



HAL
open science

Étude rétrospective évaluant la radio-hormonothérapie chez les patients atteints d'un cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne synchrone : l'expérience du centre François Baclesse de Caen

Étienne Rapeaud

► To cite this version:

Étienne Rapeaud. Étude rétrospective évaluant la radio-hormonothérapie chez les patients atteints d'un cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne synchrone: l'expérience du centre François Baclesse de Caen. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03153070

HAL Id: dumas-03153070

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03153070>

Submitted on 26 Feb 2021

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 6 juillet 2020

par

Mr RAPEAUD Etienne

Né (e) le 29.11.1990 à La Ferté-Macé (Orne)

TITRE DE LA THÈSE :

**Etude Rétrospective évaluant la radio-hormonothérapie chez les patients atteints
d'un cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne synchrone :**

l'expérience du centre François Baclesse de Caen

Président : Monsieur le Professeur HABRAND Jean-Louis.

Membres : Madame le Docteur ALLOUACHE Nedjla.

Monsieur le Professeur BALOSSO Jacques.

Monsieur le Professeur MAHE Marc-André.

Monsieur le Docteur MEYER Emmanuel.

Directeur de thèse : Madame le Docteur ALLOUACHE Nedjla.

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie

M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la
santé et prévention	
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option
Radiothérapie	
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-
opératoire	
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et
traumatologique	
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-
vasculaire	
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la
santé et prévention	
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie

M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative

M. LE BAS François
M. SABATIER Rémi

Médecine Générale
Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig

Anglais

PROFESSEURS EMERITES

M. HURAUULT de LIGNY Bruno

Néphrologie

Mme KOTTLER Marie-Laure

Biochimie et biologie moléculaire

M. LE COUTOUR Xavier

Epidémiologie, économie de la

santé et prévention

M. LEPORRIER Michel

Hématologie

M. VIADER Fausto

Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie

M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements :

Au **Pr HABRAND**, pour avoir accepté la présidence du jury, pour m'avoir accompagné pendant mon internat et pour m'avoir offert toutes ces expériences enrichissantes.

Au **Dr ALLOUACHE**, pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse, pour sa gentillesse dans le service, et pour m'avoir guidé lors de mes premiers stages de radiothérapie.

Au **Pr MAHE**, pour votre participation au jury malgré ma demande tardive.

Au **Pr BALOSSO**, pour votre présence au jury de thèse et pour m'avoir soutenu dans la phase initiale de ce projet.

Au **Dr MEYER**, Emmanuel, pour m'avoir permis de vivre ces années d'études sous son compagnonnage et pour prendre part au jury de thèse. Reçois ma gratitude, qui ne sera jamais à la hauteur de la patience et de la bienveillance que tu as eue pour moi. Merci.

Merci à tous les services qui m'ont accueilli, à toutes les équipes qui m'ont permis d'apprendre et de m'améliorer. Chaque semestre a été une aventure et un plaisir. Je garde des souvenirs humains forts, qui me renforcent tant sur le plan professionnel que personnel. Je suis heureux de mon travail grâce à vous.

Merci à mes proches, à tous ceux qui savent aujourd'hui que sans eux ma vie ne serait pas cette chance. Je sais qu'ils se reconnaîtront et j'ai une pensée particulière pour chacun. Continuons à profiter du temps que nous avons tous ensemble.

Abréviations : Dans l'ordre alphabétique :

3D : 3 Dimensions

ADT : Androgen Deprivation Therapy

AFU : Association Française d'Urologie

CBCT : Cone Beam Computed Tomography

CT : Chimiothérapie

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

GETUG : Groupe d'Étude des Tumeurs Uro-Génitales

Gy : Gray

HT : Hormonothérapie

IGRT : Imagery Guided Radiation Therapy

IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

n : nombre de patients

N+ : statut ganglionnaire positif

PSA : Prostate Specific Antigen

PSMA : Prostate Specific Membran Antigen

RCMI : Radiothérapie Comformationnelle en Modulation d'Intensité

RT : Radiothérapie

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

SIB : Simultaneous Integrated Boost

TEP : Tomographie par Emission de Positons

Tableaux : dans l'ordre du manuscrit :

Tableau 1 : évaluation des toxicités aiguës selon l'EORTC 22991	3
Tableau 2 : evaluation des traitements pour les patients à haut risque d'atteinte ganglionnaire.	6
Tableau 3 : Synthèse des essais traitant du traitement par radiothérapie des cancers de prostate avec atteinte ganglionnaire d'emblée	11
Tableau 5: Bénéfice de l'irradiation adjuvante en fonction du stade de la maladie initiale	16
Tableau 6: taux de positivité du TEP-PSMA en fonction du PSA sérique selon Perera et al..	17
Tableau 7: Pourcentage des toxicités aiguës rapportées par l'étude OLIGOPELVIS.....	21
Tableau 8 : Données de population	28
Tableau 9 : Données du traitement initial	30
Tableau 10 : Données de survies.....	33
Tableau 11 : Résultats de l'analyse univariée.....	34
Tableau 12 : Données de toxicités aiguës et tardives.....	37

Figures : dans l'ordre du manuscrit

Figure 1 : Répartition des ganglions positifs au curage chirurgical étendu.	15
Figure 2 : Dosimétrie avec boost intégré sur une adénopathie pelvienne	22
Figure 3 : Répartition de l'atteinte ganglionnaire de notre série.	29
Figure 4 : Survie sans progression biologique	32
Figure 5 : Survie sans progression radiologique	32
Figure 6 : Survie globale	33
Figure 7 : Survie sans progression biologique en fonction du traitement initial.....	35
Figure 8 : Survie globale en fonction du traitement initial.....	35
Figure 9 : Survie sans progression biologique en fonction : A : du taux de PSA initial ; B : du score de Gleason initial ; C : du nombre de ganglions pathologiques ; D : de la dose équivalente biologique prescrite.....	36

Table des matières

1	Introduction :	1
2	Rationnel :	2
2.1	Rôle de l'irradiation prostatique :	2
2.2	Rôle de l'irradiation pelvienne dans le cancer de prostate localisé :	3
2.2.1	Cancers sans atteinte ganglionnaire :	3
2.2.2	Pour les cancers avec atteinte ganglionnaire synchrone :	8
3	Estimation du statut ganglionnaire en cancérologie prostatique :	13
3.1	Diagnostic et traitement de l'atteinte ganglionnaire synchrone dans les séries chirurgicales :	14
3.2	Le statut ganglionnaire en imagerie :	16
3.3	Traitement local de la maladie métastatique :	18
3.3.1	Traitement local du primitif :	18
3.3.2	Traitement local des oligo-métastases :	19
3.4	Possibilités dosimétriques, données de tolérance :	21
3.5	Place de la radiothérapie guidée par l'image :	22
4	Matériel et méthode :	23
4.1	Méthodes :	23
4.2	Statistiques :	27
5	Résultats :	27
5.1	Données de population :	27
5.2	Données de survie :	31
5.3	Données de toxicité :	36
6	Discussion :	37
7	Conclusion :	43
8	Bibliographie :	45

1 Introduction :

Le cancer de prostate est le premier cancer de l'homme après 50 ans. Il représente 16% de l'ensemble des cancers et 28% des cancers de l'homme [1]. Il est la troisième cause de décès par cancer chez l'homme [2]. Son incidence est évaluée à 365 000 nouveaux cas en Europe en 2015[2]. Le taux de mortalité a parallèlement diminué de 16,3% en 1980 à 10,5% en 2011 [3].

Environ 3% des patients présenteront une récurrence locale ou métastatique au cours de leur suivi[4]. La récurrence locorégionale représente un tiers des cas, dans les autres cas la récurrence est métastatique [5], et la médiane de survie en phase métastatique est de 42 mois [6].

Le cancer de prostate localisé présentant des métastases ganglionnaires pelviennes au diagnostic était historiquement considéré comme une maladie disséminée, au pronostic réservé et dont la prise en charge repose sur un traitement systémique. Dans les anciennes séries chirurgicales, l'abandon de la prostatectomie totale était la règle à la découverte d'adénopathies pelviennes per-opératoires [7], dans le cadre d'une prise en charge palliative. Cette présentation n'est pas rare, on constate en effet 1,3 à 12% d'atteintes ganglionnaires d'emblée sur les bases épidémiologiques [8,9]. Cette présentation ne fait l'objet d'aucun standard de prise en charge à ce jour. Lors de la conférence de consensus de l'Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2019[10] 75% des experts estiment qu'une irradiation prostatique et pelvienne est nécessaire, 25% des votes sont en faveur d'une irradiation prostatique seule, dans le cadre d'une maladie métastatique. La maladie localement avancée avec atteinte ganglionnaire est peu représentée dans les essais cliniques, puisqu'elles incluent moins de 5% de patients avec atteinte ganglionnaire initiale [11].

