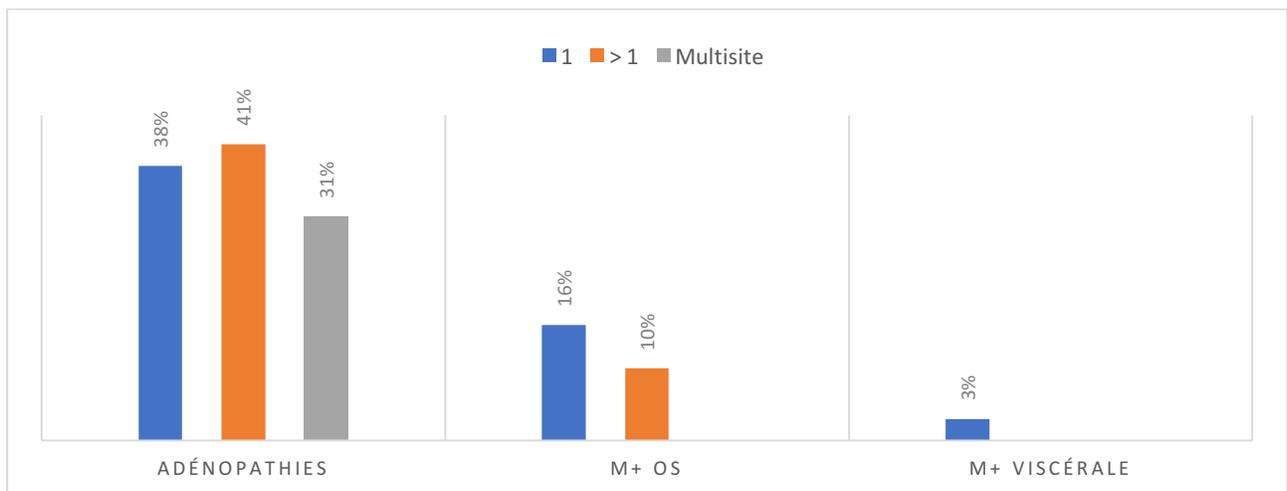
Les sites de rechute, le nombre de lésions par site, et les associations de lésions OM sont résumés dans les *Figures 2, 3 et 4* (pages 30-31).

Figure 2 – Sites anatomiques de la 1^{ère} rechute oligométastatique.



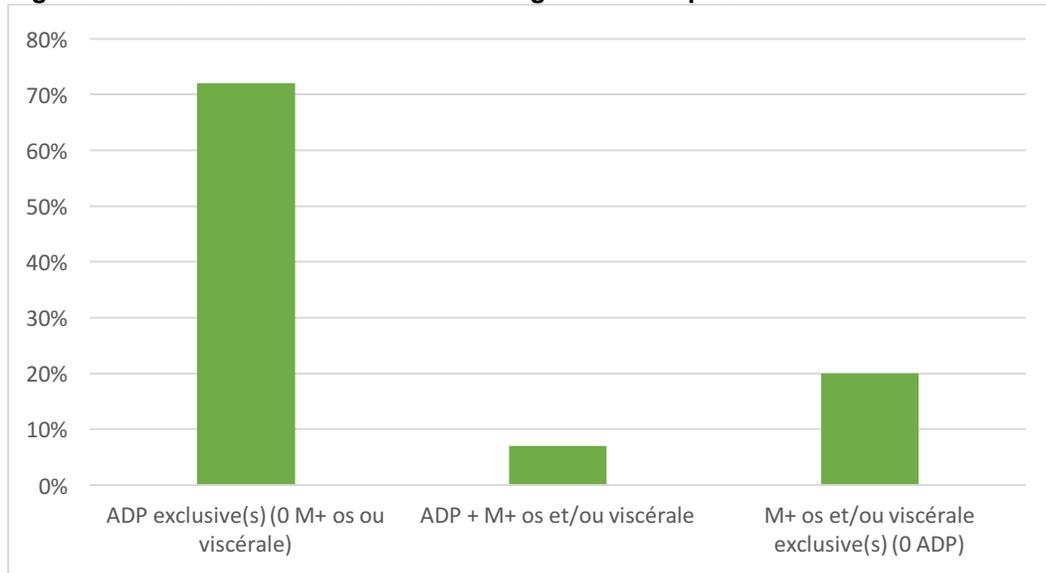
Abréviations : ADP, adénopathie ; M+, métastase ; VS, vésicules séminales ; LAo, lombo-aortique.

Figure 3 – Nombre de lésions par site.



Abréviations : M+, métastase.

Figure 4 – Les associations de lésions oligométastatiques.



Abréviations : ADP, adénopathie ; M+, métastase.

L'origine prostatique de la récurrence n'a été confirmée histologiquement que chez sept patients (4,0%).

Au moment de la TEP-choline, tous les patients présentaient un Performans Status (PS) égal à 0 ou 1, et seuls huit patients (4,6%) exprimaient un symptôme en rapport avec leur site de rechute OM.

Caractéristiques du traitement de la rechute oligométastatique

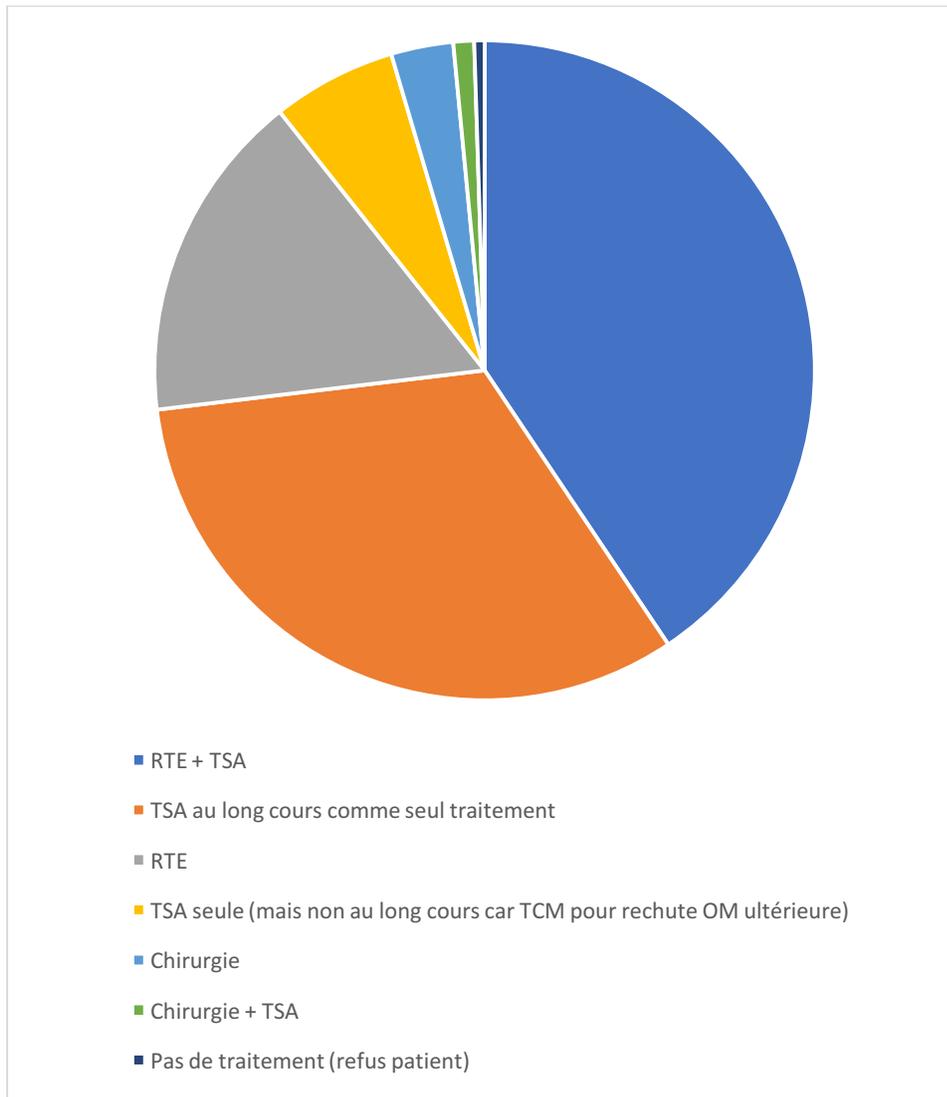
Sur les 177 patients inclus, 402 lésions OM ont été diagnostiquées en TEP-choline. Soixante-huit patients (38,4%) ont reçu un TSA au long cours comme seul traitement ou un TSA seul (mais non au long cours car TCM pour une rechute OM ultérieure), pour 201 lésions (50%). Les 109 autres patients ont bénéficié d'un traitement local ciblé ou loco-régional (+/- TSA concomitant) : 26 (14,7%) ont reçu un TCM seul (6 par chirurgie, 20 par RTE), pour 42 lésions (10,5%) ; 10 (5,7%) ont reçu un TSA concomitant au TCM (2 par

chirurgie, 8 par radiothérapie), pour 12 lésions (3,0%) ; 8 (4,5%) ont reçu un TCM par RTE associé à une RTE régionale, pour 11 lésions (2,7%) ; 37 (20,9%) ont reçu un TCM par RTE associé à une RTE régionale et un TSA concomitant, pour 56 lésions (13,9%) ; et 27 (15,3%) ont reçu une RTE avec TSA concomitant sans TCM, pour 73 lésions (18,2%). Un patient (0,6%) a refusé le traitement qui lui était proposé (5 lésions, 1,2%). Une curiethérapie et une cryothérapie ont été réalisées respectivement pour 2 lésions distinctes parmi les patients traités par TCM par RTE associé à une RTE régionale et un TSA concomitant.

Les différents schémas thérapeutiques réalisés sont résumés dans la *Figure 5* (page 33).

Une validation en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) a été retrouvée pour 48,0% des patients (n=85). Concernant les 92 autres patients, aucune fiche RCP n'a été retrouvée dans le dossier médical, et ont dans ce cas été comptabilisés en tant que « données manquantes » (cas discuté en RCP mais fiche de RCP non reportée dans le dossier médical ; schéma thérapeutique proposé au patient après concertation entre plusieurs médecins « intra »- ou « inter »-spécialités).

Figure 5 – Schémas thérapeutiques de la 1^{ère} rechute oligométastatique.



Abréviations : RTE, RadioThérapie Externe ; TSA, Traitement par Suppression Androgénique ; TCM, Traitement Ciblé de la Métastase ; OM, Oligométastatique.

Concernant le traitement par radiothérapie externe :

La RTE pour le traitement de cette première rechute OM a été réalisée chez 100 patients (57,5%).

L'étalement médian de cette RTE de la première rechute était de 44 jours [3 - 121]. Concernant l'étalement de la RTE des rechutes comprenant un complément de dose par Radiothérapie en Conditions Stéréotaxiques (RCS) en supplément de la RTE conventionnelle, il existait un intervalle de 0 à 17 jours entre la fin de la RTE conventionnelle et le début du complément de dose par RCS, d'où un étalement plus long dans ce cas.

Cent-sept lésions OM positives en TEP-choline ont été traitées de manière ciblée (correspondant donc à un TCM par RTE) chez 73 patients (73%). La dose totale médiane délivrée à ce niveau (exprimées en Dose Biologiquement Efficace –BED- pour les fractionnements supérieurs à 2 Gy/f) était de 65Gy [30-106]. Le fractionnement médian était de 2,2Gy/f [1,8-10]. La technique de RTE la plus pratiquée était la modulation d'intensité pour 43,9% des cas (n=47) (32 RTE Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) (29,9%) et 15 *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT) (14,0%)). Une RCS seule était réalisée dans 17,8% (n=19). Un complément de dose sur ces lésions positives en TEP-choline était pratiqué dans 34,6% (n=37) : 26 (24,3%) en boost intégré (SIB –*Simultaneous Integrated Boost*-) et 11 (10,3%) par RCS. Une RTE conformationnelle en 3 dimensions a été pratiquée chez quatre patients (3,7%).

Une RTE prophylactique ganglionnaire a été pratiquée chez 72 patients (72%). La dose totale médiane délivrée à ce niveau (exprimées en BED pour les fractionnements supérieurs à 2 Gy/f) était de 46Gy [23,4-66]. Le fractionnement médian était de 2,0Gy/f [1,7-4]. La technique de RTE pratiquée était en majorité la modulation d'intensité : 94,6% des cas (n=70) (40 VMAT (54,1%) et 30 IMRT (40,5%)).

Enfin, la prostate ou loge prostatique a été traitée chez 29 patients (29%). La dose totale médiane délivrée à ce niveau était de 66Gy [54-70]. Le fractionnement médian était de

2,0Gy/f [1,8-2]. La technique de RTE pratiquée était en majorité la modulation d'intensité : 93,1% des cas (n=27) (15 VMAT (51,7%) et 12 IMRT (41,4%)).

Les différents volumes traités en RTE sont résumés dans le *Tableau 3*.

Tableau 3 – Dose totale, fractionnement et technique de radiothérapie de la première rechute oligométastatique selon le volume traité.

	Lésions choline-positives (n=107 lésions chez 73 patients)	Aires ganglionnaires (n=72 patients)	Loge prostatique (n=29 patients)
Dose totale en BED, Gy, Médiane [min-max]	65.00 [30.00-106.00]	46.00 [23.40-66.00]	66.00 [54.00-70.00]
Fractionnement (Gy/f) Médiane [min-max]	2.20 [1.80-10.00]	2.00 [1.70-4.00]	2.00 [1.80-2.00]
Technique, n (%)			
RCMI	32 (29.90 %)	30 (40.55 %)	12 (41.38 %)
VMAT	15 (14.02 %)	40 (54.05 %)	15 (51.73 %)
RT3D	4 (3.74 %)	2 (2.70 %)	
RCS	19 (17.76 %)		
SIB	26 (24.30 %)		2 (6.89 %)
Complément par RCS	11 (10.28 %)		

Abréviations : BED, Dose Biologiquement Efficace ; Gy, Gray ; Gy/f, Gray/fraction ; RCMI, Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité ; VMAT, *Volumetric Modulated Arc Therapy* ; RT3D, Radiothérapie en 3 dimensions ; RCS, Radiothérapie en Condition Stéréotaxique ; SIB, *Simultaneous Integrated Boost*.



Illustration 3 : Traitement d'une rechute ganglionnaire inter-aortico-cave isolée par irradiation lombo-aortique (35Gy/10f) avec complément d'irradiation sur l'adénopathie par SIB (42Gy/10f), 8 ans après le diagnostic d'un CaP traité par prostatectomie (pT2c, pN0, ISUP 2, PSA post-opératoire détectable) et radiothérapie pelvienne de rattrapage.

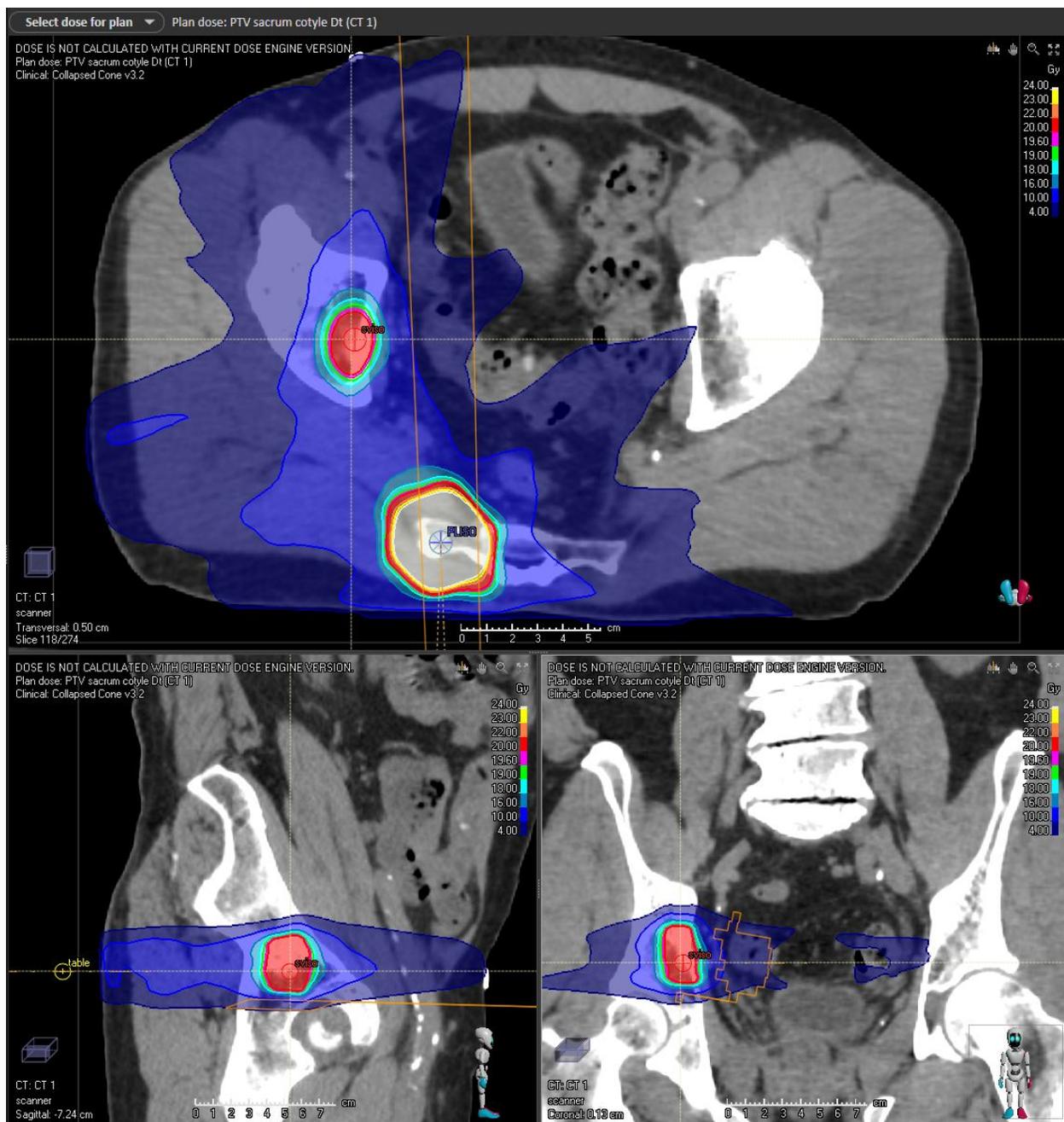


Illustration 4 : Traitement d’une rechute métastatique osseuse isolée du cotyle droit par irradiation en condition stéréotaxique (35Gy/5f), 7 ans après le diagnostic d’un CaP traité par prostatectomie (pT2b, pN1, ISUP 4, PSA post-opératoire détectable) et TSA.