Historiquement, l'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires était associée à un surcroît de toxicités. Les techniques modernes de radiothérapie, avec la modulation d'intensité et le guidage par l'image, permettent de délivrer des doses de rayonnements supérieures tout en épargnant les tissus sains. La réalisation de surimpression intégrée au plan de traitement au niveau des adénopathies pelviennes pathologiques est pratiquée par de nombreuses équipes, sans un véritable rationnel scientifique. L'objet de cette étude rétrospective est d'évaluer le

bénéfice d'une irradiation pelvienne avec surimpression dans les adénopathies pathologiques chez les patients présentant un cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire.

2 Rationnel :

2.1 Rôle de l'irradiation prostatique :

Il a été démontré qu'une escalade de doses permettait d'améliorer le contrôle local et la survie sans récurrence à 5 ans, avec 74 à 80 Gy recommandés dans le volume prostatique selon la European Association of Urology (EAU)[12]. Les récentes avancées technologiques ont permis de diminuer la dose aux organes à risques et ont permis de conserver un profil de toxicité acceptable, notamment grâce à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et guidage par l'image (IGRT) [13,14]. Ces données techniques seront développées dans les paragraphes dédiés.

Dans les situations des cancers à hauts risques selon la classification d'Amico, le standard de la prise en charge est la radio-hormonothérapie, permettant une amélioration de la survie sans métastase à 10 ans comparativement à une radiothérapie seule selon des données des essais l'EORTC 22863 [15] (58 versus 40%, $p = 0,0004$) et RTOG 85-31 [16] (47 versus 38%, $p = 0,0043$). Bolla et al. ont démontré la supériorité en termes de survie globale d'une suppression androgénique de deux ans et demi, contre six mois, dans un essai de phase III incluant 970 patients traité par radio-hormonothérapie exclusive[15].

Cette association thérapeutique présente un profil de tolérance acceptable. L'essai de phase III EORTC 22991 [17] randomisait les patients entre la dose de rayonnement prostatique (70, 74 et 78 Gy) associé ou non à une hormonothérapie pour six mois ou non. L'irradiation pelvienne n'était pas proposée dans ce protocole. Les auteurs constataient un profil de toxicités aiguës acceptable. Dans le groupe traité à la dose de 78 Gy, aucune toxicité de grade 4 n'a été constatée, les patients traités par une technique de modulation intensité ne présentaient des toxicités génito-urinaires et digestives de grade 3 que dans 8,1% et 1,8% des

cas respectivement selon le CTCAE version 2[18] Les données de toxicités de cet essai sont rapportées dans le [tableau 1]

Tableau 1 : évaluation des toxicités aiguës selon l'EORTC 22991

Etude	technique	Dose RT	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
		Prostate	GI	GU	GI	GU	GI	GU	GI	GU	GI	GU
Matzinger et al. 2009-11 Phase III EORTC trial 22991 T1b-T2aN0M0 6 mois d'hormonothérapie Toxicités aiguës : 1 mois post RT	3D-RT N=652	70Gy N=195	31,3%	12,3%	45,6%	46,7%	23,1%	33,3%	0	7,2%	0	
		74Gy N=376	30,3%	8,5%	51,1%	51,9%	17,8%	34,8%	0,8%	4,8%		
		78Gy N=81	42,0%	8,6%	48,1%	45,7%	7,4%	38,3%	2,5%	7,4%		
	RCMI N=139	74Gy N=28	53,6%	17,9%	39,3%	46,4%	7,1%	25,0%	0	10,7%		
		78Gy N=111	39,6%	2,7%	37,8%	47,7%	20,7%	41,4%	1,8%	8,1%		

2.2 Rôle de l'irradiation pelvienne dans le cancer de prostate localisé :

2.2.1 Cancers sans atteinte ganglionnaire :

La radiothérapie pelvienne pour cancer de prostate localisé sans atteinte ganglionnaire initiale reste à ce jour discutée. En effet son bénéfice est difficilement évaluable et les données sont contradictoires, avec des effets secondaires potentiels non négligeables. Actuellement une irradiation pelvienne est recommandée pour les patients de groupes de pronostic intermédiaire ou haut selon la classification [13].

Le [tableau 2] rapporte le devenir des patients inclus dans trois essais importants, selon le risque d'amico et le risque d'atteinte ganglionnaire selon les tables de Partin.

L'essai de Phase III de Pommier et al. [19], le GETUG-01, explorait le bénéfice de l'irradiation prostatique et pelvienne en fonction de groupe à risques « haut » (stade T3 ou score de Gleason >6 ou PSA >3 fois la normale) ou « bas » (stade T1-T2, score de Gleason = 6, PSA <3 fois la normale). Les patients à bas risques n'étaient pas éligibles à une hormonothérapie adjuvante. Parmi la population globale ; 46% des patients présentaient un risque d'atteinte ganglionnaire supérieur ou égal à 15% selon la formule de Roach. Dans cette population, moins de la moitié (43,2%) des patients ont bénéficié d'une irradiation prostatique (66-70 Gy) et pelvienne (46 Gy). Parmi les patients avec un risque ganglionnaire inférieur à 15%, 50% ont été traités sur les volumes prostatiques et pelviens. Ces traitements, comparables entre les groupes, ne permettent pas de démontrer le bénéfice de la radiothérapie pelvienne. Parmi les patients avec un risque d'atteinte ganglionnaire $\geq 15\%$, la survie sans progression n'est pas augmentée de façon statistiquement significative entre le groupe radiothérapie prostatique et le groupe radiothérapie prostatique et pelvienne, avec 48,3% et 65,6% à 10 ans respectivement ($p = 0.0829$). Parmi les patients avec un risque ganglionnaire < 15% et traités par radiothérapie prostatique et pelvienne (sans hormonothérapie associée) la survie sans progression à 10 ans est de 82,2% versus 48,5% ($p = 0.0058$) dans le groupe au traitement prostatique uniquement. Ce gain est expliqué par le fait que les patients à faible risque ne recevaient pas d'hormonothérapie.

L'essai de phase III RTOG 94-13 [20] évalue l'intérêt de l'irradiation prostatique ou prostatique et pelvienne associée à une hormonothérapie (adjuvante, ou néo-adjuvante) Chez ces patients dont le risque d'envahissement ganglionnaire est supérieur ou égal à 15%, il a été démontré une supériorité en terme de survie de l'irradiation prostatique et pelvienne comparativement à l'irradiation prostatique seule. La survie sans progression était significativement augmentée en cas l'irradiation pelvienne avec une survie sans progression à 10 ans de 28,4%, elle était de 23,5% en cas d'irradiation prostatique seule ($p = 0,027$).

Plus ancien, le RTOG 85-31[21], étudiait le bénéfice de la mise en place d'une hormonothérapie adjuvante dans la prise en charge initiale d'un cancer de prostate avancé. Les patients inclus présentaient un cancer de prostate dès le stade T2 s'ils avaient une atteinte ganglionnaire, ou les stade T3 clinique avec adénopathie ou non. Les patients étaient tous traités par radiothérapie prostatique à la dose de 60 Gy, et pelvienne à la dose de 46 Gy par une technique de radiothérapie 2D. L'hormonothérapie était proposée soit en association à la radiothérapie, soit lors de la rechute biochimique. La survie globale à 10 ans du groupe traité

par radio-hormonothérapie était de 49% et de 39% dans le groupe où l'hormonothérapie était différée ($p = 0.002$). La radio-hormonothérapie concomitante a un impact en survie globale chez le patient à haut risque d'atteinte ganglionnaire.

Tableau 2 : evaluation des traitements pour les patients à haut risque d'atteinte ganglionnaire.

Auteur date suivi design	Patients Nombre de patients inclus période	Statut N	Diagnostic du N	Répartition des patients entre les traitements	Dose de RT En Gy	Résultats principaux	Significativité	Hormonothérapie associée	Commentaires		
GETUG-01 Pommier 2015-11 Fup = 11,4 ans PhIII prospective multiC [19]	T1b-T3N0- pNxM0 N = 446 1998-2004	Low risk : 21%	NR	P = 19,9%	P 66-70Gy VS 46-60Gy N 46 // P 66-70Gy VS 46-	LR : P EFS = 62,5% OS = 84,0%	NS	Low risk : pas d'HT			
				P + N = 21,3%		LR : P+N EFS = 77,2% OS = 87,7%				NS	
				High risk : 79% -GI>6 -PSA>3N -T3		P = 80,1%	HR : P EFS = 54,2% OS = 71,0%				NS
						P + N 78,7%	HR : P+N EFS = 52,0% OS = 71,2%				
				rLNI>15% = 46%		P = 43,2%	rLNI>15 : P EFS = 48,3%			NS	Haut risque : 56% 4-8 mois
						P+N = 48,7%	rLNI>15 : P+N EFS = 65,6%				
		rLNI<15% = 54%				P = 56,8%	rLNI<15 P+N EFS = 82,0%			p = 0.0058	
						P + N = 51,3%	LNI<15 P EFS = 48,5%				

RTOG 94-13 Roach et al. 2018-10 Fup = 8,8ans PhIII multiC [20]	T1-T4 N0NxM0 rLNI>15% n = 1322 1995-1999	P + adjHT		n=317 23,9%	P 70,2Gy N50,4Gy	PFS = 30,2%	P = 0,39	adjHT : 6mois néoHT : m-2 à m+4	>90% de Nx Toxicités : gr 3 P + N + néoHT = 6,7% à 10 ans
		P + N + adjHT		n=319 24,1%		PFS = 19,4%	P = 0,025		
		P + néoHT		n=316 23,8%		PFS = 23,5%	P = 0,027		
		P + N + néoHT		n=318 28,2%		PFS = 28,4%	<i>Groupe ref.</i>		
Pilepich MV et al. 2005-04 Fup = 7,6 ans PhIII multiC [21]	cT3N0-N1 ou T2N1 N = 977 1987-1992	RT	Lymphographie scanner chir	468 <i>N+ = 26%</i>	P65Gy PostOp 60Gy <i>N + 44-46Gy sur le pelvis 2D</i>	OS 10a=39% PCSS = 16%	OS p = 0,002 PCSS p = 0,0052		RTOG 85-31 N+ HR en faveur HT adjuvante sur tout critères
		RT + HT adjuvante permanente				477 <i>N+ = 29%</i>			

Abréviations : Follow-up Fup ; Low Risk LR ; High Risk HR; Event Free Survival EFS ; Radiothérapie RT ; Hormonothérapie HT ; Overall Survival OS ; Progression Free Survival PFS ; Prostate P ; Prostate et pelvis P+N ; Prostate Cancer-Specific Survival PCSS.

Ces données, sans apporter de preuve, suggèrent que l'irradiation pelvienne pourrait apporter un bénéfice dans la prise en charge des patients présentant un cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire d'emblée. Les techniques d'imageries utilisées alors ne permettaient pas une évaluation fine du statut ganglionnaire et les patients classés à haut risque ganglionnaire pouvaient être porteurs d'adénopathies pelviennes non diagnostiquées. Les tumeurs de stade plus avancé sont plus fréquemment associées à des adénopathies pathologiques, et les résultats des études présentées ci-dessus sont en faveur d'une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale à l'irradiation prostatique et pelvienne des maladies les plus avancées ou agressives

2.2.2 Pour les cancers avec atteinte ganglionnaire synchrone :

La présence de lésions secondaires ganglionnaires pelviennes au bilan pré-thérapeutique est un élément pronostic négatif dès la présence de 2 ganglions pathologiques [22]. Cette présentation de la maladie était antérieurement considérée comme une forme métastatique au pronostic défavorable. Très peu de données sont disponibles dans la littérature sur le bénéfice de l'irradiation pelvienne dans cette situation, les essais sont reportés dans le [tableau 3].

Les plus récents résultats disponibles correspondent au bras contrôle de l'essai STAMPEDE, publié en 2016 par James et al.[23], explorant le rôle de la radio-hormonothérapie dans la prise en charge du cancer de prostate non métastatique. Parmi les 721 patients du bras contrôle, 177 patients présentaient une maladie avec atteinte ganglionnaire pelvienne d'emblée, dont 44% seront traités par radiothérapie externe et hormonothérapie, 66% recevront uniquement l'hormonothérapie. Parmi les patients traités par radiothérapie 78% recevront une radiothérapie prostatique (à hauteur de 78 Gy) et pelvienne (entre 46 et 55 Gy autorisés selon le protocole, sans réalisation de surimpression aux adénopathies). Les informations de la répartition de doses pelviennes ne sont pas disponibles, ni la présence de boost intégrés. Après deux ans de suivi 81% (95IC 71-87%) de survie sans récurrence dans le bras radiothérapie et hormonothérapie concomitantes contre 53% (95IC 40-65%) en cas de traitement hormonal seul. Cette différence est statistiquement significative . Très peu d'effets secondaires ont été relevés, sans toxicité de grade 3 (un cas d'hématurie dans chaque groupe).

L'étude rétrospective multicentrique et comparative de Lilleby et al.[11], publié en 2015, incluait 136 patients, dont 51% présentaient une atteinte ganglionnaire initiale, avec moins de trois ganglions. Les patients ont tous bénéficié d'une radio-hormonothérapie associée d'une radiothérapie par RCMI à la dose de 74 Gy délivrée la prostate, 64 Gy sur les vésicules séminales et 50 Gy sur le pelvis. Les schémas d'hormonothérapies étaient très variables, avec une durée médiane de prescription de 28,7 mois pour les patients sans atteinte ganglionnaire et de 40,3 mois pour les patients avec atteinte ganglionnaire ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes, hormis pour la survie globale à 5 ans en faveur du groupe avec atteinte ganglionnaire : 96,5% contre 78,3% pour les patients sans atteinte ganglionnaire. Le gain observé chez les patients avec atteinte ganglionnaire s'explique probablement par l'exposition plus longue à l'hormonothérapie. Ces résultats suggèrent que l'irradiation pelvienne associée à l'hormonothérapie prolongée permet une amélioration du contrôle de la maladie, même dans le cadre d'une maladie avec atteinte ganglionnaire.

Plusieurs études rétrospectives traitent également de cette présentation clinique :

- Lin et al.[24] publiée en 2015, traitant des données de 3.450 patients avec atteinte ganglionnaire d'emblée. Cinquante et un pour cent d'entre eux bénéficient d'une radiothérapie pelvienne à la dose de 76,5 Gy sur la prostate et 50,4 Gy sur le pelvis. La survie globale à 5 ans était 57,23% pour ces patients traités par radiothérapie, contre 46,5% pour les patients traités par hormonothérapie seule ($p = 0.01$).
- Rusthoven et al. [25], regroupe 3.787 patients avec atteinte ganglionnaire au diagnostic, confirmée soit radiologiquement soit histologiquement. Les patients recevaient un traitement local (par prostatectomie totale ou radiothérapie) associé à une hormonothérapie ou une hormonothérapie seule. Les volumes et les doses d'irradiation n'étaient pas précisés. Parmi les patients avec traitement local, à 10 ans de suivi, 67% des patients avec atteinte ganglionnaire radiologique et 78% avec atteinte ganglionnaire histologique ne présentaient pas de récurrence. Ces données de survie sont significativement en faveur d'une irradiation associée à l'hormonothérapie chez ces patients avec atteinte ganglionnaire.

- Tward et al. [26], ont regroupé 1,100 patients, des stades T1 à T4, tous avec atteinte ganglionnaire initiale. Parmi la population 36% de patients traités par radiothérapie (sans description des volumes d'irradiation), 64% des patients n'avait pas de traitement local proposé, et tous bénéficiaient d'une hormonothérapie continue. La survie spécifique du cancer de la prostate était mesurée à 10 ans à 62,7% dans le groupe radio-hormonothérapie, contre 50,3% dans le groupe sans traitement local. Cette différence était significative ($p < 0,01$).
- Granfors et al. [27] ont publié en 2006 une étude rétrospective monocentrique portant sur 91 patients atteints d'un cancer de prostate, dont 43% avec une atteinte ganglionnaire d'emblée au staging chirurgical. Les patients étaient traités soit entre radiothérapie seule, soit radiothérapie avec suppression androgénique (par orchydectomie bilatérale). Dans le sous-groupe des patients sans atteinte ganglionnaire initiale, il n'y a pas de bénéfice à la réalisation du traitement combiné. Parmi les patients avec atteinte ganglionnaire initiale, les auteurs démontraient un gain de survie globale à 10 ans en faveur de l'association radiothérapie-déprivation androgénique ($p < 0.05$).

Les résultats de ces différences études sont reportés dans le **[tableau 3]** ci-dessous :

Tableau 3 : Synthèse des essais traitant du traitement par radiothérapie des cancers de prostate avec atteinte ganglionnaire d'emblée

Auteur Date Follow-up Design	Patients N période	Statut N	Diag N	Répartition des patients	Dose de RT (Gy)	Résultats principaux	Significativité	Hormonothérapie associée	Commentaires
James et al.[23] Fup 2 ans 2016	T1-T4N1M0 n = 177 2005-2014	N1 = 100%		ADT = 55,62%	Ø	FFS 2ans = 53% (40-65%)	p<0,05		Bras contrôle de l'essai STAMPEDE 22% d'irradiation prostatique seule.
				ADT + RT = 43,82%	P 74 VS 74 N 46-55	FFS 2ans = 81% (71-87%)			
Lin et al.[24] 2015 Etude de population, avec score de propension Fup 5 ans	T1-4N1M0 n = 3 540 2004-2011	N1 = 100%	NR	ADT alone = 32,2%	Ø	OS 5ans = 46,5%	p=0,01	Oui, Durée : NR	
				ADT + RT = 51,4%	P 76,5 N 50,4	OS 5 ans = 57,23%			
Lilleby et al . 2015-11 Fup 4,9 ans Retrospectf [11]	T1- T4N0N1Mo n = 136 2004-2010	51% N1	IRM	100% RT-HT	P 74 VS 64 N 50	A 5 ans : BFFS = 71,4% RFS = 76,2% PCSS = 89% SG N0 = 78,3% SG N+ = 96,5%	N0 versus N+ non significatif Sauf en SG >N+ p = 0,03	ADT-N0 = 28,7mois ADT-N+ = 40,3mois P <0,001	Tox = Modérées. <3 ganglions sinon M+ 3D RCMI avec IGRT n=30 patients