Seuls 5,7% des patients (n=10) ont reçu un autre traitement local.

Dans la majorité, il s'agissait d'un traitement chirurgical (n=8, 80%). Un cas de traitement par cryothérapie (10%) et un autre par curiethérapie (10%) étaient décrits.¹

Concernant le traitement par suppression androgénique :

Un TSA a été instauré chez 142 patients (80,7% de l'ensemble de la population d'étude). Parmi ces derniers, 57 (soit 40,1% des patients recevant un TSA – 32,2% de l'ensemble des patients de la population d'étude-) ont d'emblée été placés sous TSA au long cours comme seul traitement.

Parmi les 85 patients placés sous TSA non au long cours, dans 87,1% des cas (n=74) il s'agissait d'un TSA concomitant au traitement local, et dans 12,9% des cas (n=11) il s'agissait d'un TSA seul (mais non au long cours car le patient a bénéficié d'un TCM pour une rechute OM ultérieure).

Dans la majorité des cas (n=76, 91,6% des patients recevant un TSA non au long cours), il s'agissait d'un analogue de la LHRH. Concernant les autres patients, quatre ont reçu un antagoniste de la LHRH (4,8% des patients recevant un TSA non au long cours), deux patients ont reçu un blocage androgénique complet (2,4% des patients recevant un TSA non au long cours), et un patient a reçu un anti-androgène (1,2% des patients recevant un TSA non au long cours).

La durée médiane de ce TSA de la première rechute OM était de 7,9 mois [2,9 – 41,9].

Concernant l'évaluation post-thérapeutique :

Les 57 patients ayant bénéficié d'un TSA au long cours comme seul traitement n'ont pas été évalués ici.

Sur les 120 patients concernés, ces données étaient disponibles pour 116 patients.

Le taux de PSA post-thérapeutique était majoritairement en bonne réponse (réduction > 50% du taux de PSA de la rechute) (n=97, 84,4%). Il était en progression pour 14 patients (12,2%), et stable chez 4 patients (3,5%).

¹ Ces deux dernières modalités de traitement local (cryothérapie et curiethérapie) n'apparaissent pas parmi les schémas thérapeutiques de la 1^{ère} rechute OM (figure 5, page 33) car ils étaient associés à une RTE avec TSA concomitant et ont donc été comptabilisés comme tel (distinction nombre total de patients / nombre total de lésions OM).

La testostéronémie n'était disponible que chez 36 patients parmi ceux recevant un TSA non au long cours. Celle-ci était basse ou effondrée chez 27 patients (75,0%).

Une imagerie post-thérapeutique a été réalisée chez 13 patients (11,0%) (les imageries des éventuelles rechutes OM ultérieures n'ont pas été prises en compte ici). Il s'agissait essentiellement de TEP-choline (n=9, 69,2%), suivi des scintigraphies osseuses (n=3, 23,1%). Une imagerie scannographique a été réalisée chez deux patients (15,4%). Dans 69,2% (n=9), l'imagerie était en faveur d'une bonne réponse. Elle présentait une stabilité des lésions dans 23,1% (n=3), et une progression dans 7,7% (n=1).

Les toxicités aiguës de la radiothérapie étaient rares ou peu importantes : absentes dans 52,5% (n=63) ; grade 1 ou 2 dans 41,7% (n=50), parmi lesquelles 31,7% (n=38) de toxicités gastro-intestinales, 10,8% (n=13) de toxicités génito-urinaires (les autres toxicités rapportées –nausées, toxicités cutanées- étant anecdotiques). Seul un cas (0,9%) de toxicité aiguë de grade 3 était rapporté (toxicité génito-urinaire). Aucune toxicité aiguë de grade 4 n'a été décrite.

Les toxicités tardives de la radiothérapie étaient rares ou peu importantes : absentes dans 75,8% (n=91) ; grade 1 ou 2 dans 16,7% (n=20), parmi lesquelles 12,5% (n=15) de toxicités génito-urinaires (les autres toxicités rapportées –toxicités gastro-intestinales, prise pondérale, dysérection- étant plus anecdotiques). Seuls trois cas (2,5%) de toxicité grade 3 étaient rapportés (toxicité génito-urinaire). Aucune toxicité tardive de grade 4 n'a été décrite.

État des patients aux dernières nouvelles

À la date des dernières nouvelles, un TSA au long cours comme seul traitement a été instauré chez 109 patients (61,6%).

Le délai médian de l'instauration d'un TSA au long cours après la dernière rechute OM était de 5,0 mois [0,0 – 74,9].

Dans la majorité des cas (n=93, 85,3%), il s'agissait d'un analogue de la LHRH. Concernant les autres patients, dix ont reçu un antagoniste de la LHRH (9,2%), trois ont

reçu un blocage androgénique complet (2,8%), et deux ont reçu un anti-androgène (1,8%).

Le suivi médian depuis la première rechute OM était de 49 mois [44,3 – 53,4], et de 39,0 mois [35,8 – 44,0] depuis la dernière rechute OM.

À la date des dernières nouvelles, parmi les 120 patients qui ont reçu un traitement alternatif au TSA au long-cours, 66 patients (55%) étaient en rémission (pas de TSA au long-cours), 44 (36,7%) avaient finalement un TSA au long cours, et seulement un patient (0,8%) était décédé du CaP. Les neuf patients restant étaient décédés d'une autre cause que le CaP (*Figure 6A, page 40*).

A la date des dernières nouvelles, 123 patients (69,5 %) étaient vivants avec une maladie contrôlée (PSA contrôlé), 24 patients (13,6 %) étaient vivants en poursuite évolutive (PSA non contrôlé), 14 patients (7,9%) étaient vivants mais sans connaissance du caractère contrôlé ou progressif de la maladie ; 4 patients (2,3 %) étaient décédés de leur CaP, 9 patients (5,1 %) étaient décédés d'une autre cause que la CaP, et 3 (1,7%) patients étaient décédés sans que la cause ait pu être déterminée (*Figure 6B, page 41*).

Figure 6A – État aux Dernières Nouvelles.

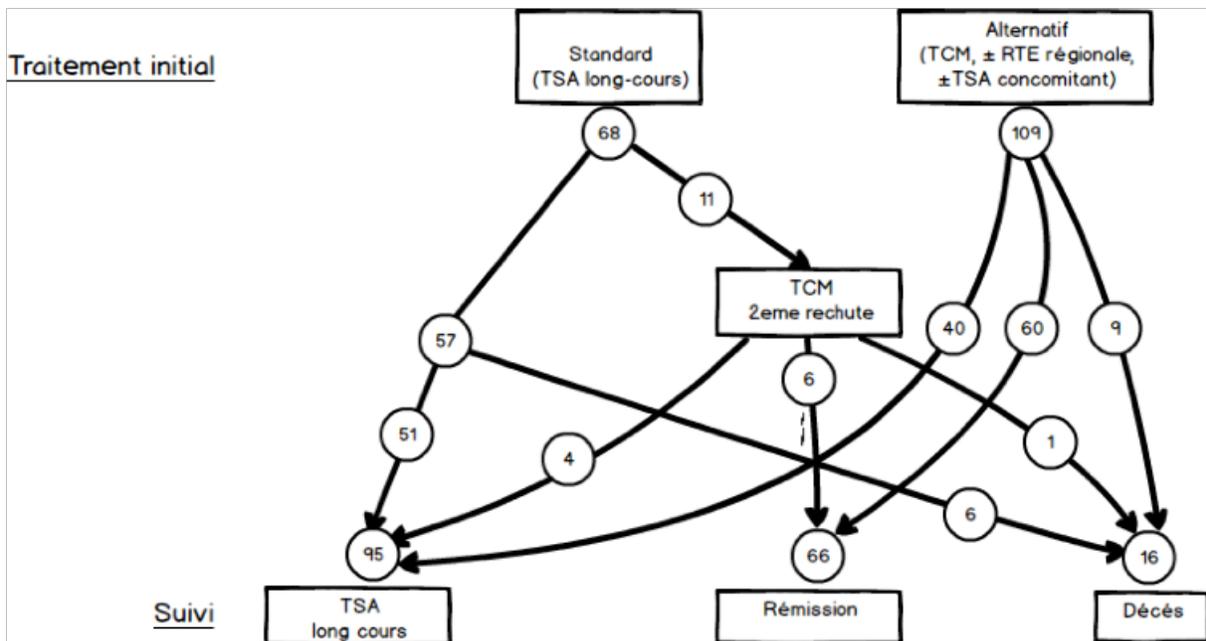
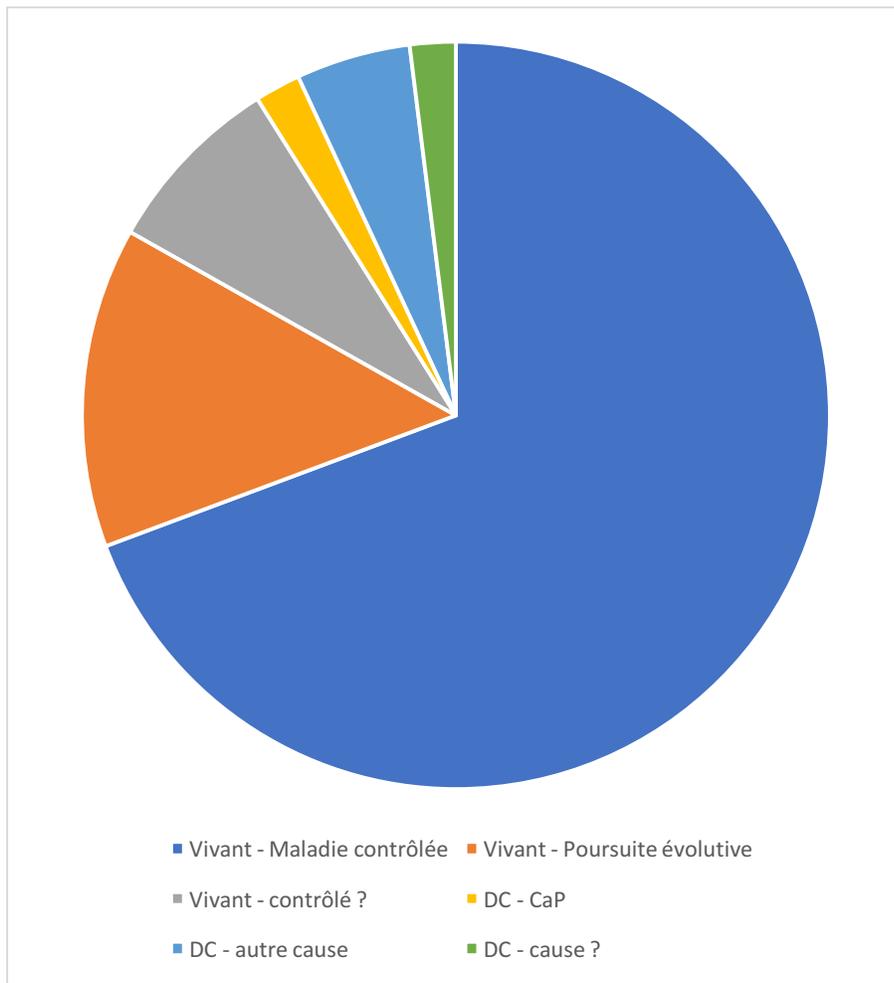


Figure 6B – État aux Dernières Nouvelles.



Abréviations : DC, Décès ; CaP, Cancer de Prostate.

Seuls douze patients (6,8%) avaient une date de dernières nouvelles antérieures au premier trimestre 2018 (6 (3,4%) dont le numéro de téléphone n'était pas attribué, 4 (2,3%) dont le numéro de téléphone n'était pas disponible dans le dossier médical exploité, 2 (1,1%) n'ayant pas répondu à l'appel malgré 5 tentatives).

Critère principal :

Survie Sans Rechute Biochimique (SSRB)

La SSRB était définie par le délai entre la date de la première rechute OM en phase hormono-sensible et la date de rechute du PSA.

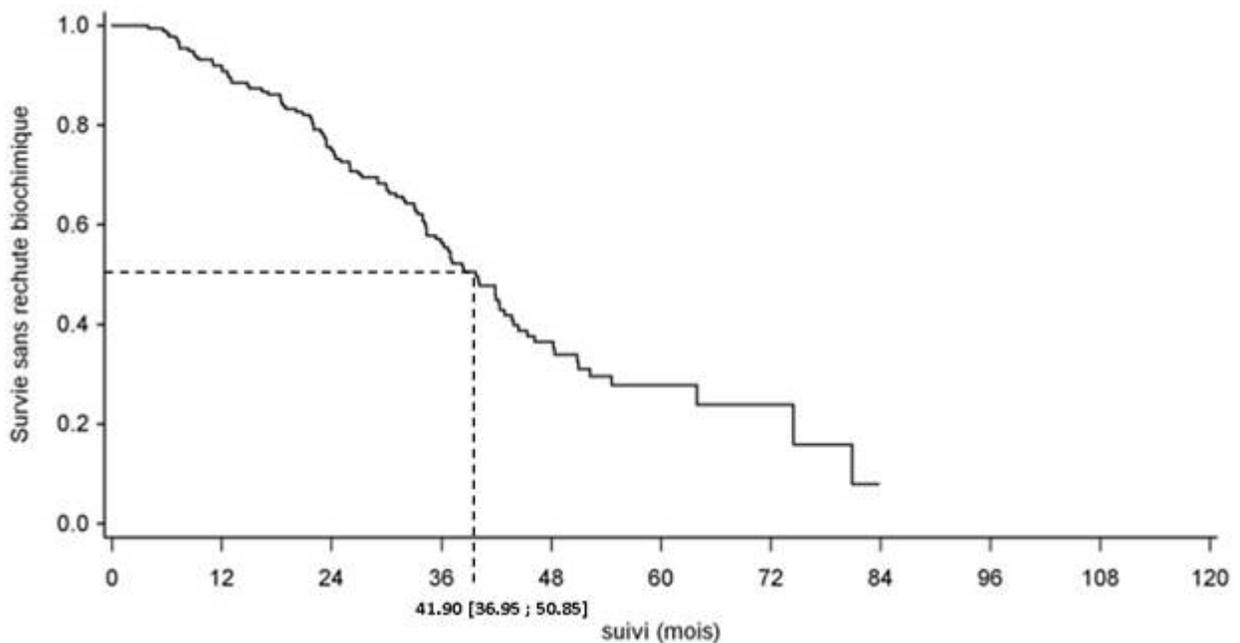
Si l'évènement n'avait pas lieu, alors il y avait censure à la date des dernières nouvelles.

La SSRB était de 93% [IC 95% = 87-96] à un an, 59% [IC 95% = 51-67] à 3 ans, et 34% [IC 95% = 24-44] à 5 ans.

La SSRB médiane était de 42 mois (3,5 ans) [IC 95% = 37-51].

La courbe de Survie Sans Rechute Biochimique est modélisée dans la *Figure 7*.

Figure 7 – Courbe de la Survie Sans Rechute Biochimique (critère d'évaluation principal).