Rusthoven 2014-4 Fup 10 ans Population based [25]	T1-T4N1M0 n = 3787 1995-2005	796cN1	NR	Local Therapy = PT/EBRT vs NLT 43% EBRT 57% NLT	P NR VS NR N NR	EBRT -OS 10ans= 45 -PCSS =67 NLT -OS = 29 -PCSS = 53	p<0,001	ADT continue.	
		2991pN1		57% PT 10% EBRT 11% les deux 22% NLT	P NR VS NR N NR	Local Therapy -OS = 65 -PCSS =78 NLT -OS = 42 -PCSS = 56	p<0,001	ADT continue.	
Tward 2013-7 Fup 90mois Population based [26]	T1-T4cN1M0 1988-2006 n = 1100	100%	NR	RT = 36% No definitiv Therapy = 64%	P NR VS NR N NR	RT : PCSS 10ans = 62,7% No definitiv Therapy : PCSS = 50,3%	p<0,01	ADT continue.	
Granfors 2006-3 Fup 9,7ans Retrospective [27]	1986-1991 n = 91	N0 = 57%	NR	ADT + RT = 49% RT = 51%	P 65 N 50	OS 10 ans : ADT et RT=64% RT seule = 57%	p>0,05	ADT : Orchydectomie bilatérale	
		N1 = 43%				PFS 10 ans : ADT et RT=44% RT=18%	p<0,05		

Abréviations : Fup : Follow-up ; Biochemical Failure-Free Survival BFFS ; Relapse-Free Survival RFS ; Prostate Cancer-Specific Survival PCSS ; No Local Therapy NLT ; Prostatectomie PT ; External Beam Radiation Therapy EBRT ; Androgen Deprivation Therapy ADT, Prostate P, Vesicules seminales VS, ganglions pelviens N, Failure Free Survival FFS.

Les données de la littérature semblent montrer un gain en survie sans progression et en survie globale de la radio-hormonothérapie prostatique, cependant les données concernant les volumes d'irradiation sont souvent manquantes et ne permettent pas de conclure sur l'intérêt d'une irradiation pelvienne dans le cas d'une atteinte ganglionnaire pelvienne synchrone [28]; Ces données démontrent l'intérêt du traitement du primitif en cas d'atteinte ganglionnaire. Le traitement local de la cible tumorale associé à un traitement systémique apportent un gain de survie. Les schémas d'irradiations ne sont pas systématiquement disponibles, par ailleurs aucune surimpression tumorale n'a été réalisée dans ces essais. Ces résultats sont encourageants et plaident en faveur d'une maladie localisée pour laquelle un traitement locorégional curatif doit se discuter.

3 Estimation du statut ganglionnaire en cancérologie prostatique :

L'atteinte ganglionnaire initiale est un facteur pronostic majeur, et un critère de choix thérapeutique important et les sociétés savantes s'accordent pour estimer le risque d'atteinte ganglionnaire grâce aux tables de Partin [29,30], publié en 1997 et réactualisée en 2011[31]. L'utilisation du nomogramme de Partin est habituellement utilisé pour évaluer le risque d'atteinte ganglionnaire et ainsi adapter la stratégie thérapeutique. En combinant le niveau de PSA, le score de Gleason et le stade clinique de la maladie prostatique, il estime le risque d'atteinte ganglionnaire.

Dans cette étude, 4.133 patients ont été inclus, ils présentaient tous une maladie prostatique cliniquement localisée, non prétraitée. Les résultats histologiques du curage pelvien étendu ont permis de mettre en place un score pronostic de l'atteinte ganglionnaire en fonction des caractéristiques initiales de la maladie prostatique.

Le taux d'adéquation était de 82,9% entre les tables de Partin et l'examen histologique du curage pelvien étendu. Ces données nous permettent d'établir des niveaux de risque d'atteinte ganglionnaire entre les patients : à bas risque soit <15% ; à risque intermédiaire entre 15 et 34% ; et à haut risque d'atteinte ganglionnaire soit >34%.

Le calcul du risque d'atteinte ganglionnaire associée au cancer de prostate localisé peut également être établi grâce à la formule de Roach : $N+ = 2/3(PSA) + (GS-6) \times 10$ (N+ étant le

risque d'atteinte ganglionnaire, PSA le taux de PSA au diagnostic et GS le score de Gleason initial). Le résultat est compris entre 0 et 65% (avec un PSA < 40 ng/mL). Son estimation rapportée aux données histologiques de 212 patients a permis de confirmer son adéquation avec une correspondance entre le score calculé et l'atteinte ganglionnaire constatée histologiquement ($p < 0.001$). Elle est aujourd'hui utilisée en pratique courante [32].

Le risque d'atteinte ganglionnaire est d'autant plus élevé que le pourcentage de biopsies prostatiques positives augmente, et que le score de Gleason est haut [31].

3.1 Diagnostic et traitement de l'atteinte ganglionnaire synchrone dans les séries chirurgicales :

L'histologie du curage ganglionnaire pelvien est l'examen de référence en matière de stadification ganglionnaire. L'association française d'urologie (AFU) ne recommande pas de curage systématique pour les stades T1c et T2a, par contre il devient non optionnel pour les stades T2b et T2c lors de la réalisation d'une prostatectomie [13]. Il correspond le plus souvent à un curage ilio-obturateur bilatéral, voir à un curage pelvien dit étendu (comprenant les aires ganglionnaires ilio-obturatrices bilatérale, iliaques internes et externes, jusqu'à la bifurcation aortique). Un curage optimal doit rapporter au moins 10 ganglions. Les dernières séries décrivent jusqu'à 3,5% de découverte fortuite d'adénopathies pathologiques lors d'un curage réalisé dans le cadre d'une prostatectomie totale [33].

La dissection pelvienne des ganglions lymphatiques est un geste lourd, dont le potentiel curatif ne peut être affirmé. De la même manière que pour la radiothérapie, les données divergent et la morbidité opératoire [34] limite les indications aux patients présentant des cancers de risque intermédiaire ou élevé selon la classification d'Amico. Le geste le plus informatif est le curage pelvien étendu, l'équipe de Heidenreich et al. [35] décrit jusqu'à 51% de ganglions positifs situés hors de territoire de drainage d'un curage ilio-obturateur bilatéral standard lors de la réalisation de prostatectomie avec curage étendu pour des patients à haut risque selon la classification de d'Amico.

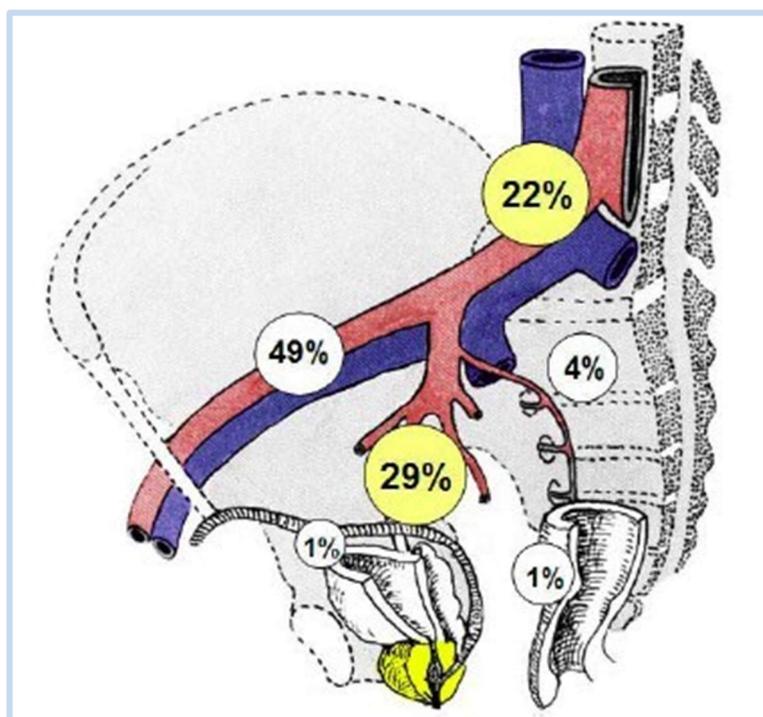


Figure 1 : Répartition des ganglions positifs au curage chirurgical étendu.