L'analyse univariée étudiait les facteurs suivants : l'âge au diagnostic (\leq vs $>$ 70 ans) ; la classification ISUP (ISUP biopsique si RTE initiale, ISUP de la prostatectomie sinon) (1-2-3 vs 4-5) ; les stades pT ($<$ vs \geq 3), pN (0 vs N+), et les marges chirurgicales (saines vs

non saines) de la prostatectomie initiale ; le caractère détectable ou non du PSA post-prostatectomie ; la présence ou non d'un TSA intermittent pour rechute biochimique avant l'avènement de la TEP-choline en pratique clinique ; le délai entre le diagnostic initial et le diagnostic de rechute OM (< vs >1 an) ; le caractère effondrée ou non du nadir du PSA ; le temps de doublement du PSA (\leq vs > 3 mois) ; la présence ou non d'une rechute locale au niveau de la prostate, de la loge prostatique ou des vésicules séminales, associée à la rechute OM ; la présence ou non de symptôme(s) ; le nombre de lésion(s) oligométastatique(s) (1-2-3 vs 4-5) ; la localisation des lésions OM (rechute ganglionnaire exclusive -qu'elle soit unique ou multiple, et qu'elle que soit leur localisation- ou non exclusive -associée à une rechute de la loge, à des métastases osseuses ou viscérale- ; métastase osseuse ; métastase viscérale) ; la valeur de la BED délivrée au niveau du / des site(s) oligométastatique(s) (évaluation de 3 seuils : 60, 75 et 100 Gy) ; la pratique ou non d'une RTE « régionale » associée au TCM ; la présence ou non d'un TSA concomitant au TCM ; la réponse du PSA (bonne vs stable ou progression) ; la testostéronémie (effondrée ou non) ; le nombre de rechute(s) oligométastatique(s) (1 vs >1) ; et le délai entre le diagnostic de la première rechute OM et celui de la dernière rechute OM (< vs >1 an).

Cette analyse univariée a montré que la SSRB était significativement liée à l'absence de TSA intermittent pour rechute biochimique avant l'avènement de la TEP-choline en pratique clinique ($p=0,043$, $HR=0,64$ [0,41-0,99]) ; une rechute ganglionnaire exclusive (c'est-à-dire non associée à une rechute de la prostate ou de la loge prostatique, ou à des métastases osseuses ou viscérale) (qu'elle soit unique ou multiple, et qu'elle que soit leur localisation) ($p=0,038$, $HR=0,63$ [0,40-0,99]) ; des métastases osseuses limitées à une seule lésion ($p=0,010$, $HR=0,55$ [0,30-0,99]) ; ou mieux : l'absence de métastase osseuse ($p=0,003$, $HR=0,53$ [0,35-0,81]) ; une RTE « régionale » associée au TCM ($p=0,001$, $HR=0,41$ [0,23-0,73]) ; un TSA concomitant au TCM ($p<0,001$, $HR=0,35$ [0,20-0,59]) ; un PSA post-thérapeutique en réponse ($p<0,001$, $HR=0,14$ [0,08-0,26]) ; un nombre de rechute OM limité à un seul épisode ($p<0,001$, $HR=0,38$ [0,25-0,56]).

Aucun des facteurs suivants n'influçait significativement la SSRB : l'âge au diagnostic ($p=0,468$), les stades pT ($p=0,805$), pN ($p=0,831$), les marges chirurgicales ($p=0,643$) de la prostatectomie initiale, le PSA post-opératoire ($p=0,481$), le nadir du PSA ($p=0,950$), le délai entre le diagnostic initial et le diagnostic de rechute OM ($p=0,054$), le temps de doublement du PSA ($p=0,120$), une rechute locale associée ($p=0,857$), la présence de symptôme(s) ($p=0,689$), la présence de métastase viscérale ($p=0,584$)², la dose totale (en BED) de RTE sur les lésions positives en TEP-choline ($p=0,828$ pour une BED de 100 Gy, $p=0,614$ pour une BED de 75 Gy), la testostéronémie ($p=0,423$).

L'analyse multivariée a montré que la SSRB était significativement liée à une classification ISUP (biopsique si RTE, de la prostatectomie le cas échéant) de groupe pronostique 1, 2 ou 3 ($p=0,0159$, HR=0,552 [IC95% 0,341-0,893]), à une rechute ganglionnaire exclusive ($p=0,0396$, HR=0,568 [IC95% 0,331-0,971]), à la pratique d'une RTE « régionale » associée au TCM ($p=0,0113$, HR=0,407 [IC95% 0,212-0,781]), et à la présence d'un TSA concomitant au TCM ($p<0,0001$, HR=0,302 [IC95% 0,167-0,546]). Une rechute locale au niveau de la loge prostatique, de la prostate ou des vésicules séminales, n'influçait pas significativement la SSRB après ajustement en analyse multivariée.

Les analyses uni- et multivariées de la Survie Sans Rechute Biochimique sont présentées dans le *Tableau 4* (page 45).

² Probablement par manque d'évènements observés.

Tableau 4 – Survie Sans Rechute Biochimique : Analyses Uni- et Multivariées (critère d'évaluation principal).

	Nb pts	Nb evt (%)	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			HR [IC 95%]	p-valeur	HR [IC 95%]	p-valeur
ISUP- Prostatectomie, ISUP Biopsique si RTE initiale				0.391		0.0159
1-2-3	129	70 (54.26%)	1		1	
4-5	41	26 (63.41%)	1.22 [0.77,1.92]		1.81 [1.12 ; 2.93]	
TSA intermittent pour rechute biochimique avant TEP				0.043		
Non	140	72 (51.43%)	1			
Oui	37	29 (78.38%)	1.56 [1.01,2.41]			
Temps de doublement du PSA, mois				0.120		
≤ 3	45	28 (62.22%)	1			
> 3	94	49 (52.13%)	0.69 [0.43,1.10]			
TSA concomitant au TCM				<0.001		<0.0001
Pas de TSA	35	25 (71.43%)	1		1	
TSA non concomitant	68	44 (64.71%)	0.64 [0.39,1.05]		0.273 [0.119 ; 0.627]	
Oui	74	32 (43.24%)	0.35 [0.20,0.59]		0.302 [0.167 ; 0.546]	
Nombre de lésions OM				0.683		
1-2-3	139	78 (56.12%)	1			
4-5	37	22 (59.46%)	1.10 [0.69,1.77]			
RTE "régionale" associée au TCM				0.001		0.0113
Oui	72	28 (38.89%)	1		1	
TCM uniquement sur lésions + TEP	26	20 (76.92%)	2.46 [1.37,4.41]		2.46 [1.28 ; 4.71]	
Pas de RTE	79	53 (67.09%)	2.09 [1.32,3.31]		2.77 [1.16 ; 6.62]	
Rechute ganglionnaire exclusive				0.012		0.0396
Oui	96	47 (48.96%)	1		1	
Non	81	54 (66.67%)	1.65 [1.11,2.45]		1.76 [1.03 ; 3.02]	
Rechute locale associée (prostate ou loge prostatique)				0.857		0.1527
Oui	139	78 (56.12%)	1		1	
Non	38	23 (60.53%)	0.96 [0.60,1.53]		0.658 [0.371 ; 1.17]	
Métastase osseuse				0.010		
Non	131	69 (52.67%)	1			
1	28	19 (67.86%)	1.94 [1.16,3.25]			
> 1	18	13 (72.22%)	1.83 [1.01,3.32]			
PSA ré-évaluation				<0.001		
Réponse	97	44 (45.36%)	1			
Stable ou progression	18	17 (94.44%)	7.02 [3.90,12.61]			

Abréviations : Nb pts, nombre de patients ; Nb evt, nombre d'évènements ; HR, Hazard ratio ; ISUP, *International Society of Urological Pathology* ; RTE, RadioThérapie Externe ; PSA, *Prostatic Specific Antigen* ; TSA, Traitement par Suppression Androgénique ; TCM, Traitement Ciblé de la Métastase ; OM, oligométastatiques.

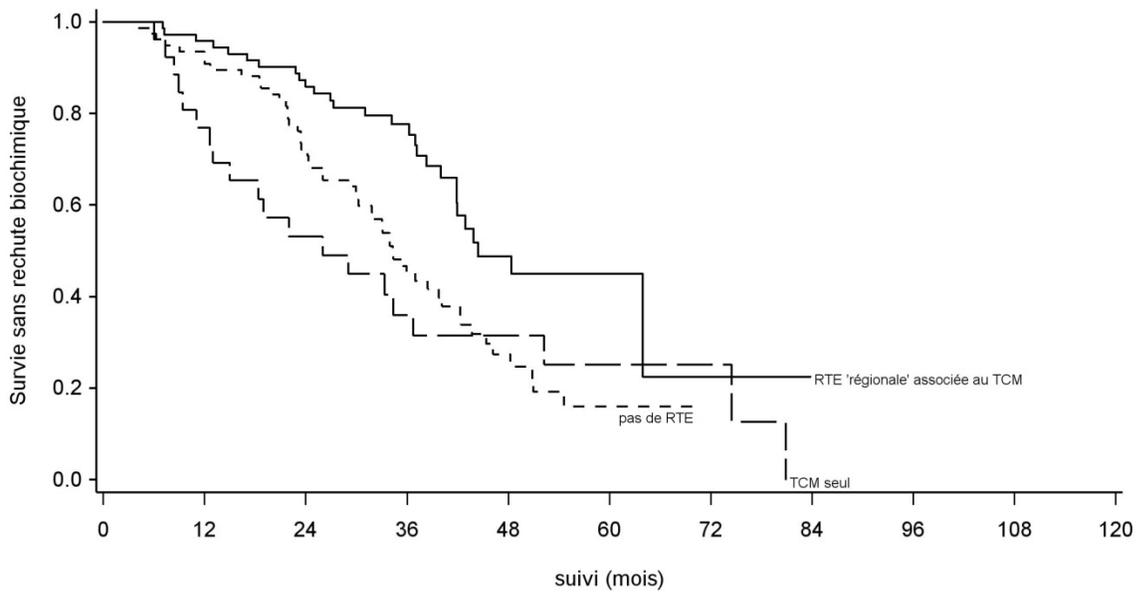


Figure 8A - Survie sans rechute biochimique en fonction de la présence ou non d'une RTE régionale associée au TCM.

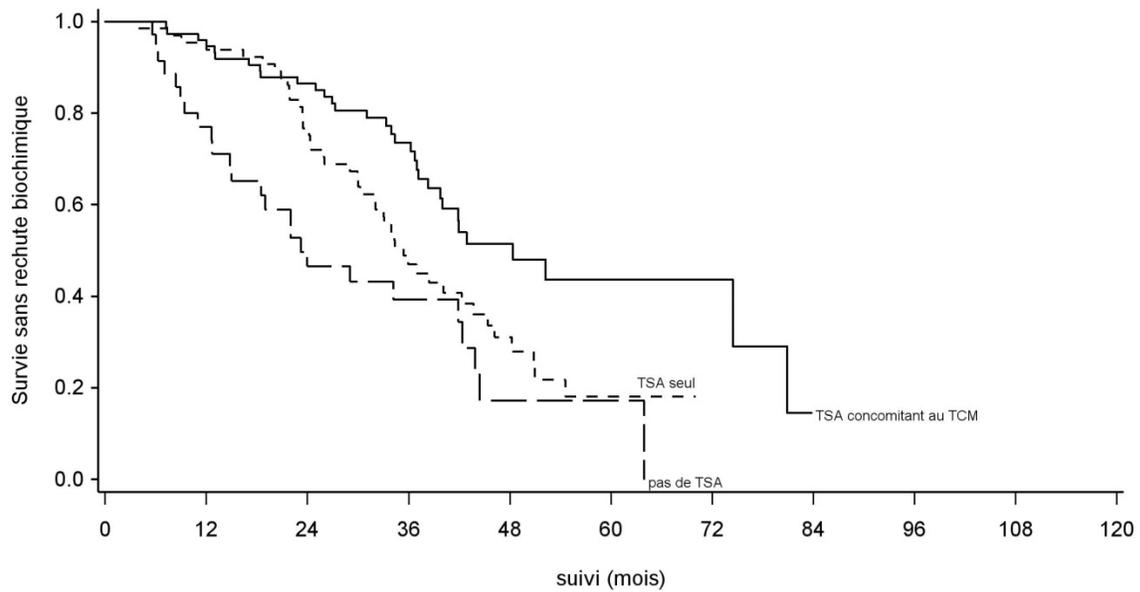


Figure 8B - Survie sans rechute biochimique en fonction de la présence ou non d'un TSA concomitant au TCM.

Critères secondaires :

Survie Sans Rechute Métastatique (SSRM)

La SSRM était définie par le délai entre la date de la première rechute OM en phase hormono-sensible et la date de rechute métastatique (qu'elle soit sous forme oligométastatique -diagnostic d'une à cinq lésions sur la TEP-choline, le scanner thoraco-abdomino-pelvien, ou la scintigraphie osseuse-, ou multimétastatique -plus de cinq lésions).

Si l'évènement n'avait pas lieu, alors il y avait censure à la date des dernières nouvelles. La SSRM était de 97% [IC 95% = 93-98] à un an, 75% [IC 95% = 68-81] à 3 ans, et 52% [IC 95% = 43-61] à 5 ans.

La SSRM médiane était de 61 mois (5 ans) [IC 95% = 45-81].

La courbe de Survie Sans Rechute Métastatique est modélisée dans la *Figure 10A* (page 57).

Les rechutes métastatiques étaient réparties de la façon suivante : 52 rechutes oligométastatiques (soit 29,4% de la population d'étude, et 76,5% des rechutes métastatiques), et 16 rechutes multimétastatiques (soit 9% de la population d'étude, et 23,5% des rechutes métastatiques).

Une analyse univariée a été réalisée pour la SSRM. Elle portait sur les mêmes facteurs qu'étudiés pour le critère principal.

Cette analyse univariée a montré que la SSRM était significativement liée à un PSA post-opératoire initial non détectable ($p < 0,001$, HR=0,30 [0,15-0,61]) ; à une RTE « régionale » associée au TCM ($p = 0,032$, HR=0,42 [0,21-0,82]) ; et à un TSA concomitant au TCM ($p = 0,025$, HR=0,44 [0,23-0,81]).

L'analyse multivariée a montré que la SSRM était significativement liée à un temps de doublement du PSA > 3 mois ($p = 0,0496$, HR=0,549 [IC95% 0,302-0,999]), à la pratique d'une RTE « régionale » associée au TCM ($p = 0,0013$, HR=0,295 [IC95% 0,139-0,625]),

et à la présence d'un TSA concomitant au TCM ($p=0,0005$, $HR=0,417$ [IC95% 0,197-0,882]).

Les analyses uni- et multivariées de la Survie Sans Rechute Métastatique sont présentées dans le *Tableau 5* (page 49).

Tableau 5 – Survie Sans Rechute Métastatique : Analyses Uni- et Multivariées (critère d'évaluation secondaire).

	Nb pts	Nb evt (%)	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			HR [IC 95%]	p-valeur	HR [IC 95%]	p-valeur
Age au diagnostic, ans				0.517		
≤ 70	143	59 (41.26%)	1			
> 70	34	8 (23.53%)	0.78 [0.37,1.65]			
ISUP- Prostatectomie, ISUP Biopsique si RTE initiale				0.841		
1-2-3	129	47 (36.43%)	1			
4-5	41	16 (39.02%)	1.06 [0.60,1.88]			
PSA post-opératoire initial				<0.001		
Non détectable	54	12 (22.22%)	1			
Détectable	65	32 (49.23%)	3.29 [1.65,6.56]			
Temps de doublement du PSA, mois				0.375		0.0496
≤ 3	45	20 (44.44%)	1		1	
> 3	94	32 (34.04%)	0.78 [0.44,1.36]		0.549 [0.302 ; 0.999]	
TSA concomitant au TCM				0.025		0.0005
Pas de TSA	35	18 (51.43%)	1		1	
TSA non concomitant	68	25 (36.76%)	0.55 [0.30,1.01]		0.203 [0.085 ; 0.488]	
Oui	74	24 (32.43%)	0.44 [0.23,0.81]		0.417 [0.197 ; 0.882]	
Nombre de lésions OM				0.789		
1-2-3	139	51 (36.69%)	1			
4-5	37	15 (40.54%)	1.08 [0.61,1.93]			
RTE "régionale" associée au TCM				0.032		0.0013
Oui	72	19 (26.39%)	1		1	
TCM uniquement sur lésions + TEP	26	16 (61.54%)	2.41 [1.22,4.75]		3.39 [1.60 ; 7.18]	
Pas de RTE	79	32 (40.51%)	1.65 [0.94,2.92]		4.35 [1.67 ; 11.30]	
Délai diagnostic initial / 1ère rechute OM, mois				0.262		
≤ 12	24	5 (20.83%)	1			
> 12	153	62 (40.52%)	1.68 [0.67,4.18]			
Rechute ganglionnaire exclusive				0.098		
Oui	96	31 (32.29%)	1			
Non	81	36 (44.44%)	1.50 [0.93,2.43]			
Rechute locale associée (prostate ou loge prostatique)				0.719		
Oui	139	51 (36.69%)	1			
Non	38	16 (42.11%)	1.11 [0.63,1.95]			
Métastase osseuse				0.147		
No	131	46 (35.11%)	1			
1	28	12 (42.86%)	1.42 [0.74,2.71]			
> 1	18	9 (50.00%)	1.92 [0.93,3.94]			

Abréviations : Nb pts, nombre de patients ; Nb evt, nombre d'évènements ; HR, Hazard ratio ; ISUP, *International Society of Urological Pathology* ; RTE, RadioThérapie Externe ; PSA, *Prostatic Specific Antigen* ; TSA, Traitement par Suppression Androgénique ; TCM, Traitement Ciblé de la Métastase ; OM, oligométastatiques.