Les séries chirurgicales dans ce contexte sont plus rares. L'étude de population de Seisen et al. [36] publiée en 2017, regroupe 1987 patients N + d'emblée. Soixante-sept pour cent seront traités localement (503 patients par prostatectomie totale (37.8%) et 829 (62.2%)) par radiothérapie prostatique. Trente-trois pour cent étaient traités par déprivation androgénique seule. L'objectif était de démontrer l'impact d'un traitement local dans la survie des patients, la cohorte des patients opérés est associée à celles des patients irradiés dans les résultats finaux. La survie globale à 5 ans était significativement améliorée en cas de traitement focal (associant radiothérapie ou chirurgie) avec 78,8% (95IC 74,1-83,9%) de survie à 5 ans, et 49,2% (95IC 33,9-71,4%) de survie à 5 ans en cas d'hormonothérapie seule. Les auteurs précisent que la survie globale est similaire entre les patients traités par radiothérapie ou chirurgie ($p > 0.05$).

La réalisation d'un curage étendu est associée à 20 à 75% de complication post opératoires, contre 2 à 10% de complication lors d'un curage ilio-obturateur[37,38]. L'impact de cette chirurgie n'a pas été démontré pour la survie spécifique du cancer de la prostate. La revue de la bibliographie rapporte des études rétrospectives, sans essais prospectifs puissants[39]

La radiothérapie adjuvante semble avoir un rôle dans la prise en charge de ces patients avec atteinte ganglionnaire d'emblée. Abdollah et al. [40] ont publié une étude rétrospective des patients traités par hormonothérapie plus ou moins radiothérapie pelvienne associée après prostatectomie totale. Entre 2004 et 2015, les données de 5.498 patients ont été collectées. La radiothérapie était délivrée dans les six mois post-opératoires. Plusieurs sous-groupes pouvaient être identifiées au sein de cette cohorte, dont les caractéristiques sont répertoriées dans le [tableau 5].

Tableau 4: Bénéfice de l'irradiation adjuvante en fonction du stade de la maladie initiale

Groupe	Inclusion	n RT-ADT / RT	OS 8ans RT-ADT	OS 8ans ADT seule	p
1	<3 ganglion, Gleason<7	6/13	77%	76%	0,7
2	<3 ganglion, Gleason = 7-10, <pT3b, R0	265/520	80%	83%	0,2
3	<3 ganglion, Gleason = 7-10, Tous stades, R1	1536/1740	67%	64%	<0,001
4	≤5 ganglions	289/531	55%	49%	0,003
5	>5 ganglions	202/396	55%	55%	0,5

RT : Radiothérapie ; ADT : androgen-deprivation therapy ; OS : overall survival ; R1 : marge positive en microscopie.

L'association radio-hormonothérapie démontrait un bénéfice pour les groupes 3 et 4 soit dans le cadre de maladie avancée de 3 à 5 ganglions pelviens pathologiques, ou de score de Gleason élevé, ou de stade > pT3b, ou de résection en marge pathologique, avec un gain significatif en survie globale à 8 ans

3.2 Le statut ganglionnaire en imagerie :

L'amélioration des capacités de détections des imageries radiologiques ou métaboliques permet une meilleure évaluation diagnostic du statut ganglionnaire pelvien lors du bilan initial. Elles sont nécessaires à l'évaluation de la maladie en place, permettant d'adapter le traitement.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'obtenir une sensibilité à 39% avec une spécificité de 82% pour le diagnostic des adénopathies pelviennes [41]. Les faisceaux d'arguments en faveur d'une atteinte ganglionnaire étant un petit axe de plus de 8 mm et une forme arrondie avec perte du centre graisseux.

En imagerie nucléaire, les avancées diagnostiques permettent de proposer des examens performants. Rappelons dans un premier temps qu'il n'y a pas d'indication au TEP au FDG dans le bilan ganglionnaire du fait de la faible avidité du cancer de la prostate pour le glucose.

- Le TEP-scanner à la Choline permet une bonne détection des ganglions secondaires d'un cancer de prostate, sans pouvoir se substituer au curage, avec une sensibilité de 42 à 56% et une spécificité de 94 à 99% [42,43]. Cet examen est encore plus performant lorsqu'il est couplé à l'IRM.
- Le TEP PSMA (Prostate Specific Membran Antigen) au Gallium-68 semble plus performant encore avec une sensibilité allant de 30 à 99% selon les données de la littérature [44,45], et une spécificité >90%, pour taux plus faible de PSA sérique [45] :

Tableau 5: taux de positivité du TEP-PSMA en fonction du PSA sérique selon Perera et al.

Taux de PSA (ng/mL)	Positivité du TEP PSMA-Ga68
0-0,2	42 %
0,2-1	58 %
1-2	76 %
>2	95 %

Dans le cadre d'un cancer de prostate à risque intermédiaire ou à haut risque, le TEP scanner au PSMA permet d'obtenir une sensibilité de 66%, une spécificité de 99% et une exactitude de 89% [46].

L'étude de Koerber et al. [47] propose la réalisation TEP-PSMA en bilan d'extension initial systématique pour 280 patients atteints d'un cancer de prostate naïf de tout traitement. Quarante pour cent de ces patients présentaient un cancer à haut risque selon la classification d'Amico. Pour 32,1% des patients le diagnostic d'une ou de plusieurs localisations ganglionnaires pathologiques était permis dans cette cohorte. Ces résultats étaient concordants avec ceux estimés par la formule de Partin.

La cinétique rapide du temps de doublement du PSA serait associée à de meilleurs taux de détections. Le taux de détection globale de ganglions suspects chez les patients bénéficiant d'une imagerie pré-thérapeutique était de 40% dans cette méta-analyse.

La découverte d'une maladie avec atteinte ganglionnaire d'emblée n'est donc pas un évènement rare dans le cadre d'un cancer de prostate grâce aux moyens d'imageries modernes, notamment à haut risque selon d'Amico. Le bilan diagnostique doit être adapté à la présentation clinique.

3.3 Traitement local de la maladie métastatique :

3.3.1 Traitement local du primitif :

La place du traitement local de la maladie primitive dans le cadre d'une maladie métastatique d'emblée dispose de données solides.

L'essai de phase III STAMPEDE [48], regroupait 2061 patients et proposait une randomisation en 1:1 entre traitement par hormonothérapie de première génération associée à de l'acétate d'abiratéron et radiothérapie prostatique (+/- chimiothérapie par docétaxel en cas de forte charge tumorale), ou prise en charge par thérapies systémiques uniquement, sans radiothérapie. La radiothérapie prostatique était proposée selon les schémas de 55 Gy en 20 fractions, ou 36 Gy en 6 fractions. Dans le sous-groupe des patients porteurs d'une faible charge tumorale (défini selon l'étude CHARTED [49] : jusqu'à trois métastases et sans atteinte viscérale ou extra-axiales) ne recevant pas de chimiothérapie la survie globale est prolongée dans le groupe traité par radiothérapie, de 49,1 mois contre 45,4 mois dans le

groupe contrôle, ces résultats sont significatifs avec $p = 0.0009$. La survie sans progression s'améliorait de 31,1 mois, versus 27,4 mois dans le groupe contrôle ($p < 0.0001$).

L'essai HORRAD [50] incluait les patients atteints d'un cancer de prostate métastatique synchrone, avec une randomisation entre hormonothérapie continue et radiothérapie prostatique associée à l'hormonothérapie au long cours (70 Gy en 35 fractions, ou 57,76 Gy en 19 fractions). Le critère de jugement principal était la survie globale. Quatre cent trente-deux patients ont été inclus, et bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les deux groupes, les patients porteurs d'une faible charge métastatique (moins de 5 lésions ici) semblent bénéficier de l'irradiation prostatique. La médiane de survie globale est de 45 mois dans le groupe irradié et de 43 mois pour les patients traités par hormonothérapie seule (IC95% [0,42;1,10] HR = 0,68).

Ces deux essais permettent de conclure que l'irradiation locale de la maladie primitive prostatique dans le cadre d'une maladie métastatique synchrone de faible charge tumorale, permet d'apporter un gain en survie sans progression et en survie globale.

3.3.2 Traitement local des oligo-métastases :

L'irradiation stéréotaxique de toutes les cibles métastatiques en situation de récurrence métachrone permettrait également de prolonger les survies sans progression, comme démontré dans les essais prospectifs disponibles[51,52] développés ci-dessous.

- L'essai ORIOLE[53], incluait des patients atteints d'une première récurrence oligo-métastatique (jusqu'à 3 métastases) avec un temps de doublement du PSA < 15 mois. La randomisation était faite en 2:1 entre radiothérapie stéréotaxique des cibles, ou observation avec évaluation à six mois -il n'y avait donc pas d'hormonothérapie instaurée initialement-, 54 patients ont été inclus, dont 36 traités par radiothérapie à dose ablative. L'objectif principal était la survie sans progression à 6 mois, qu'elle soit clinique, biologique, ou radiologique. Les résultats sont en faveur de la radiothérapie stéréotaxique avec 19% de progression à six mois des patients irradiés, contre 61% dans le groupe contrôle ($p = 0,005$). Le profil de tolérance était tout à fait acceptable, sans toxicité de grade 3 constatée.

- L'essai de phase II randomisé STOMP[51], incluait 62 patients oligo-récurents avec augmentation du PSA après un traitement radical, porteurs de trois métastases maximum, diagnostiquées par un TEP-Choline. Les patients étaient randomisés en 1:1 entre surveillance ou traitement ablatif des cibles métastatiques (par radiothérapie stéréotaxique ou chirurgie), et stratifié selon le temps de doublement de PSA et la présence de métastases ganglionnaires. Le critère de jugement principal était l'ADT-FS. Avec un suivi médian de trois ans, le groupe bénéficiant d'un traitement local avec un délai significativement plus long avant la mise en place d'une nouvelle ligne thérapeutique, passant de 13 mois versus 21 mois pour les patients traités
- Récemment publié, l'essai SABRT-Comet incluait 99 patients oligo-métastatique, porteur de 1 à 5 métastases. Le protocole permettait l'inclusion de plusieurs histologies, et 16 patients atteints d'un cancer de la prostate ont été inclus. La randomisation, en 2:1, proposait l'irradiation en condition stéréotaxique et à doses ablatives de toutes les cibles métastatiques et soins de supports, contre soin de supports optimum seuls. L'actualisation des données à 5 ans démontre un gain en survie globale en faveur de la radiothérapie avec 42,3% de patient vivant à 5 ans, et 17,3% dans le groupe au traitement de support uniquement ($p=0.006$)[54].

L'irradiation en condition stéréotaxique et à dose ablatif de toutes les cibles oligo-métastatiques métachrone permet un excellent contrôle local, et un allongement de la survie sans progression, voir de la survie globale.

Les données de la science actuelle nous permettent d'affirmer que la radiothérapie prostatique seule apporte un gain de survie sans progression et de survie globale dans le cadre de la maladie métastatique synchrone de faible charge tumorale. Dans le cadre l'irradiation de toutes les cibles oligo-métastatiques métachrones, on retrouve une amélioration du pronostic des patient à la mise en place d'un traitement focal. Il n'y a pas de donnée disponible dans le cadre du traitement ablatif à la fois du primitif et des cibles oligo-métastatiques synchrone.

3.4 Possibilités dosimétriques, données de tolérance :

Les techniques de radiothérapie moderne permettent d'escalader la dose aux volumes cibles en épargnant les volumes sains avoisinants.

L'essai Oligo-pelvis [55], a inclus des patients traités par radio-hormonothérapie les cancers de prostate récidivant sous forme de métastases ganglionnaires pelviennes. Les patients bénéficient d'un traitement par radiothérapie en RCMI à la dose de 54 Gy sur le pelvis, avec boost intégré de 66 Gy sur les ganglions envahis. L'irradiation est associée à une hormonothérapie de six mois. Les auteurs ont fournis les données précoces des toxicités aiguës et ne montrent pas de majoration des effets secondaires [56][tableau 7]. Dans l'étude de phase II préliminaires[57], parmi les 74 patients inclus 10% présentaient une toxicité urinaire de grade 2, et 2% présentaient une toxicité digestive de grade 2, sans toxicité de grade 3 relevée à deux ans de suivi.

Tableau 6: Pourcentage des toxicités aiguës rapportées par l'étude OLIGOPELVIS

		1 mois post-RT	1 an post-RT
Toxicités urinaires	Grade 2	13,4%	6%
	Grade 3	0%	5,5%
Toxicités digestives	Grade 2	14,9%	6%
	Grade 3	0%	0%

Ces résultats sont encourageants, à noter que près de la moitié des patients inclus avaient déjà été irradiés sur la prostate. L'analyse en sous-groupe de ces patients ne montre pas d'augmentation significative des effets secondaires à un mois ou un an post-radiothérapie comparativement aux symptômes initiaux.

Certaines études récentes traitent de l'irradiation prostatique et pelvienne avec escalade de dose sur le pelvis en cas de risque d'atteinte ganglionnaire élevé [58,59], et confirment la faisabilité du traitement. A titre d'exemple l'étude PLATIN-1 [59], étude récente, prospective de phase II. Elle proposait d'adapter le traitement de radiothérapie externe pour les patients atteints d'un cancer de prostate avec un risque ganglionnaire supérieur ou égal à 20% selon

les normo-grammes. Les patients étaient traités à hauteur de 76,5 Gy sur la prostate, et 51 Gy sur les aires ganglionnaires pelviennes, par RCMi/IGRT. L'hormonothérapie était associée pour une durée de 2 ans. La survie globale à 5 ans était de 94,5%, et la survie sans progression biologique de 83,6%. Il n'y a pas eu d'effet secondaire gastro-intestinal ou urinaire de grade 4, de la même manière la qualité de vie n'était pas altérée à la comparaison des données EORTC de référence.

D'un point de vue radiobiologique, le cancer de la prostate a un rapport alpha/beta est estimé entre 1 et 3Gy[60,61]; ces tissus sont sensibles à une augmentation de la dose par fraction. Les possibilités des techniques modernes de radiothérapie permettent la réalisation de surimpression intra-fraction dite de « boost intégré » avec une escalade de dose par fraction dans les volumes d'intérêt au cours de l'irradiation. C'est le principe du « dose painting », technique dosimétrique permise grâce à la RCMi permettant au cours d'une même fraction de délivrer des doses différentes dans des volumes distincts.

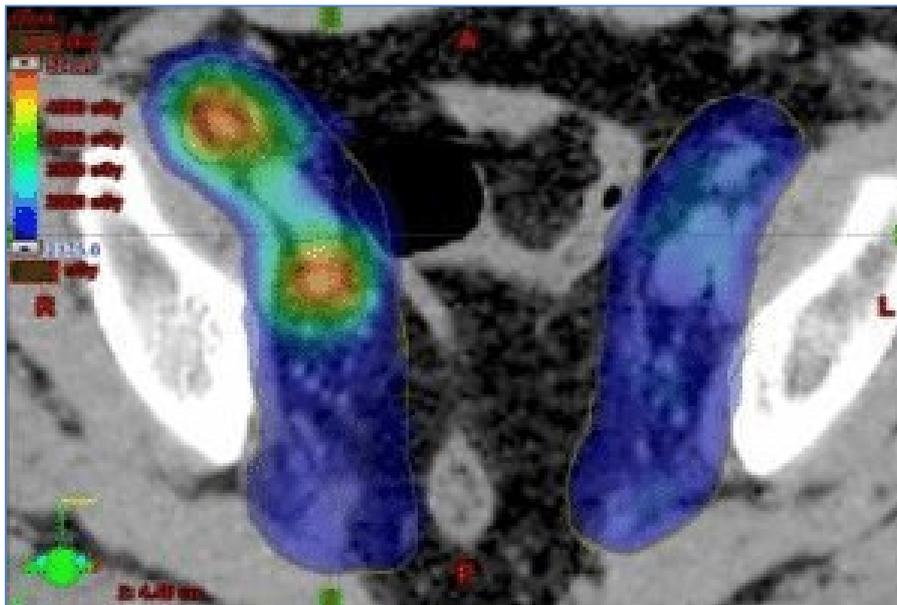


Figure 2 : Dosimétrie avec boost intégré sur une adénopathie pelvienne

3.5 Place de la radiothérapie guidée par l'image :

Les avancées techniques dans la mise en place de modules de contrôle de positionnement embarqués permettent une meilleure précision, et ainsi une meilleure adaptation des volumes de traitements aux contraintes anatomiques.

La radiothérapie guidée par l'image, ou Image-Guided Radiation Therapy (IGRT), est une technique de référence dans la bonne délivrance du traitement de radiothérapie prostatique [62], pour le repositionnement des volumes cibles et des organes à risque avant la séance (inter fraction), mais aussi pendant l'irradiation (intra fraction). Associée à la RCMI, elle permet une épargne des tissus et donc une diminution du risque de survenue des toxicités rectales et vésicales, et autorise l'escalade de doses sans augmentation des effets secondaires radio-induits [63].

L'équipe de Crevoisier et al. [64], dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, a permis de démontrer un bénéfice clinique de l'IGRT. Quatre cent soixante-dix patients traités à la dose de 70 à 80 Gy sur la prostate, sans irradiation ganglionnaire associée, ont été randomisés entre IGRT quotidienne ou hebdomadaire. Les auteurs décrivent une diminution statistiquement significative de la survenue de toxicités digestives de grade 1 ou plus dans le groupe au contrôle positionnel quotidien. Les objectifs carcinologiques sont également en faveur de cette technique avec une amélioration de la survie sans progression biochimique (HR = 0,45 [95% CI, 0,25 – 0,80]; p = 0,007), ou clinique (HR = 0,50 [95% CI, 0,24-1,02]; p = 0,057). Il apparaît également que le nombre de second cancer dans le groupe à contrôle quotidien apparaît plus élevé (HR = 2,21 [95% CI, 1,10-4,44]; P = ,026), expliquant probablement la survie globale plus faible dans ce groupe (HR = 2,12 [95% CI, 1,03-4,37]; p = 0,042). Les nouvelles localisations cancéreuses ne sont pas dans le champ d'irradiation.

Ces résultats, surprenant, ne remettent pas en cause la place de l'IGRT dans ce cadre, qui semble offrir une épargne des toxicités et une amélioration de contrôle tumoral, peut-être en permettant d'augmenter la dose totale.