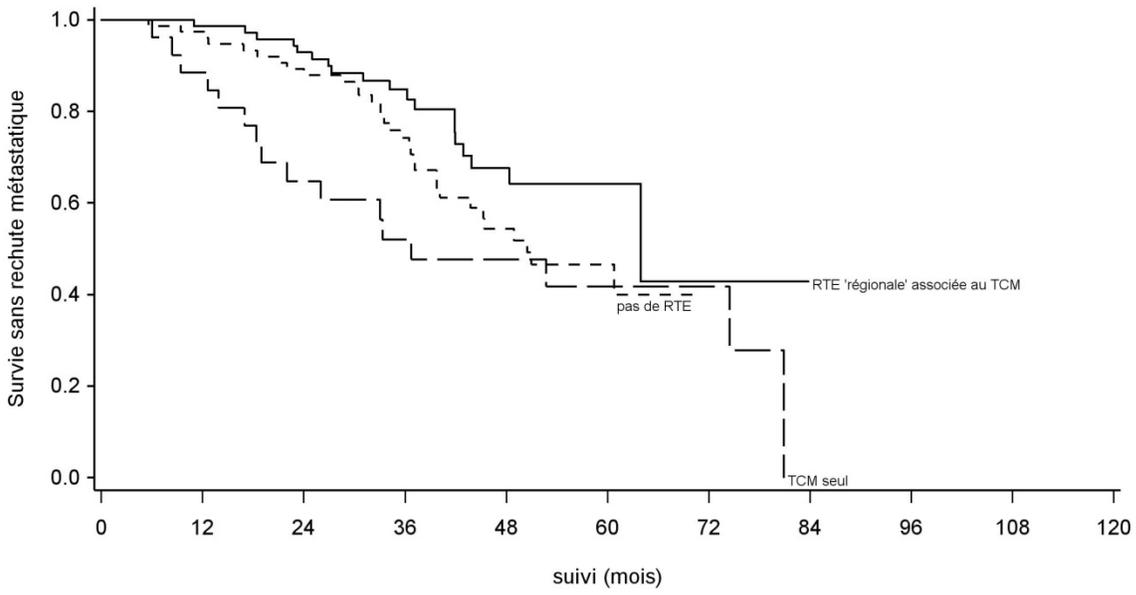


Figure 9A - Survie sans rechute métastatique en fonction de la présence ou non d'une RTE régionale associée au TCM.

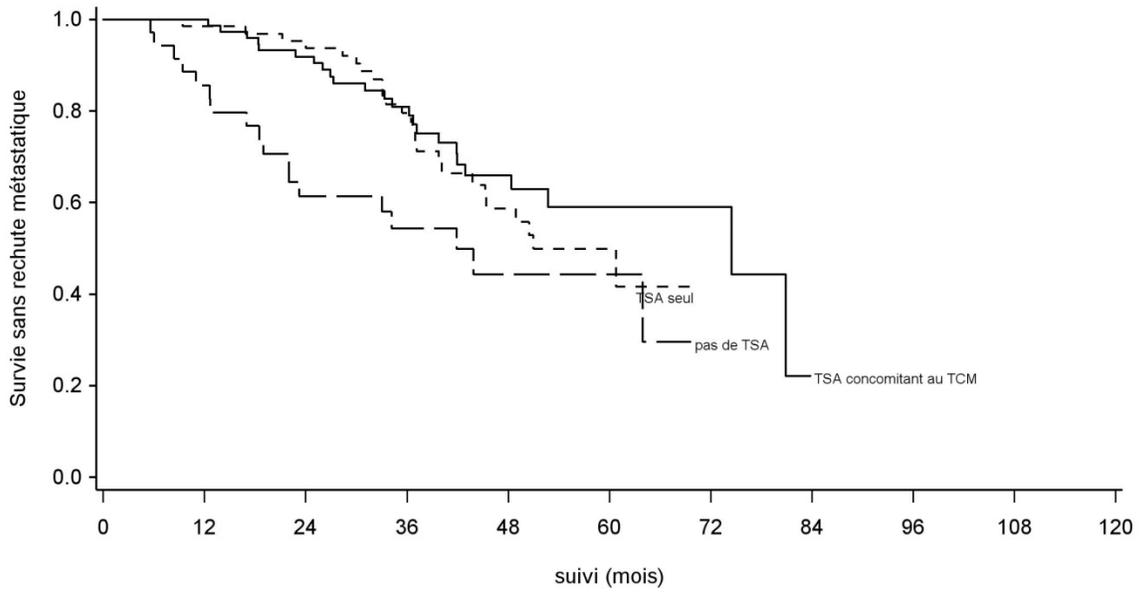


Figure 9B - Survie sans rechute métastatique en fonction de la présence ou non d'un TSA concomitant au TCM.

D'autre part, à la date des dernières nouvelles, en tenant compte de l'ensemble des TCM pratiqués pour la prise en charge d'éventuelles rechutes OM itératives, seuls quatre patients ont présenté une rechute dans la zone traitée par TCM.

Parmi ces quatre patients on décrivait :

- Une rechute osseuse unique, associée à une rechute de la loge prostatique, traitée par RTE avec une BED de 37,5Gy associée à un TSA de 24 mois, avec une rechute multimétastatique osseuse à 3 ans et demi (BED insuffisante au niveau de la lésion osseuse, et foyer primitif non contrôlé) ;
- Une rechute osseuse unique, traitée par RTE avec une BED de 37,5Gy associée à un TSA de 6 mois, avec une rechute multimétastatique osseuse à 2 ans (BED et durée du TSA probablement insuffisantes) ;
- Deux adénopathies pelviennes exclusives, traitée par RTE « régionale » ganglionnaire avec une BED de 60Gy, sans TSA concomitant, avec une rechute au niveau des adénopathies à un an et demi (BED probablement insuffisante au niveau des adénopathies atteintes, et absence de TSA) ;
- Une adénopathie lombo-aortique, traitée par RTE « régionale » ganglionnaire et complément de dose par boost RCS avec une BED de 70Gy, associée à un TSA de 18 mois, avec une rechute ganglionnaire multiple à 1 an et demi (sous-évaluation de la rechute OM par TEP-choline ?).

Survie Sans Traitement par Suppression Androgénique au long cours (SS-TSA)

La SS-TSA était définie par le délai entre la date de la première rechute OM en phase hormono-sensible et la date d'instauration du TSA au long cours. Les patients qui ont bénéficié d'un TSA au long cours comme seul traitement à la première rechute OM n'ont pas été pris en compte pour le calcul de cette survie.

Si l'évènement n'avait pas lieu, alors il y avait censure à la date des dernières nouvelles. La SS-TSA était de 90% [IC 95% = 83-94] à un an, 73% [IC 95% = 64-80] à 3 ans, 40% [IC 95% = 27-53] à 5 ans, et 18% [IC 95% = 4-40] à 10 ans.

La SS-TSA médiane était de 53 mois (4,4 ans) [IC 95% = 45-60].

La courbe de Survie Sans TSA est modélisée dans la *Figure 10B* (page 57).

Une analyse univariée a été réalisée pour la SS-TSA. Elle portait sur les mêmes facteurs qu'étudiés pour le critère principal.

Cette analyse univariée a montré que la SS-TSA était significativement liée à un temps de doublement du PSA > 3 mois ($p=0,001$, $HR=0,37$ [IC95% 0,19-0,69]) ; à une rechute ganglionnaire exclusive (c'est-à-dire non associée à une rechute de la prostate ou de la loge prostatique, à des métastases osseuses ou viscérale) (et qu'elle soit unique ou multiple, et qu'elle que soit leur localisation) ($p=0,019$, $HR=0,52$ [IC95% 0,30-0,91]) ; à des métastases osseuses limitées à une seule lésion ($p=0,019$, $HR=0,68$ [IC95% 0,16-0,74]) ; ou mieux, à l'absence de métastase osseuse ($p=0,019$, $HR=0,40$ [IC95% 0,21-0,78]) ; à un PSA post-thérapeutique en réponse ($p<0,001$, $HR=0,30$ [IC95% 0,16-0,59]) ; à la présence de plus d'une rechute OM ($p=0,021$, $HR=0,59$ [IC95% 0,38-0,93])³. Un TSA concomitant au TCM et une RTE « régionale » associée au TCM étaient à la limite de la significativité ($p=0,086$, $HR=0,54$ [IC95% 0,30-0,97]) et ($p=0,097$, $HR=0,51$ [IC95% 0,27-0,95]) respectivement.

L'analyse multivariée a montré que la SS-TSA était significativement liée à un temps de doublement du PSA > 3 mois ($p=0,0253$, $HR=0,413$ [IC95% 0,190-0,896]), à un nombre de lésion(s) OM limité à 3 sites maximum ($p=0,0046$, $HR=0,206$ [IC95% 0,069-0,613]), et à une RTE « régionale » associée au TCM ($p=0,0045$, $HR=0,293$ [IC95% 0,134-0,641]). La présence d'un TSA concomitant au TCM est à la limite de la significativité ($p=0,0757$, $HR=0,525$ [IC95% 0,250-1,10]). La classification ISUP initiale n'influait pas significativement la SS-TSA après ajustement en analyse multivariée.

³ Probable biais du fait que les patients qui rechutent plus d'une fois ici sont ceux bénéficiant d'un TCM, ce qui ferait apparaître les rechutes OM ultérieures à la première rechute comme « protectrices » d'un TSA au long cours. De plus, cela pourrait suggérer que les patients rechutant sur le mode oligométastatique présentent une capacité à rechuter uniquement sous cette forme OM et n'ont pas d'évolution multimétastatique de leur maladie, rendant possible un nouveau traitement ciblé de l'oligométastase et permettant de retarder l'instauration d'un TSA au long cours.

Les analyses uni- et multivariées de la Survie Sans TSA sont présentées dans le *Tableau 6* (page 54).

Tableau 6 – Survie Sans Traitement par Suppression Androgénique : Analyses Uni- et Multivariées (critère d'évaluation secondaire).

			Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Nb pts	Nb evt (%)	HR [IC 95%]	p-valeur	HR [IC 95%]	p-valeur
Age au diagnostic, ans				0.904		
≤ 70	143	86 (60.14 %)	1			
> 70	34	23 (67.65 %)	0.94 [0.37,2.40]			
ISUP- Prostatectomie, ISUP Biopsique si RTE initiale				0.179		0.2380
1-2-3	129	75 (58.14 %)	1		1	
4-5	41	30 (73.17%)	1.53 [0.82,2.87]		1.62 [0.727 ; 3.61]	
Temps de doublement du PSA, mois				0.001		0.0253
≤ 3	45	32 (71.11%)	1		1	
> 3	94	52 (55.32%)	0.37 [0.19,0.69]		0.413 [0.190 ; 0.896]	
TSA concomitant au TCM				0.086		0.0757
Pas de TSA	35	20 (57.14%)	1		1	
TSA non concomitant	68	62 (91.18%)	0.51 [0.19,1.36]		0.297 [0.075 ; 1.17]	
Oui	74	27 (36.49%)	0.54 [0.30,0.97]		0.525 [0.250 ; 1.10]	
Nombre de lésions OM				0.499		0.0046
1-2-3	139	79 (56.83 %)	1		1	
4-5	37	30 (81.08 %)	1.34 [0.57,3.15]		4.85 [1.63 ; 14.40]	
RTE "régionale" associée au TCM				0.097		0.0045
Oui	72	23 (31.94 %)	1		1	
TCM uniquement sur lésions + TEP	26	17 (65.38 %)	1.97 [1.05,3.69]		3.41 [1.56 ; 7.47]	
Pas de RTE	79	69 (87.34%)	1.48 [0.73,2.98]		4.23 [1.36 ; 13.2]	
Délai diagnostic initial / 1ère rechute OM, mois				0.407		
≤ 12	24	8 (33.33 %)	1			
> 12	153	101 (66.01 %)	1.48 [0.58,3.72]			
Rechute ganglionnaire exclusive				0.019		
Oui	96	41 (42.71 %)	1			
Non	81	68 (83.95 %)	1.93 [1.10,3.38]			
Rechute locale associée (prostate ou loge prostatique)				0.181		
Oui	139	76 (54.68 %)	1			
Non	38	33 (86.84 %)	1.61 [0.80,3.24]			
Métastase osseuse				0.019		
Absente	131	68 (51.91 %)	1			
1	28	23 (82.14 %)	2.49 [1.29,4.79]			
> 1	18	18 (100.00 %)	1.46 [0.35,6.13]			
PSA ré-évaluation				<0.001		
Réponse	97	38 (39.18%)	1			
Stable ou progression	18	12 (66.67%)	3.30 [1.69,6.44]			

Abréviations : Nb pts, nombre de patients ; Nb evt, nombre d'évènements ; HR, Hazard ratio ; ISUP, *International Society of Urological Pathology* ; RTE, RadioThérapie Externe ; PSA, *Prostatic Specific Antigen* ; TSA, Traitement par Suppression Androgénique ; TCM, Traitement Ciblé de la Métastase ; OM, oligométastatiques.

Survie Globale (SG)

La SG était définie par le délai entre la date de la première rechute OM en phase hormono-sensible et la date de décès toute cause confondue.

Si l'évènement n'avait pas lieu, alors il y avait censure à la date des dernières nouvelles.

La SG était de 100% à un an, 96% [IC 95% = 91-98] à 3 ans, 87% [IC 95% = 77-93] à 5 ans, et 72% [IC 95% = 52-84] à 10 ans.

La SG médiane n'était pas atteinte.

La courbe de Survie Globale est modélisée dans la *Figure 10C* (page 57).

Les analyses uni- et multivariées n'ont pas été menées pour ce critère du fait du manque d'évènements.

Survie Spécifique de la Maladie (SSpM)

La SSpM était définie par le délai entre la date de la première rechute OM en phase hormono-sensible et la date de décès lié au CaP.

Si l'évènement n'avait pas lieu, alors il y avait censure à la date des dernières nouvelles, en considérant les décès non liés au CaP comme des évènements compétitifs.

La SSpM était de 100% à un an, 99% [IC 95% = 96-100] à 3 ans, 97% [IC 95% = 91-99] à 5 ans, et 94% [IC 95% = 82-98] à 10 ans.

La SSpM médiane n'était pas atteinte.

La courbe de Survie Spécifique de la Maladie est modélisée dans la *Figure 10D* (page 57).

Les analyses uni- et multivariées n'ont pas été menées pour ce critère du fait du manque d'évènements.

Incidence de la Résistance à la Castration

La résistance à la castration a été définie ici par l'instauration d'un traitement systémique, soit par TSA de 2^{ème} génération, soit par chimiothérapie, traduisant un PSA non contrôlé, vérifié sur au moins deux dosages, et éventuellement après manipulation hormonale.

L'incidence de la résistance à la castration était définie par le temps entre la première rechute OM en phase hormono-sensible et l'apparition d'une résistance à la castration.

Si l'évènement n'avait pas lieu, alors il y avait censure à la date des dernières nouvelles.

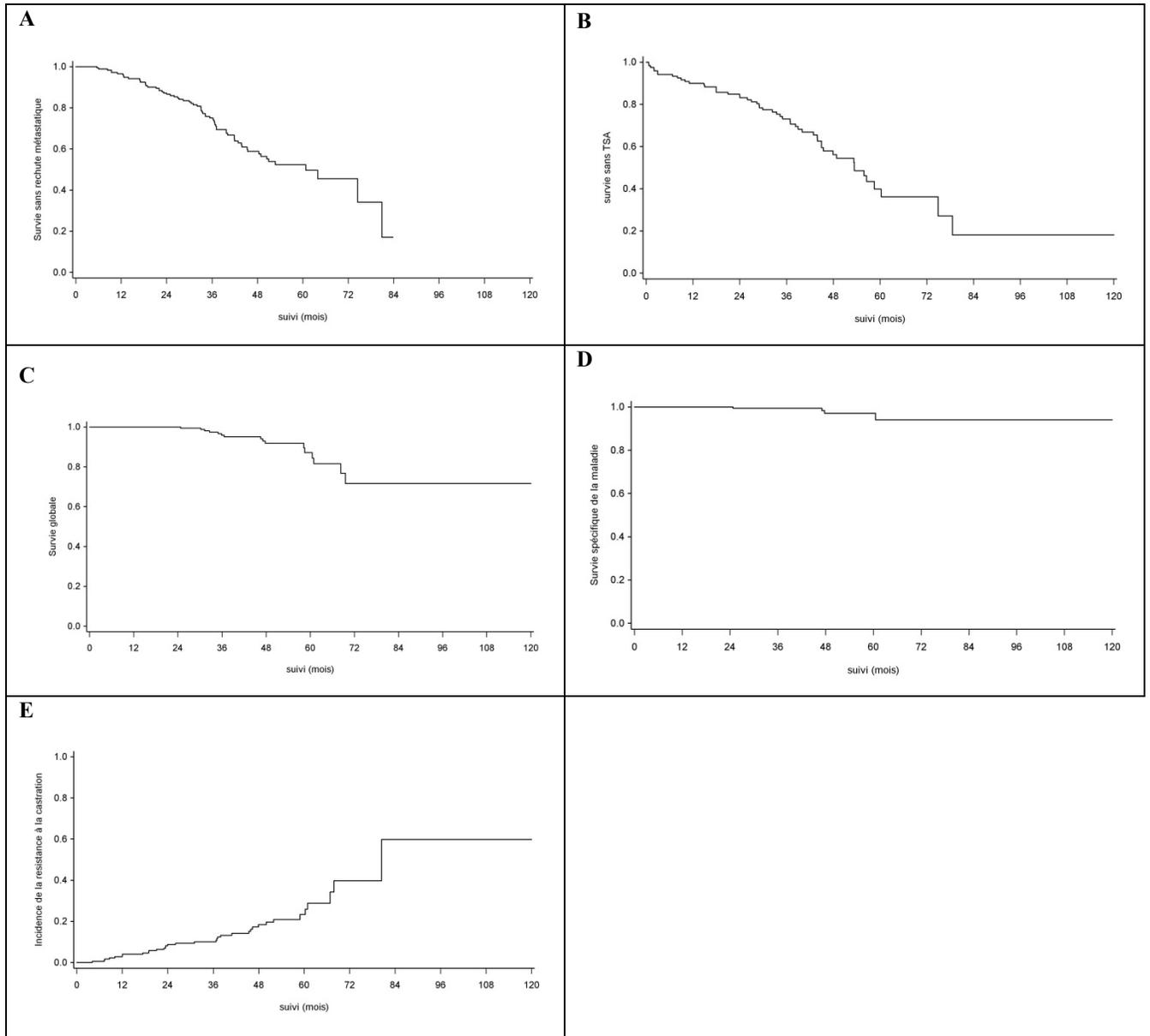
L'incidence cumulée de la résistance à la castration était de 4% [IC 95% = 2-8] à un an, 10% [IC 95% = 6-16] à 3 ans, 23% [IC 95% = 16-33] à 5 ans, et 60% [IC 95% = 30-90] à 10 ans.

L'incidence médiane de la résistance à la castration était de 80 mois (6,7 ans) [IC 95% = 67-infini].

La courbe de l'Incidence cumulée de la Résistance à la Castration est modélisée dans la *Figure 10E* (page 57).

Les analyses uni- et multivariées n'ont pas été menées pour ce critère du fait du manque d'évènements.

Figure 10 – Courbes de Survie : A) Survie Sans Rechute Métastatique ; B) Survie Sans Traitement par Suppression Androgénique ; C) Survie Globale ; D) Survie Spécifique de la Maladie ; E) Incidence cumulée de la Résistance à la Castration.



Discussion

Ce travail présente l'originalité d'évaluer la prise en charge thérapeutique de 177 patients ayant présenté une première rechute oligométastatique (OM), en phase hormono-sensible, d'un CaP après un traitement initial local à visée curative, et ce de manière multicentrique (une dizaine de centres impliqués) et multidisciplinaire (radiothérapeutes, urologues et oncologues médicaux). Ce travail s'intéresse à la première rechute OM, pour laquelle 402 lésions au total ont été identifiées en TEP-choline. Bien que le TSA soit le traitement standard pour la prise en charge du CaP métastatique, ce travail montre que, en pratique clinique, 67,8% des patients ont reçu un traitement alternatif. Ces traitements peuvent être ciblés, loco-régionaux, avec ou sans TSA concomitant. Ils ont permis à 55% des patients d'éviter un TSA au long-cours, avec un bénéfice en terme de contrôle de la maladie, d'absence d'effet indésirable lié au TSA, et la possibilité d'introduire un TSA au long cours en cas de rechute ultérieure.

Outre le nombre important de patients par rapport aux autres séries publiées, un des points forts de ce travail est son suivi médian : 49 mois (4,1 ans) [IC95% = 44,3 – 53,4] après la première rechute OM. Les plus longs suivis médians décrits dans les séries de cas publiés sont de l'ordre de 25 mois (22) à 35 mois (23), ce qui peut être limité pour estimer le bénéfice potentiel du TCM (*Tableau 7* pages 60-61).

Mais le point important de ce travail est la mise en évidence pour la première fois dans la littérature, après ajustement en analyse multivariée, de l'impact positif d'une RTE ganglionnaire prophylactique associée au TCM et d'un TSA concomitant au TCM sur les Survies Sans Rechute Biochimique et Sans Rechute Métastatique. En effet, il est important de noter que les séries sans TSA concomitant ou adjuvant au TCM sont rares, avec une durée de ce TSA souvent non reportée. Les résultats oncologiques qui en découlent pourraient donc être plus représentatifs de la population de patients sous TSA concomitant ou adjuvant, introduisant ainsi un biais d'interprétation et une limitation pour son extrapolation. D'autre part, la pratique d'une RTE ganglionnaire prophylactique est très variable selon les séries, limitant donc leur interprétation.

Enfin, ce travail s'est astreint à reporter des résultats oncologiques complets et pertinents : survies sans rechute biochimique, sans rechute métastatique, sans TSA, survie globale, survie spécifique de la maladie, incidence de la résistance à la castration.

Le *Tableau 7* (pages 60-61) « Résultats des principales séries publiées » met en corrélation les résultats des différents essais publiés avec les résultats de ce travail. Pour permettre la comparaison la plus juste, n'ont été retenus que les essais dont les patients (ou au moins la majorité) présentaient une rechute OM d'un CaP après traitement initial local à visée curative, en phase hormono-sensible (ou au moins la majorité des patients), et dont le diagnostic des oligométastases a été fait en TEP-choline.

Tableau 7 – Résultats des Principales Séries Publiées.

Auteurs, Année	Design	Effectif patients	Nb d'oligométastases	Définition de la Rechute Oligométastatique (TEP-choline)	Traitement	Suivi médian	SSRB (médiane et/ou %)	SSRM (médiane et/ou %)	SS-TSA (médiane et/ou %)	SG	SSpM	Délai médian avant Résistance à la Castration
OMPPC, 2019	rétrospectif, multicentrique	177	402	</= 5 M+ ggli, os, viscérale	RTE / Autre traitement local / TSA conco ou seule	49 mois	42 mois, 93% à 1 an, 59% à 3 ans, 34% à 5 ans	61 mois, 97% à 1 an, 75% à 3 ans, 52% à 5 ans	53 mois, 90% à 1 an, 73% à 3 ans, 40% à 5 ans	100% à 1 an, 96% à 3 ans, 87% à 5 ans	100% à 1 an, 99% à 3 ans, 97% à 5 ans	80 mois
Berkovic (24), 2013	rétrospectif	24	29	</= 3 M+ ggli ou os	RCS	24 mois	ND	42% à 2 ans	38 mois	ND	ND	ND
Schick (25), 2013	rétrospectif	50	ND	</= 5 M+ ggli, os, viscérale	RCS + TSA néo-adj ou conco	31 mois	54,5% à 3 ans	58,6% à 3 ans	ND	92% à 3 ans	ND	ND
Decaestecker (22), 2014	rétrospectif	50	70	</= 3 M+ ggli ou os métachrones	RCS +/- TSA conco	25 mois	ND	19 mois	25 mois	ND	96% à 2 ans, 90% à 5 ans	ND
Suardi (26), 2015	rétrospectif	59	59	ggli pelvien ou rétropéritonéal	Curage +/- RTE et/ou TSA adjuvant(s)	76,6 mois	59% à 3 ans, 29% à 5 ans	64% à 3 ans, 52% à 5 ans	56% à 1 an, 37% à 5 ans	ND	95% à 3 ans, 89% à 5 ans	ND
Ponti (27), 2015	rétrospectif	16	18	M+ ggli isolée	RCS +/- TSA conco	29,4 mois	7,9 mois, 44% à 2 ans	ND	23,7 mois	94%	ND	ND
Claeys (28), 2015	rétrospectif	13	ND	< 4 M+ ggli pelvien(s)	Curage	22 mois	4,1 mois	7 mois	79,5% à 2 ans	ND	ND	ND
Ost (29), 2016	rétrospectif, multicentrique	119	163	</= 3 M+ ggli, os ou viscérale	RCS +/- TSA conco	ND	ND	21 mois, 31% à 3 ans	28 mois	95% à 3 ans	ND	ND
Zattoni (30), 2016	rétrospectif	117	ND	M+ ggli	Curage	20,2 mois	31% à 5 ans	51% à 5 ans	ND	ND	97% à 5 ans	ND
Ost (31), 2016	rétrospectif	72	89	</= 3 M+ ggli	RCS	36 mois	ND	21 mois, 34% à 3 ans, et 13% à 5 ans	44 mois	96% à 3 et 5 ans	96% à 3 et 5 ans	ND
Bouman-Wammes (32), 2017	rétrospectif	43	43	< 5 M+	RCS	ND	ND	ND	15,6 mois	ND	ND	66,6 mois
Habl (33), 2017	rétrospectif	15	20	M+ os	RCS +/- TSA conco	22,5 mois	6,9 mois	7,4 mois	9,3 mois	ND	ND	ND

Ingrosso (34), 2017	rétrospectif	40	47	M+ ggli	RCS +/- TSA conco	30,2 mois	24 mois, 44% à 2 ans	ND	13,6 mois	ND	ND	ND
Cysouw (35), 2018	rétrospectif	40	50	</= 4 M+ ggli ou os	RCS	32,6 mois	ND	11,5 mois	ND	ND	ND	ND
Tran (36), 2018	rétrospectif	53	108	</= 5 M+ ggli	RTE pelvienne+SIB + TSA conco 6 mois	44 mois	43% à 5 ans	58% à 5 ans	ND	ND	ND	ND
Franzese (37), 2018	rétrospectif	64	90	</= 5 M+ limitée(s) à 1 ou 2 organe(s)	RCS +/- TSA conco	15,2 mois	ND	6,6 mois	ND	ND	ND	ND
Ost (18), 2018	prospectif, randomisé, phase II	62	ND	</= 3 M+ extracrânienne(s)	RCS VS Surveillance	36 mois	10 mois (RCS) VS 6 mois (Surveillance)	ND	21 mois (RCS) VS 13 mois (Surveillance)	ND	ND	ND

Abréviations : SSRB, Survie Sans Rechute Biochimique ; SSRM, Survie Sans Rechute Métastatique ; SS-TSA, Survie Sans Traitement par Suppression Androgénique ; SG, Survie Globale ; SSpM, Survis Spécifique de la Maladie ; M+, Métastase ; Ggli, ganglionnaire ; RCS, Radiothérapie en Condition Stéréotaxique ; TSA, Traitement par Suppression Androgénique ; conco, concomitant ; TEP-choline, Tomographie par Émission de Positons couplée au scanner et marquée à la choline ; SIB, *Simultaneous Integrated Boost*.

Survie Sans Rechute Biochimique (SSRB) (critère d'évaluation principal)

La SSRB médiane observée dans ce travail était de 42 mois (3,5 ans) [IC 95% = 37-51]. La SSRB était de 93% [IC 95% = 87-96] à un an, 59% [IC 95% = 51-67] à 3 ans, et 34% [IC 95% = 24-44] à 5 ans.

Plusieurs facteurs sont associés de manière significative et indépendante à la SSRB en analyse univariée : l'absence de TSA intermittent pour rechute biochimique avant l'avènement de la TEP-choline en pratique clinique; une rechute ganglionnaire exclusive (c'est-à-dire non associée à une rechute de la prostate ou de la loge prostatique, à des métastases osseuses ou viscérale) (qu'elle soit unique ou multiple, et qu'elle que soit leur localisation); des métastases osseuses limitées à une seule lésion, ou mieux : l'absence de métastase osseuse; une RTE « régionale » associée au TCM; un TSA concomitant au TCM; un PSA post-thérapeutique en réponse; un nombre de rechute OM limité à un seul épisode.

Après ajustement en analyse multivariée, la SSRB est significativement liée à une classification ISUP de groupe pronostique 1, 2 ou 3, à une rechute ganglionnaire exclusive, à la pratique d'une RTE « régionale » associée au TCM, et à la présence d'un TSA concomitant au TCM.

Bien que les populations ne soient pas strictement comparables entre elles, les SSRB médianes rapportées dans la littérature sont inférieures à ce travail : elles varient de 4,1 (28) à 24 mois (34) (*Tableau 7* pages 60-61).

Ponti et al. (27) (16 patients, 18 lésions ganglionnaires traitées par RCS +/- TSA concomitant) ont rapporté une SSRB médiane de 7,9 mois.

Claeys et al. (28) (13 patients, lésions ganglionnaires pelviennes traitées par curage), ont rapporté une SSRB médiane de 4,1 mois.

Habl et al. (33) (15 patients, 20 lésions osseuses traitées par RCS +/- TSA concomitant) ont rapporté une SSRB médiane de 6,9 mois.

Ingrosso et al. (34) (40 patients, 47 lésions ganglionnaires traitées par RCS +/- TSA concomitant) ont rapporté une SSRB médiane de 24 mois.

Ost et al. (18) (seul essai prospectif, 62 patients, rechute limitée à 3 sites métastatiques extra-crâniens maximum) ont rapporté une SSRB médiane de 10 mois dans le groupe 'TCM' versus 6 mois dans le groupe 'surveillance'.

TSA concomitant au TCM

Le travail effectué permet d'observer une SSRB à 5 ans de 18% chez les patients n'ayant pas eu de TSA concomitant au TCM, versus 44% chez ceux qui ont pu en bénéficier (HR=0,302, $p < 0,0001$).

Les travaux de Suardi et al. (26) montrent que les patients n'ayant pas eu de TSA adjuvant au TCM (curage ganglionnaire) étaient plus nombreux à présenter une rechute biochimique : leur SSRB à 5 ans était de 19% pour les patients n'ayant pas bénéficié de TSA adjuvant, versus 34% pour ceux en ayant bénéficié.

Nombre d'oligométastases

L'équipe de Schick et al. (25) montre une amélioration significative de la SSRB en fonction du nombre d'oligométastases : la SSRB à 3 ans était de 66,5% contre 36,4% chez les patients avec 1 versus > 1 oligométastases ($p = 0,031$).

Survie Sans Rechute Métastatique (SSRM)

La SSRM médiane observée dans ce travail était de 61 mois (5 ans) [IC 95% = 45-81]. Elle était de 97% [IC 95% = 93-98] à un an, 75% [IC 95% = 68-81] à 3 ans et 52% [IC 95% = 43-61] à 5 ans.

Après ajustement en analyse multivariée, la SSRM est significativement liée à un temps de doublement du PSA > 3 mois, à la pratique d'une RTE « régionale » associée au TCM, et à la présence d'un TSA concomitant au TCM.

Par sa définition retenue dans ce travail, cette SSRM est comparable aux Survies Sans Progression (SSP) décrites dans les différentes séries de cas : il s'agit du délai de survenue d'une rechute métastatique, quel que soit le nombre de localisation(s). Ainsi, bien que les populations ne soient pas strictement comparables entre elles, les SSP médianes rapportées dans la littérature sont inférieures à ce travail : elles varient de 6,6 mois (37) à 27 mois (23). Seule une série monocentrique décrit une SSP de 60 mois (26), comparable à ce travail. Les SSP à 3 ans rapportées dans les séries publiées varient de 58% (25) à 75% (38), voire de 42% à 2 ans (24) (*Tableau 7* pages 60-61).

La série multicentrique rétrospective de Ost et al. (29) étudiait la SSP locale (SSPL) et à distance (SSPD = critère d'évaluation principal). La SSPD médiane était de 21 mois (IC95% = 15–27) avec 70% des patients présentant au moins trois métastases au moment de la progression. La SSPD à 3 et 5 ans était respectivement de 31% et 15%. Aucune des variables étudiées n'était significative en analyse univariée. La SSPL à 3 ans et à 5 ans était de 93% et 92%, respectivement.

Encore une fois, le nombre limité de lésions finalement traitées, la disparité des traitements réalisés (RTE, avec technique et doses variables ; curage ganglionnaire ; RTE ganglionnaire prophylactique associée à la RTE ciblée ou adjuvante au curage ganglionnaire ; TSA concomitant), les différentes modalités de réévaluation de la progression clinique décrites au sein de ces séries de cas, rendent difficile la comparaison.

Dans ce travail, 76,5% des rechutes métastatiques correspondaient à des rechutes OM, et 23,5% à des rechutes multimétastatiques.

Quand il était étudié, le schéma de récurrence dans les différentes séries publiées semblait être OM chez près de 50% des patients, permettant souvent un nouveau TCM par RCS.

TSA concomitant au TCM

Le travail effectué permet d'observer une SSRM médiane à 51 mois chez les patients n'ayant pas eu de TSA concomitant au TCM, versus 75 mois chez ceux qui ont pu en bénéficier (HR=0,417, p=0,0005).

La série multicentrique de Ost et al. (29), pour laquelle la SSPD était le critère d'évaluation principal, a montré une tendance à une meilleure SSPD lorsque la RCS était associée à un TSA concomitant : la SSPD médiane de la RCS seule comparée à la RCS associée à un TSA concomitant était de 18 mois (IC95% = 17,1 - 18,8) versus 25 mois (IC95% = 18,3 - 31,6) respectivement. Cependant, l'étude de ce critère a été menée en analyse univariée uniquement, et le seuil de significativité n'était pas atteint (p = 0,09).