4 Matériel et méthode :

4.1 Méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective uni-centrique afin d'évaluer le bénéfice et la toxicité de l'irradiation prostatique et pelvienne avec boost intégré dans les volumes

ganglionnaires pathologiques dans le cadre de la prise en charge par radio-hormonothérapie d'un cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne d'emblée.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la radiothérapie prostatique et pelvienne avec boost intégré sur les adénopathies pathologiques dans le cadre d'un cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne d'emblée. Nous avons choisi pour critère de jugement principal la survie sans progression correspondant au délai entre le début de la radiothérapie et la progression biologique, clinique ou radiologique, ou le décès quelle qu'en soit la cause.

Les objectifs secondaires choisis traitaient de l'efficacité et de la tolérance de la radiothérapie avec les critères de jugement secondaires suivants :

- Le taux de contrôle local.
 - La survie sans récurrence biologique définie comme le délai entre le début de la radiothérapie et la récurrence biologique définie comme le nadir du PSA + 2ng/mL.
 - La survie sans métastase définie comme le délai entre le début de la radiothérapie et la survenue de métastase documentée par l'imagerie.
 - La survie globale définie comme le délai entre le début de la radiothérapie et le décès quelle qu'en soit la cause.
 - La survie spécifique de cancer de la prostate définie comme le délai entre le début de l'irradiation prostatique et le décès par progression du cancer prostatique.
 - Les toxicités urinaires et digestives post-traitement (< 3mois) et chronique (\geq 6mois) évaluée selon les critères CTCAE version 4 [18].
- Les patients inclus sont ceux pris en charge entre 2011 et 2019 et répondant aux critères suivants :
 - Patient majeur.
 - Atteint d'un cancer de prostate histologiquement prouvé.
 - Maladie localement avancée avec découverte d'adénopathie pelvienne au bilan diagnostique.
 - Traités par radiothérapie et hormonothérapie de première génération (agoniste ou antagoniste de la LHRH ou anti-androgène).

- Traités par radiothérapie prostatique et pelvienne avec boost intégré sur les ganglions pelviens pathologiques ; et les patients opérés, puis irradiés sur la loge de prostatectomie et le volume pelvien avec boost intégré sur la ou les adénopathies en place, dans la séquence thérapeutique initiale de la prise en charge (non-négativisation du PSA post-chirurgical, adénopathie en place aux examens d'imagerie). Dans le cadre d'une prise en charge multimodale.
- Critères d'exclusion :
 - Patients sans atteinte ganglionnaire.
 - Patients métastatiques.
 - Patients traités par radiothérapie prostatique et ou pelvienne sans boost intégré sur les adénopathies pathologiques.
 - Patients opérés par prostatectomie totale puis irradié pour rattrapage (ré-ascension du PSA).

- Les données suivantes seront collectées dans le formulaire de recueil type Excel® :

-Date de naissance.

-Date du diagnostic.

-Chirurgie première : oui / non.

-Date chirurgie .

-PSA pré-prostatectomie.

-Curage : oui/ non.

-Type de curage : ilio-obturateur / étendu.

-Marges de résection : R0 / R1 / R2.

-PSA post prostatectomie.

-Date PSA post-prostatectomie.

-PSA pré-radiothérapie.

-Date PSA pré-radiothérapie.

-Temps de doublement du PSA.

-Stadification TNM.

-Si T4 : atteinte rectum / vessie / uretère / anus.

-N en place : oui / non.

-Localisation N : ilio-obturateur droit ou gauche / iliaque Interne droit ou gauche /

Iliaque Externe droit ou gauche / pré-sacrée / méso-rectal / lombo-Aortique /

Bifurcation--Aortique / inguinale droite ou gauche.

-Imagerie découverte N : scanner / TEP-Choline / TEP-PSMA / IRM.

-Gleason majoritaire.

-Gleason minoritaire.

-Score de Gleason total.

-Symptomatologie urinaire initial (Grade 1 à 4 selon le CTCAE).

- Symptomatologie digestif initial (Grade 1 à 4 selon le CTCAE).

-Hormonothérapie associée : oui / non.

- Type hormonothérapie : agoniste / antagonistes de la LH-RH.
- Date début hormonothérapie.
- Date fin hormonothérapie.
- Date début irradiation.
- Date fin irradiation.
- IGRT : oui / non.
- Dose totale prostate.
- Dose par fraction prostate.
- Dose totale vésicules séminales.
- Dose par fraction vésicules séminales.
- Dose totale boost ganglionnaire.
- Dose par fraction boost ganglionnaire.
- Simultaneous Boost Integrated (SIB) : oui / non.
- Dose totale pelvis.
- Dose par fraction pelvis.
- PSA post radiothérapie.
- Date PSA post radiothérapie.
- Nadir PSA post-traitement.
- Nadir date PSA post-traitement.
- Toxicités génito-urinaires aigues maximales (Grade 1 à 4 selon le CTCAE).
- Toxicités gastro-intestinales aigues maximales (Grade 1 à 4 selon le CTCAE).
- Toxicités génito-urinaires tardives maximales (Grade 1 à 4 selon le CTCAE).
- Toxicités gastro-intestinales tardives maximales (Grade 1 à 4 selon le CTCAE).
- Récidive : oui / non.
- Dosage PSA récidive.
- Date PSA récidive.
- Date récidive ganglionnaire : oui / non.
- Récidive ganglionnaire : Territoire irradié / hors champ.
- Localisation récidive ganglionnaire : ilio-obturateur droit ou gauche / iliaque Interne droit ou gauche / Iliaque Externe droit ou gauche / pré-sacrée / méso-rectal / lombo-Aortique / Bifurcation-Aortique / inguinale droite ou gauche.
- Récidive métastatique : oui / non.
- Date récidive métastatique.
- Localisation métastatique : os / poumon / foie / autre.
- Traitement de la récidive : oui / non.
- Type de traitement : ré-irradiation / hormonothérapie de première génération / hormonothérapie de seconde génération / chimiothérapie / chirurgie / hormono-chimiothérapie / radio-hormonothérapie / radio-hormono-chimiothérapie.
- Date des dernières nouvelles.
- Date de décès.
- Cause décès : cancer de la prostate / complication du traitement / autre.
- Résistance à la castration : oui / non.
- Date résistance à la castration.
- Résistance à la castration pendant l'hormonothérapie adjuvante.

4.2 Statistiques :

Les statistiques ont été réalisées sur le logiciel R version 3.6.3 (R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL: <http://www.R-project.org>).

Nous avons réalisé les courbes de survies grâce à la méthode de Kaplan-Meier, pour la survie sans progression et la survie globale. Les courbes de survies ont également été calculées en fonction du traitement initial reçu : soit chirurgie première puis radiothérapie ou radio-hormonothérapie exclusive. Nous avons défini la survie sans progression biologique comme le délai entre la fin de la radiothérapie prostatique et pelvienne et la ré-ascension du PSA selon les critères de Phoenix[65], la survie sans progression radiologique était définie comme le temps entre la fin de l'irradiation et la progression de lésions cibles connues ou l'apparition de nouveaux éléments d'allures secondaires. La survie globale était définie par le délai entre la fin de la radiothérapie et le décès toute cause. Les symptômes gastro-intestinaux et génito-urinaires ont été relevés avant la radiothérapie, en phase aiguë soit moins de trois mois avant la fin de la radiothérapie, et en phase chronique à la relecture des consultations de surveillance carcinologique (retenant le grade de toxicité maximale constaté).

Les analyses statistiques univariées ont été obtenues grâce au modèle de Cox.

5 Résultats :

5.1 Données de population :

Quarante et un patients traités par radiothérapie avec boost intégré pour cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire initiale ont été inclus, entre 2011 et 2019. L'âge médian au diagnostic de 68,3 ans (75% IQR 62,7-70,8). Le score de Gleason était à 7 pour 23 patients (56,2%), 17 patients (41,4%) présentaient un score de Gleason supérieur à 7. Le taux de PSA au diagnostic était mesuré à 15,45 ng/mL en médiane (75% IQR : 7,12-32,72ng/mL). Vingt-trois patients, soit 56,2% présentaient une maladie classée initialement T3, 13 patients

(31,7%) présentaient une atteinte classée T2, et 3 patients (7,3%) présentaient une atteinte T4. L'atteinte ganglionnaire était unique pour 21 patients (51,2%), 13 patients (31,7%) présentaient deux adénopathies pathologiques, 3 patients (7,4%) présentaient trois ganglions et 4 patients (9,7%) en présentaient plus de trois. Les données démographiques des patients sont détaillées dans le [tableau 8].