Temps de doublement du PSA (TD-PSA)

Le travail effectué permet d'observer une SSRM médiane de 51 mois et à 5 ans de 47% pour les patients avec un TD-PSA \leq 3 mois, alors qu'elle est de 64 mois et 56% respectivement pour les patients présentant un TD-PSA $>$ 3 mois (HR=0,549, p=0,0496).

L'équipe de Tran et al. (36) montre une SSRM à 5 ans de 37% pour les patients avec un TD-PSA \leq 3 mois, versus 64% pour les patients présentant un TD-PSA $>$ 3 mois.

L'équipe de Decaestecker et al. (22) est la seule autre série à avoir mis en évidence un facteur pronostique pour la SSP : ils ont identifié le TD-PSA comme la seule variable influant sur la SSP. La SSP médiane était de 12 mois pour les patients avec un TD-PSA \leq 3 mois, alors qu'elle était de 21 mois pour les patients avec un TD-PSA $>$ 3 mois (= 0,016).

Nombre d'oligométastases

Dans la série de Salama et al. (39), les patients avec 3 métastases ou moins présentaient des meilleures survie sans progression et survie globale que ceux avec 4 ou 5 métastases ; ces derniers ont tous eu une progression dans les 9 mois suivant le traitement. Soixante-quinze pourcents de ces patients à 4 ou 5 métastases ont développé une maladie multi-métastatique, contre 46% de ceux présentant 1 à 3 métastases au moment du traitement.

Métastases ganglionnaires exclusives versus non exclusives

Deux études ont montré une tendance à des résultats oncologiques moins bons chez les patients présentant des métastases osseuses par rapport aux patients atteints de métastases ganglionnaires (22,25).

Dose Biologiquement Efficace (BED)

Aucune définition des doses nécessaires pour la radiothérapie ablative (c'est-à-dire visant à détruire l'ensemble des tissus vivants d'un volume défini) n'est universellement acceptée, mais les schémas thérapeutiques aboutissant à une BED > 100 Gy sont considérés comme ablatifs, permettant ainsi un bon contrôle local (40).

La série multicentrique de Ost et al. (29) a montré, en analyse univariée, qu'une dose totale de radiothérapie plus faible prédisait un taux de récurrence dans la zone traitée par TCM plus élevé avec une SSP locale à 3 ans de 79% chez les patients traités avec une BED ≤ 100 Gy contre 99% chez les patients traités avec une BED > 100 Gy (p = 0,01). Ce n'était cependant pas le critère principal étudié.

Il faut donc noter que l'importance attribuée à la BED repose sur le fait qu'elle améliore le contrôle local. Mais son impact sur des résultats oncologiques plus pertinents (telles que les SS-TSA, SSRB, SSRM) n'est en aucun cas démontré.

Survie Sans TSA (SS-TSA)

La SS-TSA médiane observée dans ce travail était de 53 mois (4,4 ans) [IC 95% = 45-60].

Elle était de 90% [IC 95% = 83-94] à un an, 73% [IC 95% = 64-80] à 3 ans, 40% [IC 95% = 27-53] à 5 ans, et 18% [IC 95% = 4-40] à 10 ans.

Après ajustement en analyse multivariée, la SS-TSA est significativement liée à un temps de doublement du PSA > 3 mois, à un nombre de lésion(s) OM limité à 3 sites maximum, et à une RTE « régionale » associée au TCM.

Bien que les populations ne soient pas strictement comparables entre elles, les SS-TSA médianes rapportées dans la littérature sont légèrement inférieures à ce travail : elles varient de 9 mois (33) à 44 mois (31) (*Tableau 7* pages 60-61).

Temps de doublement du PSA (TD-PSA)

Le travail effectué permet d'observer une SS-TSA médiane significativement inférieure (15 mois) pour les patients avec un TD-PSA \leq 3 mois, alors qu'elle est de 44 mois pour les patients présentant un TD-PSA $>$ 3 mois (HR=0,404, p=0,0007).

L'équipe de Decaestecker et al. (22) est la seule autre série à avoir mis en évidence un facteur pronostique pour la SS-TSA : ils ont identifié le TD-PSA comme la seule variable influant sur la SS-TSA. La SS-TSA médian pour les patients avec un TD-PSA \leq 3 mois était de 18 mois comparé à 39 mois pour les patients avec un TD-PSA plus long (p=0,014).

Survie Globale (SG)

Dans ce travail, la SG était de 100% à un an, 96% [IC 95% = 91-98] à 3 ans, 87% [IC 95% = 77-93] à 5 ans, et 72% [IC 95% = 52-84] à 10 ans.

La SG médiane n'était pas atteinte.

Bien que les populations ne soient pas identiques, les SG des essais rétrospectifs publiés, lorsqu'elles sont étudiées, sont comparables à ce travail : SG à 3 ans de 95% pour la série multicentrique de Ost et al.(29), 92% pour la série de Schick (25) (*Tableau 7* pages 60-61).

Délai diagnostic initial – rechute oligométastatique :

Inoue et al (41) ont mis en évidence que l'intervalle de temps entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la rechute OM était un facteur pronostique important, avec une SG à 3 et 5 ans de 19% et 10% respectivement pour les patients dont l'intervalle de récurrence était $<$ 1 an, contre 53% et 43% respectivement si cet intervalle était \geq 1 an (p=0,006).

Nombre d'oligométastases

Une étude de Wersall et al a montré que les patients avec 1 à 3 métastases avaient une SG médiane de 37 mois, contre 19 mois chez les patients présentant > 3 métastases.

Survie Spécifique de la Maladie (SSpM)

Dans ce travail, la SSpM était de 100% à un an, 99% [IC 95% = 96-100] à 3 ans, 97% [IC 95% = 91-99] à 5 ans, et 94% [IC 95% = 82-98] à 10 ans.

La SSpM médiane n'était pas atteinte.

Bien que les populations ne soient pas identiques, les SSpM des essais rétrospectifs publiés, lorsqu'elles sont étudiées, sont soit comparables à ce travail, soit un peu inférieures : SSpM à 5 ans de 97% pour la série de Zattoni (30), 96% pour celle de Ost (31), 90% pour la série de Decaestecker (22), 89% pour celle de Suardi (TCM par curage ganglionnaire) (26) (*Tableau 7* pages 60-61).

Incidence de la Résistance à la Castration

Dans ce travail, l'incidence médiane de la résistance à la castration était de 80 mois (6,7 ans).

La seule autre série rapportant cette information est celle de Bouman-Wammes et al. (32), avec une incidence médiane de 66,6 mois.

Toxicités du TCM

Dans cette série, aucune toxicité aiguë n'était répertoriée dans 55,3% des cas (n=63) ; des toxicités aiguës gastro-intestinales et génito-urinaires de grade 1 ou 2 étaient décrites dans 33,3% (n=38) et 11,4% des cas (n=13), respectivement. Seul un cas (0,9%) de toxicité grade 3 était rapporté (toxicité génito-urinaire). Aucune toxicité aiguë de grade 4 n'était décrite.

Concernant les toxicités tardives, elles étaient absentes dans 79,8% des cas (n=91) ; des toxicités tardives génito-urinaires de grade 1 ou 2 étaient décrites dans 13,2% des cas (n=15). Seuls trois cas (2,6%) de toxicité grade 3 étaient rapportés (toxicité génito-urinaire). Aucune toxicité tardive de grade 4 n'était décrite.

Dans les séries publiées, pour les patients ayant bénéficié d'un TCM par RTE, les toxicités gastro-intestinales et génito-urinaires de grade 1 ou 2 variaient de 5% (42) à 13,3% (38), et de 2% (22) à 16% (42) respectivement. Un seul cas de toxicité génito-urinaire de grade 3 a été décrit (42). Il n'était pas précisé s'il s'agissait de toxicités aiguës ou tardives.

Limites et Points forts du travail

Une des limites de ce travail est son caractère rétrospectif.

Ceci pose le problème, entre autres, de l'hétérogénéité de la population étudiée et des pratiques de prise en charge thérapeutique qui peuvent varier selon les centres et qui évoluent au fil du temps. Cette hétérogénéité de population porte sur la diversité des modalités thérapeutiques initiales, des présentations cliniques de la rechute OM (nombre et localisation des sites métastatiques), des modalités thérapeutiques disponibles pour le traitement de cette rechute, et des différentes stratégies possibles au sein d'une même modalité de traitement (étendue du curage ganglionnaire pour la chirurgie ; technique, volume(s), dose totale et fractionnement pour la RTE). Cela limite donc les comparaisons avec d'autres séries de cas portant sur la même entité nosologique et restreint l'extrapolation des résultats mis en avant dans ce travail. Cette évaluation des pratiques met ainsi en évidence la difficulté à sélectionner une population homogène au sein de cette entité nosologique de rechute OM. Des analyses en sous-groupes permettront de fournir des informations plus précises.

Ainsi, sur les 177 patients inclus répondant à une rechute OM limitée à 5 lésions maximum, en phase hormono-sensible, d'un CaP après traitement initial local à visée curative, 402 lésions OM ont été diagnostiquées en TEP-choline.

Chez 68 patients, un TSA au long cours comme seul traitement ou un TSA seul (mais non au long cours car TCM pour une rechute OM ultérieure) a été instauré. Cela couvrait 201 lésions OM, ce qui montre que les patients présentant un nombre plus élevé d'oligométastases (de l'ordre de 4 ou 5 sites de rechute) étaient plus à même de recevoir le traitement systémique de première intention. De plus, une évolution des pratiques au fil du temps a été observée au cours de la période d'inclusion de ce travail : un TSA au long cours était plus souvent proposé dans les deux premières années d'inclusion (2013-2014), tandis qu'un TCM, pour des lésions OM limitées, était davantage pratiqué dans les années suivantes (2015-2016). Cela peut s'expliquer par une meilleure maîtrise des techniques d'imagerie fonctionnelle permettant d'affiner le diagnostic d'oligométastases, ainsi que par un plus grand recul sur l'efficacité locale et le faible profil de toxicités des techniques de TCM par RTE.

Les 109 autres patients de ce travail ont bénéficié d'un traitement alternatif qui pouvait être ciblé ou loco-régional (+/- TSA concomitant) : 72 patients ont bénéficié d'une RTE « régionale » prophylactique ; un TCM a été pratiqué pour 123 lésions OM (107 par RTE chez 73 patients, 14 par chirurgie chez 8 patients, 1 par cryothérapie, 1 par curiethérapie).

De plus, il s'agit d'une série de cas descriptive, et non d'une étude comparative.

Cependant, on peut tirer profit de ces limites. En effet, ce travail est le reflet de nos pratiques, avec notamment des patients n'ayant pas bénéficié des mêmes modalités thérapeutiques initialement (principalement prostatectomie versus RTE). D'autre part, il s'est intéressé à toutes les modalités de prise en charge thérapeutique proposées aux patients dans cette situation de rechute OM de CaP en phase hormono-sensible. Ces résultats illustrent donc bien la diversité des modalités de prise en charge pour une même entité nosologique.

Ce travail a pris comme définition de rechute OM un nombre de lésions limité à 5 sites métastatiques au maximum. D'autre part, les rechutes locales au niveau de la prostate, des vésicules séminales ou de la loge prostatique n'étaient prises en compte uniquement

si elles étaient associées à au moins un autre site métastatique de rechute, avec toujours un nombre maximal de 5 lésions, y compris la rechute locale.

Cette définition de rechute OM portant sur le nombre de lésions paraissait adéquate à ce qui est décrit dans la littérature concernant ce cadre nosologique de maladie OM.

Cependant, les séries de cas rapportées dans la littérature décrivent, pour la plupart, des patients présentant 3 lésions métastatiques maximum (*Tableau 7* pages 60-61). De plus, le site de rechute est variable selon les séries : adénopathie, mais de localisation parfois non précisée (pelvienne versus extra-pelvienne notamment), osseuse, et rarement viscérale.

Ces hétérogénéités inter-séries limitent donc les comparaisons en ce qui concerne les résultats oncologiques sur l'efficacité du TCM pratiqué.

Une autre limite qui peut être évoquée est le faible taux de documentation histologique des oligométastases : une confirmation histologique de l'origine prostatique de l'oligométastase est retrouvée chez seulement 4% des patients de ce travail. Cependant, ce critère n'est pas précisé dans les différentes séries rétrospectives publiées. Cela peut s'expliquer du fait du rapport bénéfice / risque limité du prélèvement biopsique (comorbidités liées au geste, site anatomique parfois difficile d'accès), et de l'intérêt restreint de biopsier des lésions de petite taille qui sont accessibles à une RCS dont la toxicité est très réduite.

Plusieurs séries ont montré que le TCM offrait un taux de contrôle local à 2 ans élevé : de 88% (42) à 100% (22,24), avec une toxicité tout à fait acceptable (toxicités génito-urinaire et gastro-intestinale de grade 3 rapportées en faible nombre dans une seule série (42)). Mais seulement peu d'entre elles rapportent des résultats oncologiques plus pertinents telles que les survies sans rechute biochimique, métastatique ou l'instauration d'un TSA au long cours comme seul traitement.

Cette observation valorise d'autant plus le travail effectué ici.

Un point fort important de ce travail est la mise en évidence pour la première fois dans la littérature, après ajustement en analyse multivariée, de l'impact positif d'une RTE

ganglionnaire prophylactique associée au TCM et d'un TSA concomitant au TCM sur la SSRB et la SSRM. Un TSA concomitant au TCM est à la limite de la significativité pour la SS-TSA.

De même, après ajustement en analyse multivariée, le temps de doublement du PSA > 3 mois est également associé à de meilleures SSRM et SS-TSA, comme l'avait aussi mis en évidence la série de Decaestecker et al. (22).

Ceci valorise d'autant plus ce travail du fait que rares sont les séries à avoir identifié des facteurs impactant significativement les survies, et également du fait que la population étudiée était hétérogène.

Enfin, le grand effectif de la population étudiée, son caractère multicentrique et multidisciplinaire, et son suivi médian prolongé proche de 50 mois, confèrent également plus de puissance à ce travail et plus de poids aux résultats observés.

La maladie oligométastatique

La maladie OM est un concept débattu. Hellman et Weichselbaum ont proposé le terme « d'oligométastases » en 1995 pour définir une maladie avec un profil évolutif lent et un nombre limité de sites métastatiques (9). Cette entité est généralement définie par le nombre de sites métastatiques (≤ 3 , 4 ou 5 sites). L'étude RADAR (8), qui s'est intéressée à la mortalité spécifique du CaP (MSCP), a mis en évidence un net gradient pronostique en fonction du nombre de sites métastatiques osseux. En effet, comparativement aux patients atteints d'une seule lésion métastatique osseuse, le risque de MSCP était diminué chez les patients sans métastase osseuse ($p < 0,001$), mais augmenté chez les patients présentant 2 à 3 sites métastatiques osseux ($p = 0,019$) et supérieur à 3 sites métastatiques osseux ($p < 0,001$). De plus, le risque de MSCP était augmenté pour les patients présentant plus de 3 sites métastatiques osseux par rapport à ceux en présentant 2 ou 3 ($p = 0,004$).

D'autre part, en plus du nombre de lésions, la localisation anatomique des métastases est un facteur qui contribue également au pronostic (43). L'étude rétrospective de patients

atteints de métastases uniques a montré que ceux présentant des métastases osseuses ou ganglionnaires avaient une meilleure survie que ceux présentant des métastases pulmonaires ou hépatiques, et qu'ils avaient tendance à avoir une meilleure survie sans progression (40).

Weichselbaum définit la maladie OM comme une entité clinique à part entière, qui concerne des patients ne présentant pas de facteur de mauvais pronostic (âge jeune, marges de métastasectomie positives, délai entre tumeur primitive et rechute OM court, tumeur primitive non contrôlée, nombre « élevé » de sites OM, grande taille des oligométastases, oligométastases multisites) (15). Il faut remarquer qu'après une rechute biochimique, les facteurs pronostiques de base tels que la classification ISUP (anciennement score de Gleason), le stade tumoral T et le taux de PSA initial semblent avoir une utilité pronostique réduite (8). En effet, dans le travail mené ici, aucun de ces facteurs pronostiques initiaux ne ressortent significatifs, même en analyse univariée, et ce pour aucune des survies étudiées.

De plus, la recherche actuelle dans le domaine de la maladie OM a permis de mettre en évidence des bases génétiques pour le tropisme des métastases avec des différences « temporelles » dans l'apparition de ces métastases. En effet, différentes oligométastases se développent à des rythmes différents. Un facteur prédictif de survie robuste est le rythme de progression : la médiane de survie pour les métastases à progression lente (0,6 métastase par an) versus les métastases à progression rapide (3,6 métastases par an) est de 63,5 versus 18 mois respectivement (44). Les travaux de Lussier et al. et Uppal et al. ont montré que les profils d'expression de micro-ARN sont corrélés au phénotype métastatique et à la survie (45) : la surexpression de 3 micro-ARN identifiés inhibe de manière synergique l'expression de gènes cibles impliqués dans l'adhésion et l'invasion des cellules cancéreuses métastatiques, responsable d'une suppression des métastases et confère ainsi un phénotype OM propre (46). Ces observations appuient sur l'importance de détecter précocement l'état OM et de contrôler localement la tumeur primitive. Car si la métastase est hiérarchisée dans le temps et en nombre, le traitement de la métastase « précoce » pourrait être curatif. Et étant donné que le clone tumoral métastatique provient de la tumeur primitive, le contrôle de la tumeur primitive revêt une importance particulière dans la guérison de l'oligométastase (et probablement aussi de la maladie

polymétastatique par ailleurs). D'autre part, plusieurs travaux appuient sur le fait que les véritables oligométastases sont présentes en raison d'une compétence métastatique limitée des cellules tumorales ainsi que du caractère restrictif du tissu hôte à certains sites métastatiques (10,15). Il faut ainsi distinguer les oligométastases de novo au diagnostic initial, les rechutes OM en phase hormono-sensible après un traitement initial à visée curative, et les progressions OM survenant en cours de traitement systémique (donc en situation de résistance à la castration), qui ont donc probablement des capacités malignes différentes (43,47). C'est aussi pourquoi seules les rechutes OM en phase hormono-sensible ont été étudiées dans ce travail (les CaP d'emblée OM et les rechutes OM en phase de résistance à la castration ont été exclus).

Sur le même raisonnement, il faudrait pouvoir identifier les patients d'emblée multimétastatiques mais dont seul un diagnostic d'oligométastases « visibles » en imagerie est posé, versus les « vraies » rechutes OM. Ainsi, la stratégie thérapeutique de ces différents types de maladie OM peut ne pas être la même, ainsi que la probabilité de succès au traitement (15). Il est donc important de sélectionner de façon appropriée les patients pouvant bénéficier d'un TCM.

La question du diagnostic de la maladie OM se pose alors. En effet, il est nécessaire d'avoir à disposition des examens d'imagerie radiologique et fonctionnelle fiables pour permettre une évaluation précise de la charge métastatique. Il faut alors faire face à un dilemme : 1) l'imagerie montre des rechutes très précoces mais en fait peu susceptibles de se traduire par une maladie et, 2) l'imagerie montre une maladie très précoce qui devrait se généraliser sur un mode multimétastatique et qui ne peut être distinguée des oligométastases (15). Il existe donc une hétérogénéité parmi les présumées rechutes OM définies exclusivement sur des caractéristiques cliniques, radiologiques et fonctionnelles. L'exemple de ce qui est observé dans l'essai STOMP (18) est probant : après un suivi médian de 3 ans, 19% des patients du groupe 'surveillance' n'ont pas développé d'évènement faisant initier le TSA, ce qui suggère que certains patients présentant une rechute OM ont une évolution tumorale plus indolente que celle attendue chez le patient atteint d'un CaP métastatique ; De plus, 35% des patients du bras 'surveillance' ont même vu une réduction spontanée du PSA sans traitement oncologique, ce qui conforte

l'argument selon lequel ces patients ont une histoire naturelle favorable. Par opposition, 55% des patients du groupe 'surveillance' et 61% du groupe 'TCM' ont finalement développé une progression multimétastatique. Cette propension à la dissémination multimétastatique a été observée malgré le fait que tous les patients avaient bénéficié d'une imagerie fonctionnelle par TEP-choline. Ce résultat prône fortement une définition biologique plutôt que clinique, radiologique ou fonctionnelle de la maladie OM.

Les outils diagnostiques actuellement conventionnels ont des limites, ce qui pourrait entraîner une plus grande proportion de patients atteints de maladie OM parmi les patients atteints d'un CaP dit localisé ou localement avancé. En effet, il faut se rappeler que le bilan d'extension à distance repose toujours, pour le diagnostic initial, sur l'association scanner - scintigraphie osseuse. Ainsi, les patients classés 'sans extension à distance' pourraient-ils être classés 'avec extension OM' si l'évaluation reposait sur la TEP-choline, ou la TEP-PSMA.

À ce jour, il n'existe pas de standard thérapeutique pour la prise en charge des rechutes OM des CaP en phase hormono-sensible, et les avis sont divergents (48).

Les différentes études rétrospectives réalisées montrent que le TCM pratiqué pour la prise en charge des rechutes OM offre une bonne tolérance et une bonne efficacité en terme de contrôle local (c'est-à-dire dans la zone traitée par TCM). En effet, les taux de contrôle local sont $\geq 95\%$. Les toxicités de grade 3 sont très rarement rapportées, et les toxicités de grade 1 et 2 sont relativement limitées (20% des patients). Aucune toxicité de grade 4 n'a été décrite.

Chacune des deux modalités principales de TCM présente un avantage : le traitement chirurgical permet d'obtenir une évaluation anatomopathologique de la tumeur et une appréciation des marges chirurgicales ; quant à la radiothérapie, un rôle immunosuppresseur peut être attribuée à la RTE réalisée en condition stéréotaxique. En effet, Weichselbaum suggère que le phénotype de l'oligométastase entretient une relation complexe entre la tumeur et son hôte, avec un effet potentiel du statut immunitaire sur l'étendue de la maladie via une action immune de la radiothérapie délivrée à fortes doses : la libération d'antigènes anti-tumoraux après RCS active les cellules présentatrices

d'antigènes qui activent à leur tour les lymphocytes T8 (44). Cependant, les résultats oncologiques tels que la survie sans rechute biochimique ou sans rechute métastatique sont très variables selon les séries.

L'essai STOMP (18) est la seule étude prospective publiée à ce jour évaluant l'impact du TCM sur la Survie Sans TSA (SS-TSA). Il s'agit d'un essai de phase II étudiant les rechutes OM de CaP avec ≤ 3 métastases extra-crâniennes diagnostiquées en TEP-choline, qui randomise les patients soit dans le bras surveillance (PSA tous les 3 mois (n = 31)), soit dans le bras TCM (par chirurgie ou RCS) pour toutes les lésions OM (n = 31). Le critère principal évaluait la SS-TSA. Le TSA était introduit lors d'une progression symptomatique ou locale ou lors du développement de > 3 métastases. Après un suivi médian de 3 ans, la SS-TSA médiane était de 21 mois dans le groupe TCM, contre 13 mois pour les patients dans le groupe surveillance (HR=0,6 [IC80%=0,4-0,9], p=0,11) et les patients avec un TD-PSA < 3 mois ont présenté un bénéfice plus important du TCM, comparé à ceux avec des TD-PSA > 3 mois (HR 0,14 contre 0,44 ; p = 0,01). En revanche, il n'existait pas de différence en survie spécifique ou survie globale. L'essai a toutefois été critiqué pour sa comparaison avec un groupe témoin non standard (surveillance), compte tenu des avantages connus en matière de survie globale du TSA immédiat ou différé chez les patients présentant une rechute biochimique d'un CaP (49). Néanmoins, cet essai fournit les preuves les plus convaincantes à ce jour, encourageant la poursuite des investigations sur la place du TCM dans les rechutes OM des CaP.

L'essai ORIOLE (19) est un essai de phase II, randomisé, en cours d'inclusion, qui étudie les patients présentant une rechute OM avec ≤ 3 métastases, asymptomatiques, mesurant ≤ 5 cm dans la plus grande dimension ou < 250 cm³ en volume, qui se sont développées dans les 6 mois précédant l'inclusion, avec un TD-PSA < 15 mois et un Performans Status ≤ 2 . Les patients sont inclus selon une randomisation 2:1 pour recevoir une RCS en 1 à 5 fractions sur toutes les métastases versus observation. Une approche de minimisation dans laquelle l'attribution du traitement dépend des caractéristiques des patients déjà inclus assurera une répartition égale des patients en ce qui concerne : 1) le traitement initial (prostatectomie ou radiothérapie), 2) un précédent traitement par TSA, et 3) un TD-PSA < 6 mois versus 6-14,9 mois. Le critère d'évaluation principal est la

progression à 6 mois. Les patients randomisés dans le bras 'RCS' vont également avoir une TEP-PSMA, et les résultats seront comparés à la scintigraphie osseuse et au scanner conventionnels, dans le but de caractériser les avantages potentiels de l'utilisation de cette technique d'imagerie fonctionnelle pour la détection initiale de la rechute OM des CaP et la progression ultérieure après TCM. Il est à noter que les lésions supplémentaires détectées en TEP-PSMA ne seront pas traitées par RCS. En outre, un riche ensemble d'études corrélatives planifiées comprend des analyses de cellules tumorales circulantes, un séquençage de l'ADN tumoral et le profilage du répertoire de cellules T, dans le but de caractériser davantage les altérations biologiques et immunologiques induites par la RCS dans cette population de patients.

Un essai prospectif randomisé de phase III mené par le Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) est actuellement en cours d'inclusions (20). Il évalue l'impact du TCM concomitant au TSA sur la survie sans résistance à la castration (qui est défini comme un caractère prédictif de mortalité par CaP). Il étudie les CaP d'emblée OM ou en rechute OM en phase hormono-sensible (avec primitif contrôlé) avec ≤ 5 lésions positives en TEP-choline (dont ≥ 1 métastase(s) osseuse(s), +/- adénopathies pelviennes ou extra-pelviennes, et sans métastase viscérale). Les patients sont randomisés soit dans le bras 'TSA', soit dans le bras 'TSA + TCM par RCS', avec une stratification sur le nombre d'oligométastases ($<$ ou ≥ 3).

En résumé, la maladie OM peut être définie, à l'heure actuelle, par un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et fonctionnels tels que le nombre de sites métastatiques, la localisation anatomique des sites métastatiques, la charge tumorale globale, le délai avant la première rechute métastatique et le rythme de progression tumorale. Mais cette définition semble insuffisante pour caractériser les patients « véritablement » oligométastatiques. Dans un futur proche, il sera important de catégoriser biologiquement la tumeur pour identifier les patients présentant une maladie au potentiel métastatique limité, c'est-à-dire « vrai oligométastatique ». Car pour que le traitement de la maladie OM soit efficace avec un objectif curateur et ait un impact sur les survies oncologiquement pertinentes, il est nécessaire de diagnostiquer et traiter tous les

sites métastatiques.

La TEP-choline et ses limites

En cas de rechute biochimique avec un taux de PSA > 1 ng/mL, la TEP-choline est l'examen de référence à réaliser (recommandation grade A de l'Association Française d'Urologie -AFU-) (4), afin de rechercher le site de récurrence avec plus d'exactitude que l'imagerie conventionnelle par scanner et scintigraphie osseuse.

Le choix de la choline en tant que traceur marqué au carbone-11 ou au fluor-18 est justifié du fait que la choline, en tant que composant des phospholipides, fait partie intégrante de la membrane cellulaire, de sorte que l'augmentation de la prolifération cellulaire ainsi que l'activité de l'enzyme choline-kinase dans les cellules de CaP sont associées à une augmentation de la choline en tant que composant membranaire. A noter toutefois que des fixations physiologiques de la choline sont retrouvées au niveau des glandes salivaires, du foie, de la rate, du pancréas, des surrénales et des voies urinaires. La différence notable entre la 11C-choline et la 18F-choline repose sur leurs demi-vies : 20 minutes pour la 11C-choline comparée à 110 minutes pour la 18F-choline, ce qui limite l'utilisation de la 11C-choline aux centres dotés de leur propre cyclotron afin de produire le traceur sur place.

Dans l'indication de la réévaluation des patients présentant une rechute biochimique après un traitement local à visée curative, la TEP-choline présente une sensibilité et une spécificité cumulées de 85% (IC95% 79-89%) et de 88% (IC95% 73-95%) respectivement, et des odd ratios de valeurs prédictives positive et négative de 7,06 (IC95% 3,06-16,27) et de 0,17 (IC95% 0,13-0,22) respectivement (11). En revanche, ces taux seraient probablement plus bas pour les métastases ganglionnaires. Par ailleurs, il n'est pas noté de différence du seuil de PSA pour voir une meilleure sensibilité selon que le traitement initialement réalisé ait été une prostatectomie ou une radiothérapie. La cinétique du PSA a aussi son importance pour que la TEP-choline soit contributive. Ainsi, le temps de doublement du PSA doit être pris en compte, surtout pour des taux de PSA

< 1ng/mL. Un TD-PSA lent est en faveur d'une récurrence isolée (locale ou osseuse), tandis que la rechute serait multisites lorsque le TD-PSA est rapide (50). En revanche, devant un taux élevé de PSA (>10 ng/mL), les examens standards (scintigraphie osseuse, scanner...) conservent leur place car ils sont suffisants pour affirmer le statut N+ ou M+ (4).

La TEP-choline va également être utile au radiothérapeute pour améliorer la délimitation, et donc permettre un traitement par RTE plus adapté et ciblé. Cela repose sur la notion de Biological Target Volume (BTV) qui permet d'identifier une région hypermétabolique à haut risque à irradier et / ou sur laquelle faire un complément de dose (51).

Une limite critique de la TEP-choline reste la résolution spatiale, limitant la précision et la fiabilité pour des lésions < 5mm.

Il peut donc exister une sous-estimation de la récurrence ganglionnaire en ne détectant pas les lésions micrométastatiques. Or le diagnostic du nombre de sites métastatiques doit être fiable car il a toute son importance dans le choix de la stratégie thérapeutique. D'autre part, cette probable sous-estimation de la récurrence ganglionnaire renforce l'idée que l'approche thérapeutique des patients présentant une TEP-choline positive ne doit pas être limitée au site de l'hypermétabolisme, mais qu'il y a bien un intérêt à associer une RTE « régionale » et / ou un TSA concomitant, ce qui a aussi été mis en évidence dans ce travail, après ajustement en analyse multivariée, comme facteurs pronostiques des Survies Sans Rechute Biochimique et Sans Rechute Métastatique.

D'autre part, il existe un recouvrement des valeurs de fixation normalisée (SUV pour *Standardized Uptake Value*) entre le cancer et certaines lésions bénignes, pour des valeurs de SUV modérées (cut off \approx 3), responsable de faux positifs (adénopathies médiastinales notamment) (52).

De plus, pour des taux de PSA < 1 ng/mL, le taux de détection est faible (de l'ordre de 20%) (50). Or il est important de se rappeler qu'en cas de rechute biochimique après une prostatectomie radicale, la RTE de rattrapage s'est avérée plus efficace chez les patients avec des valeurs de PSA < 0,5ng / mL (4,53), lorsque la sensibilité de la TEP-choline est plus faible et donc plus à risque de ne pas détecter les lésions.

Afin de pallier à ce dernier inconvénient de la TEP-choline, la TEP-PSMA (*Prostate-Specific Membrane Antigen*) a trouvé sa place dans cette indication. Ainsi, en cas de rechute biochimique avec un taux de PSA < 1 ng/mL, l'Association Française d'Urologie (AFU) recommande soit l'absence d'imagerie, soit la réalisation d'une TEP-PSMA (recommandation grade A) (4). En effet, les radiotraceurs ciblant cette protéine de surface cellulaire offrent une très bonne sensibilité pour la détection de sites de CaP à faible volume qui ne sont pas détectables par l'imagerie conventionnelle (43). Pour la détection des adénopathies lors d'une récurrence biochimique, la sensibilité de la TEP-PSMA est de 75% et sa spécificité de 99% (54). Lors de la rechute biochimique, la TEP-PSMA améliore la détection des sites métastatiques en particulier à des taux faibles de PSA : détection de 33%, 45% et 59% pour des taux de PSA <0,2 ng/mL, compris entre 0,2 et 0,5 ng/mL et compris entre 0,5 et 1 ng/mL respectivement (54,55). Le PSMA a une meilleure affinité pour les cellules tumorales prostatiques que la choline, offrant ainsi une meilleure détection des petites adénopathies : lorsque le diamètre de l'adénopathie est > 5mm, 90% des adénopathies sont détectées en TEP-PSMA, alors qu'elles doivent être d'un diamètre > 7,5mm pour voir ce même taux de détection en TEP-choline (56). Ainsi, dans le cadre nosologique de rechute biochimique, la TEP-PSMA a montré son rôle dans la détection des adénopathies atteintes. Mais son utilité dans la détection des métastases osseuses n'est pas clairement établie (57). A noter que des différences significatives de positivité dans la loge prostatique, après rechute biochimique, ont été observées entre les patients initialement traités par prostatectomie (22%) et ceux traités par RTE (52%). En revanche, les adénopathies pelviennes et les lésions métastatiques à distance positives en TEP-PSMA sont comparables entre les deux groupes (54). La TEP-PSMA a bien sûr ses limites : sa disponibilité est restreinte en pratique courante, et son utilisation impose de lourdes contraintes techniques et logistiques au service qui l'abrite (nécessité d'un générateur sur site pour la production du Gallium 68, nombre limité d'examen quotidiens du fait de la très longue période de l'atome-père). Pour pallier à cet inconvénient, l'utilisation du fluor 18 couplé au PSMA (à la place du gallium 68) est actuellement en cours d'évaluation clinique. La TEP-PSMA présente également des faux-positifs qui sont à prendre en compte. La biodistribution physiologique du PSMA comprend les glandes salivaires et lacrymales, le rein, l'intestin grêle, le foie, et la rate. De plus, d'autres tumeurs

malignes que la prostate peuvent exprimer le PSMA du fait de la néovascularisation tumorale : carcinomes mammaire, rénal, hépatocellulaire, colo-rectal, différencié de la thyroïde, bronchique non à petites cellules, glioblastome et lymphome folliculaire. D'autre part, certaines lésions bénignes sont également avides de PSMA : maladie de Paget, sarcoïdose, fracture, tumeur desmoïde (58). Enfin, une absorption du PSMA par les ganglions coeliaques peut exister, mimant ainsi une atteinte métastatique ganglionnaire, ce qui est un piège pour la bonne interprétation de l'examen.

De nouvelles perspectives thérapeutiques voient le jour avec la possibilité de coupler le PSMA au Lutétium qui, du fait de son activité radioactive, permettrait de traiter de manière très ciblée les lésions carcinologiques prostatiques positives en PSMA. Cette démarche s'inscrit dans l'ère de la théranostique.

Conclusion

Les progrès des techniques d'imagerie associant une évaluation anatomique et fonctionnelle telle que la TEP-choline, ont permis de distinguer une entité nosologique : celle de maladie oligométastatique (OM). Dans le cadre de rechute OM en phase hormono-sensible des CaP après traitement initial local à visée curative, on assiste de plus en plus à une prise en charge individualisée et multidisciplinaire de cette maladie OM car il est difficile de mener des essais contrôlés randomisés chez des patients oligométastatiques en raison de la diversité des présentations. Ainsi, le traitement ciblé de ces oligométastases, de plus en plus pratiqué, présente une bonne efficacité locale et un bon profil de tolérance, mais son impact sur les survies est à ce jour non démontré.

L'évaluation de la prise en charge thérapeutique de 402 lésions en TEP-choline chez 177 patients en rechute OM d'un CaP en phase hormono-sensible après un traitement initial local à visée curative, a permis de mettre en évidence pour la première fois dans la littérature, l'impact positif, statistiquement significatif après ajustement en analyse multivariée, d'une RTE « régionale » prophylactique associée au TCM, et d'un TSA concomitant au TCM sur les survies sans rechute biochimique et sans rechute métastatique. Ces résultats incitent donc à rester prudent quant à un traitement unimodal trop « ciblé » de la / des oligométastase(s).

De plus, après ajustement en analyse multivariée, un temps de doublement du PSA > 3 mois a un impact positif, statistiquement significatif, sur les survies sans rechute métastatique et sans TSA.

Ainsi, la définition de la maladie OM ne repose probablement pas seulement sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et fonctionnels. A cela devrait s'ajouter une caractérisation génétique et biologique du phénotype OM de la tumeur.

Il existe probablement un sous-groupe de patients « vrais » oligométastatiques qui pourraient bénéficier d'un TCM seul, mais à ce jour les moyens diagnostiques sont limités. L'impact du TCM doit donc être considéré comme non prouvé en raison du manque de résultats d'essais comparatifs, randomisés et prospectifs ainsi que des différences dans l'administration des traitements multimodaux, la sélection des patients, et le manque d'utilisation de critères d'évaluation standardisés et validés.

Références bibliographiques

1. Cancer de la prostate / Données par localisation / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-de-la-prostate>
2. Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology*. 1 mars 2000;55(3):323-7.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*. 6 déc 2014;384(9959):2027-35.
4. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. nov 2018;28(12):S79-130.
5. 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.
6. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A Systematic Review of the Role of Imaging before Salvage Radiotherapy for Post-prostatectomy Biochemical Recurrence. *Clinical Oncology*. 1 févr 2010;22(1):46-55.
7. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology*. 1 avr 2017;71(4):630-42.
8. Sridharan S, Steigler A, Spry NA, Joseph D, Lamb DS, Matthews JH, et al. Oligometastatic bone disease in prostate cancer patients treated on the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiotherapy and Oncology*. 1 oct 2016;121(1):98-102.
9. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *JCO*. 1 janv 1995;13(1):8-10.
10. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 13 avr 2015;6(11):8491-524.
11. Umbehr MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The Role of 11C-Choline and 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. 1 juill 2013;64(1):106-17.
12. Brenot-Rossi I. Mise au point : TEP-choline et cancer de la prostate. /data/revues/11667087/v24i1/S1166708713002601/ [Internet]. 21 déc 2013 [cité 13 mars 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/859742>
13. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 1 févr 2010;76(2):326-32.
14. 4. Cancer colorectal métastatique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique#ancre5043>
15. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nature Reviews Clinical*

Oncology. juin 2011;8(6):378-82.

16. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed Therapy of Regional and Distant Recurrences After Curative Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *European Urology*. 1 mai 2015;67(5):852-63.
17. Bibault J-E. Rôle de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de prostate oligométastatique. *Bulletin du Cancer*. 1 janv 2018;105(1):120-5.
18. 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.
19. Radwan N, Phillips R, Ross A, Rowe SP, Gorin MA, Antonarakis ES, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative Radiation for OLigometastatic prostate CancEr (ORIOLE). *BMC Cancer* [Internet]. 29 juin 2017 [cité 20 nov 2017];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5492934/>
20. Blanchard P, Foulon S, Louvel G, Habibian M, Fizazi K. Rôle de la radiothérapie ablative des métastases chez les patients atteints de cancer de la prostate oligométastatique hormonosensible : un essai du Groupe d'étude des tumeurs urogénitales et de l'Association française d'urologie. //www.em-premium.com/data/revues/12783218/v21i6-7/S1278321817301786/ [Internet]. 23 sept 2017 [cité 25 févr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/1144448>
21. Cosset J-M. Irradiation hypofractionnée du cancer de prostate : quelles connaissances radiobiologiques en 2017 ? //www.em-premium.com/data/revues/12783218/v21i6-7/S1278321817301774/ [Internet]. 23 sept 2017 [cité 25 févr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/1144442>
22. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiation Oncology*. 12 juin 2014;9:135.
23. Jilg CA, Leifert A, Schnell D, Kirste S, Volegova-Neher N, Schlager D, et al. Toxicity and quality of life after choline-PET/CT directed salvage lymph node dissection and adjuvant radiotherapy in nodal recurrent prostate cancer. *Radiation Oncology*. 12 août 2014;9:178.
24. Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, Lambert B, Fonteyne V, Lumen N, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Limited Prostate Cancer Metastases: Deferring Androgen Deprivation Therapy. *Clinical Genitourinary Cancer*. 1 mars 2013;11(1):27-32.
25. Schick U, Jorcano S, Nouet P, Rouzaud M, Veas H, Zilli T, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol*. nov 2013;52(8):1622-8.
26. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with a Minimum Follow-up of 5 Years. *European Urology*. 1 févr 2015;67(2):299-309.
27. Ponti E, Ingrosso G, Carosi A, Di Murro L, Lancia A, Pietrasanta F, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Prostate Cancer With Isolated Lymph Node Metastasis: A Single-Center Experience. *Clinical Genitourinary Cancer*. 1 août 2015;13(4):e279-84.
28. Claeys T, Van Praet C, Lumen N, Ost P, Fonteyne V, De Meerleer G, et al. Salvage

- Pelvic Lymph Node Dissection in Recurrent Prostate Cancer: Surgical and Early Oncological Outcome [Internet]. *BioMed Research International*. 2015 [cité 22 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/198543/>
29. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, Zilli T, Muacevic A, Olivier K, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naïve Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *European Urology*. 1 janv 2016;69(1):9-12.
 30. Zattoni F, Nehra A, Murphy CR, Rangel L, Mynderse L, Lowe V, et al. Mid-term Outcomes Following Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer Nodal Recurrence Status Post-radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus*. déc 2016;2(5):522-31.
 31. 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.
 32. Bouman-Wammes EW, van Dodewaard-De Jong JM, Dahele M, Cysouw MCF, Hoekstra OS, van Moorselaar RJA, et al. Benefits of Using Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metachronous Oligometastases of Hormone-Sensitive Prostate Cancer Detected by [18F]fluoromethylcholine PET/CT. *Clinical Genitourinary Cancer*. 1 oct 2017;15(5):e773-82.
 33. Habl G, Straube C, Schiller K, Duma MN, Oechsner M, Kessel KA, et al. Oligometastases from prostate cancer: local treatment with stereotactic body radiotherapy (SBRT). *BMC Cancer*. 22 mai 2017;17(1):361.
 34. Ingrosso G, Trippa F, Maranzano E, Carosi A, Ponti E, Arcidiacono F, et al. Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience. *World J Urol*. janv 2017;35(1):45-9.
 35. Cysouw M, Bouman-Wammes E, Hoekstra O, van den Eertwegh A, Piet M, van Moorselaar J, et al. Prognostic Value of [18F]-Fluoromethylcholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography Before Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1 juin 2018;101(2):406-10.
 36. Tran S, Jorcano S, Falco T, Lamanna G, Miralbell R, Zilli T. Oligorecurrent Nodal Prostate Cancer: Long-term Results of an Elective Nodal Irradiation Approach. *American Journal of Clinical Oncology*. 1 oct 2018;41(10):960-2.
 37. Franzese C, Zucali PA, Di Brina L, D'Agostino G, Navarria P, Franceschini D, et al. The efficacy of Stereotactic body radiation therapy and the impact of systemic treatments in oligometastatic patients from prostate cancer. *Cancer Med*. 2 août 2018;7(9):4379-86.
 38. Würschmidt F, Petersen C, Wahl A, Dahle J, Kretschmer M. [18F]fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol*. 1 mai 2011;6:44.
 39. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, Malik R, Mehta N, Yenice KM, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases. *Cancer*. 2012;118(11):2962-70.
 40. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *The Lancet Oncology*. 1 janv 2013;14(1):e28-37.
 41. Inoue T, Katoh N, Aoyama H, Onimaru R, Taguchi H, Onodera S, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Brain and/or Body Radiotherapy for Patients with Oligometastatic Lesions. *Jpn J Clin Oncol*. 1 août 2010;40(8):788-94.
 42. Jereczek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C, Ciardo D, Santoro L, Francia CM, et al. Salvage

- Stereotactic Body Radiotherapy for Isolated Lymph Node Recurrent Prostate Cancer: Single Institution Series of 94 Consecutive Patients and 124 Lymph Nodes. *Clinical Genitourinary Cancer*. 1 août 2017;15(4):e623-32.
43. 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.
 44. Weichselbaum RR. The 46th David A. Karnofsky Memorial Award Lecture: Oligometastasis—From Conception to Treatment. *JCO*. 27 sept 2018;36(32):3240-50.
 45. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y, Zhang Q, et al. MicroRNA Expression Characterizes Oligometastasis(es). *PLoS One* [Internet]. 13 déc 2011 [cité 9 avr 2019];6(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236765/>
 46. Uppal A, Ferguson MK, Posner MC, Hellman S, Khodarev NN, Weichselbaum RR. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs. *Clin Exp Metastasis*. 2014;31(6):735-48.
 47. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? *Cancer*. 2019;125(3):340-52.
 48. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *European Urology*. 1 févr 2018;73(2):178-211.
 49. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juin 2016;17(6):727-37.
 50. Brenot-Rossi I. Mise au point : TEP-choline et cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. 1 janv 2014;24(1):3-8.
 51. De Bari B, Alongi F, Lestrade L, Giammarile F. Choline-PET in prostate cancer management: The point of view of the radiation oncologist. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 sept 2014;91(3):234-47.
 52. Contractor K, Challapalli A, Barwick T, Winkler M, Hellawell G, Hazell S, et al. Use of [11C]Choline PET-CT as a Noninvasive Method for Detecting Pelvic Lymph Node Status from Prostate Cancer and Relationship with Choline Kinase Expression. *Clin Cancer Res*. 15 déc 2011;17(24):7673-83.
 53. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):2035-41.
 54. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* [Internet]. 14 févr 2019 [cité 1 avr 2019];0(0). Disponible sur: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(19\)30095-8/abstract](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(19)30095-8/abstract)
 55. De Visschere PJJ, Standaert C, Fütterer JJ, Villeirs GM, Panebianco V, Walz J, et al. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. févr 2019;2(1):47-76.
 56. Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, Beck TIR, Reichel K, Krönig M, et al. Detection Rate

of 18F-choline-PET/CT and 68Ga-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.* 25 janv 2019;

57. Zacho HD, Nielsen JB, Haberkorn U, Stenholt L, Petersen LJ. 68Ga-PSMA PET/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer: a systematic review of the published literature. *Clinical Physiology and Functional Imaging.* 2018;38(6):911-22.

58. Keidar Z, Gill R, Goshen E, Israel O, Davidson T, Morgulis M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients – patterns of disease, benign findings and pitfalls. *Cancer Imaging [Internet].* 1 nov 2018 [cité 1 avr 2019];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6211573/>

Liste des Abréviations

AFU : Association Française d'Urologie

ASTRO : *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology*

BED : Dose Biologiquement Efficace

CaP : Cancer de la Prostate

EAU : *European Association of Urology*

Gy : Gray

Gy/f : Gray / fraction

HIFU : *High-Intensity Focused Ultrasound*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISUP : *International Society of Urological Pathology*

OM : Oligométastatique

PS : Performans Status

PSA : *Prostate Specific Antigen*

PSMA : *Prostate-Specific Membrane Antigen*

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RT : radiothérapie

RTE : RadioThérapie Externe

RCS : Radiothérapie en Condition Stéréotaxique

SIB : *Simultaneous Integrated Boost*

SO : Scintigraphie Osseuse

SSP : Survie Sans Progression

SSPD : Survie Sans Progression à Distance

SSPL : Survie Sans Progression Locale

SUV : *Standardized Uptake Value* (valeurs de fixation normalisée)

TCM : Traitement Ciblé de la Métastase

TD-PSA : temps de doublement du PSA

TEP-choline : Tomographie par Émission de Positons couplée au scanner marquée à la choline

TSA : Traitement par Suppression Androgénique

VMAT : *Volumetric Modulated Arc Therapy*

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction

L'évaluation des rechutes biochimiques en phase hormono-sensible des Cancers de Prostate (CaP) après traitement local à visée curative par la Tomographie par Émission de Positons couplée au scanner et marquée à la choline (TEP-choline) a permis le diagnostic d'un nombre limité de sites métastatiques (oligométastases–OM), pour lequel un traitement à visée curative peut être proposé. Ce travail évalue l'impact des différentes stratégies thérapeutiques de la première rechute OM sur les résultats oncologiques.

Matériel et Méthode

Cette étude multicentrique rétrospective a inclus des patients présentant une rechute biochimique en phase hormono-sensible d'un CaP après traitement initial local à visée curative, et dont le diagnostic de une à cinq lésion(s) métastatique(s) était porté en TEP-choline. Ont été colligés : les données du diagnostic et du traitement initial, le délai de survenue de la première rechute OM, le temps de doublement du PSA, le nombre et la localisation des lésions oligométastatiques, les modalités thérapeutiques de la rechute OM (traitement par suppression androgénique (TSA), radiothérapie régionale, traitement ciblé de la métastase (TCM) par radiothérapie (RTE) ou autre traitement local), la réponse du PSA, les toxicités du traitement, et l'état aux dernières nouvelles. Le critère d'évaluation principal était la Survie Sans Rechute Biochimique.

Résultats

Entre octobre 2012 et décembre 2016, 177 patients ont été inclus. La TEP-choline a permis le diagnostic de 402 lésions. Soixante-huit patients (38,4%) ont bénéficié d'un TSA seul, 72 (40,7%) d'une association RTE – TSA, 28 (15,8%) d'une RTE, 6 (3,4%) d'une chirurgie, et 2 (1,1%) d'une association chirurgie - TSA. Concernant la RTE, 107 lésions choline-positives ont reçu un TCM, et 72 patients ont bénéficié d'une RTE « régionale ». Les toxicités aiguës et tardives de grade 3 étaient rares (0,8% et 2,5% respectivement ; pas de toxicité grade 4). Le suivi médian était de 49 mois [IC 95% : 44,3-53,4]. À la date des dernières nouvelles, un TSA a été instauré chez 61,8% des patients. Les médianes de survie sans rechute biochimique (SSRB), sans rechute métastatique (SSRM), et sans TSA (SS-TSA) étaient respectivement de 42 [IC 95% : 37-51], 61 [IC 95% : 45-81], et 53 [IC 95% : 45-60] mois. Après ajustement en analyse multivariée, un TSA concomitant au TCM et une RTE « régionale » associée au TCM avaient un impact positif, statistiquement significatif, sur les SSRB ($p < 0,0001$ et $p = 0,0113$ respectivement) et SSRM ($p = 0,0005$ et $p = 0,0013$ respectivement). De plus, après ajustement en analyse multivariée, un temps de doublement du PSA > 3 mois avait un impact positif, statistiquement significatif, sur les SSRM ($p = 0,0496$) et SS-TSA ($p = 0,0007$). Les survies globale et spécifique de la maladie étaient respectivement de 87% et 97% à 5 ans. L'incidence médiane de la résistance à la castration était de 80 mois.

Conclusion

Chez les patients en rechute OM en phase hormono-sensible d'un CaP après traitement initial local, les SSRB et SSRM étaient significativement augmentées lorsqu'un TSA concomitant et une RTE « régionale » étaient associés au TCM.

Mots-clés : Cancer de la Prostate (CaP) ; Oligométastatique (OM) ; Tomographie par Émission de Positons couplée au scanner et marquée à la choline (TEP-choline) ; Traitement Ciblé des Métastases (TCM) ; RadioThérapie Externe (RTE) ; Radiothérapie en Condition Stéréotaxique (RCS) ; Traitement par Suppression Androgénique (TSA).