Tableau 7 : Données de population

Nombre de patients	41
Age au diagnostic, médiane	68,3 ans (75% IQR 62,7-70,8)
GS au diagnostic :	
- 6	2,4% (1)
- 7	56,2% (23)
- 8	12,2% (5)
- 9	24,4% (10)
- 10	4,8% (2)
PSA au diagnostic, médiane	15,45 ng/mL(75% IQR : 7,12-32,72)
Stade T initial :	
- T1	4,8% (2)
- T2	31,7% (13)
- T3	56,2% (23)
- T4	7,3% (3)
Classe de risque de d'Amico:	
- Bas	2,4% (1)
- Intermédiaire	56,1% (23)
- Haut	41,5% (17)
Symptômes au diagnostic :	
- génito-urinaires gr 0/1/2/3/4	39,2% (16)/ 46,3% (19)/12,1% (5)/2,4% (1)/0
- gastro-intestinaux gr 0/1/2/3/4	92,7% (38)/7, 3% (3)/0/0/0
Nombre de ganglions pelviens :	
- 1	51,2% (21)
- 2	31,7% (13)
- 3	7,4% (3)
- >3	9,7% (4)
Imagerie de détection des ganglions :	
- Scanner	26,8% (11)
- IRM	41,5% (17)
- TEP-scanner Choline	31,7% (13)

Au diagnostic initial, peu de patients avaient des symptômes digestifs avec 38 patients (92,7%) sans gêne fonctionnelle, et 3 patients (7,3%) présentaient une symptomatologie gastro-intestinale de grade 1 (diarrhées de grade 1). Sur le plan urinaire, 16 patients (39,2%) n'avaient pas de symptômes initiaux, 19 patients (46,3%) présentaient des symptômes de grade 1, surtout des troubles fonctionnels obstructif mineurs. Cinq patients (12,1%) présentaient des troubles dysuriques de grade 2, et 2 patients ont bénéficié d'une RTUV avant la prise en charge thérapeutique, seul un patient (2,4%) présentait d'emblée une symptomatologie urinaire de classe 3 avec hématurie initiale.

Les examens d'imagerie diagnostique pour bilan des adénopathies pelviennes étaient répartis entre le scanner, l'IRM et le TEP-Scanner à la Choline. Le diagnostic de l'atteinte ganglionnaire initiale a été obtenu au moyen d'IRM pour 17 patients (41,4%), par TEP scanners à la choline pour 13 patients (31,7%) et par scanners avec injection de produit de contraste pour 11 patients (26,8%).

Au total 73 adénopathies ont été traitées pas boost intégré. Vingt-sept (37,0%) adénopathies étaient localisées en territoire iliaque interne droit ou gauche, 16 (21,9%) en iliaque externe droit ou gauche, et 16 (21,9%) en ilio-obturateur droit ou gauche. Ces trois territoires de drainage représentent quasiment 75% des localisations ganglionnaires. De manière moins fréquente, 9 localisations méso-rectales (12,3%) ont été constatées, 2 en pré-sacré (2,7%), 2 en lombo-aortique bas (2,7%) et une en inguinal droit (1,5%). La répartition des adénopathies pelviennes est imagée sur la [figure 2] ci-dessous.

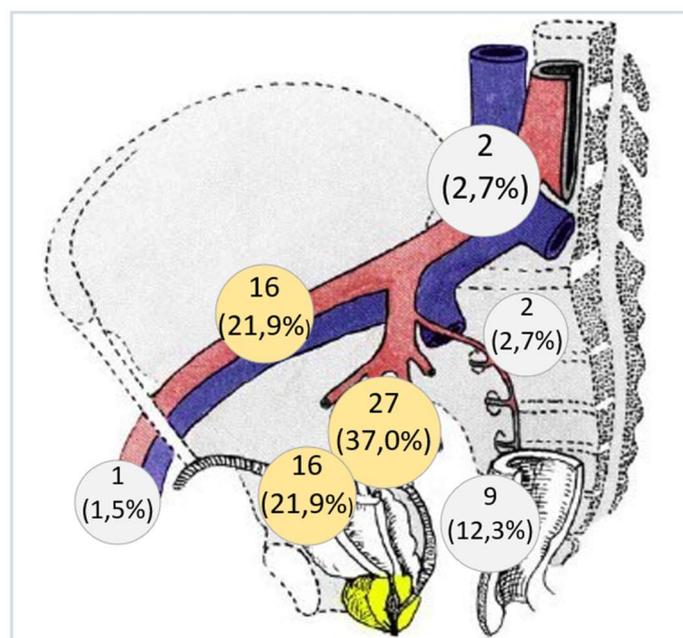


Figure 3 : Répartition de l'atteinte ganglionnaire de notre série.

Trente-quatre patients soit 83% étaient traités par radio-hormonothérapie exclusive, 7 patients (17%) ont d'abord été traités par prostatectomie puis par radiothérapie pelvienne complémentaire en cas d'adénopathie restée en place (geste sans curage associé ou curage n'ayant pas permis l'exérèse tous les ganglions pathologiques).

L'hormonothérapie consistait très largement en un traitement par agonistes de la LHRH (95,2%) débuté en moyenne 1,6 mois avant le début de la radiothérapie (75% IQR : 1,1-2,2mois). La durée médiane de déprivation androgénique est de 18,2 mois (75% IQR : 15,0-29,9mois).

La radiothérapie a été délivrée à la dose de 76 Gy en médiane en 38 fractions de 2 Gy sur le volume prostatique, comme au niveau des vésicules séminales. Les adénopathies pathologiques ont été traitées à la dose médiane de 55 Gy (75% IQR : 50,6-55,2Gy), par 23 fractions de 2,4 Gy, toutes avec la technique du boost intégré par RCMI. Avec un rapport alpha/beta à 2, la dose équivalente biologique moyenne était calculée à 60,5 Gy au niveau de ces adénopathies pathologiques. Les volumes pelviens prophylactiques ont tous reçu 46 Gy en 23 fractions de 2 Gy. Tous les patients ont bénéficié d'une radiothérapie guidée par l'image par scanners quotidiens. Les données des traitements réalisées sont répertoriés dans le [tableau 9].

Tableau 8 : Données du traitement initial

Durée hormonothérapie néo-adjuvante	1,6 mois (75% IQR : 1,1-2,2)
Durée hormonothérapie initiale, médiane	18,20 mois (75% IQR : 15,0-29,9)
Type d'hormonothérapie : - Agonistes de la LHRH - Antagonistes de la LHRH	95,2% (n=39) 4,8% (n=2)
Traitement initial : - Radiothérapie externe - Chirurgie	83,0% (n=34) 17,0% (n=7)
Prostate / loge : (valeurs médianes) - Dose totale - Dose par fraction	76,0 Gy (IQR 75% : 76,0-78,0 Gy) 2,0 Gy (IQR 75% : 2,0-2,0 Gy)
Vésicules séminales (non opérés): (valeurs médianes) - Dose totale - Dose par fraction	76,0 Gy (IQR 75% : 76,0-78,0 Gy) 2,0 Gy (IQR 75% : 2,0-2,0 Gy)

Adénopathie pelvienne : (valeurs médianes)	
- Dose totale	55 Gy (IQR 75% : 50,6-55,2 Gy)
- Dose par fraction	2,2 Gy (IQR 75% : 2,2-2,4 Gy)
Pelvis : (valeurs médianes)	
- Dose totale	46,0 Gy IQR 75% : (46,0-46,0 Gy)
- Dose par fraction	2,0 Gy (IQR 75% : 2,0-2,0 Gy)
SIB :	
- Oui	100%
- Non	0%
BED volume ganglionnaire ($\alpha/\beta=2$)	60,5 Gy (IQR 75% : 53,1-60,7Gy)
IGRT	100%

5.2 Données de survie :

Au moment de l'analyse statistique nous avons le délai de suivi médian était de 20,3 mois (75% IQR : 12,6-55,2 mois). Onze patients ont récidivé au cours du suivi avec une médiane de 12,5 mois, sous hormonothérapie pour 6 d'entre eux. Tous les patients présentant une récurrence ont été diagnostiqués par une réévaluation du PSA, La survie sans progression biologique médiane était de 43,9 mois en médiane (CI95 = 25,7-NA mois) [figure 3]. Le taux de survie sans progression biologique est de 87,5% à un an, de 84,1% à deux ans, de 57,5% à trois ans, et de 38,4% à quatre et cinq ans. Les 11 patients ayant récidivé ont tous présenté une évolution métastatique documentée aux moyens d'examen de radiologie. La survie sans métastases médiane était de 44,3 mois (CI95 = 31,0-NA mois) [figure 4]. Quarante-cinq pourcents des patients à un an, 81,8% à deux ans, 62,3% à trois ans, 34,6% à quatre et cinq ans, n'ont pas présenté de progression radiologique. Cinq patients sont décédés au cours du suivi, la médiane de survie globale, entre la fin de la radiothérapie pelvienne et le décès toute cause, n'était pas atteinte [figure 5]. Le taux de survie globale est de 95,1% à un an, de 91,4% à deux ans, de 85,3% à trois ans et quatre ans de suivi. Aucune rechute locale n'a été constatée dans notre série [tableau 10]. Les [figures 3,4 et 5] apportent les courbes de survie sans progression biologique, radiologique et de survie globale.

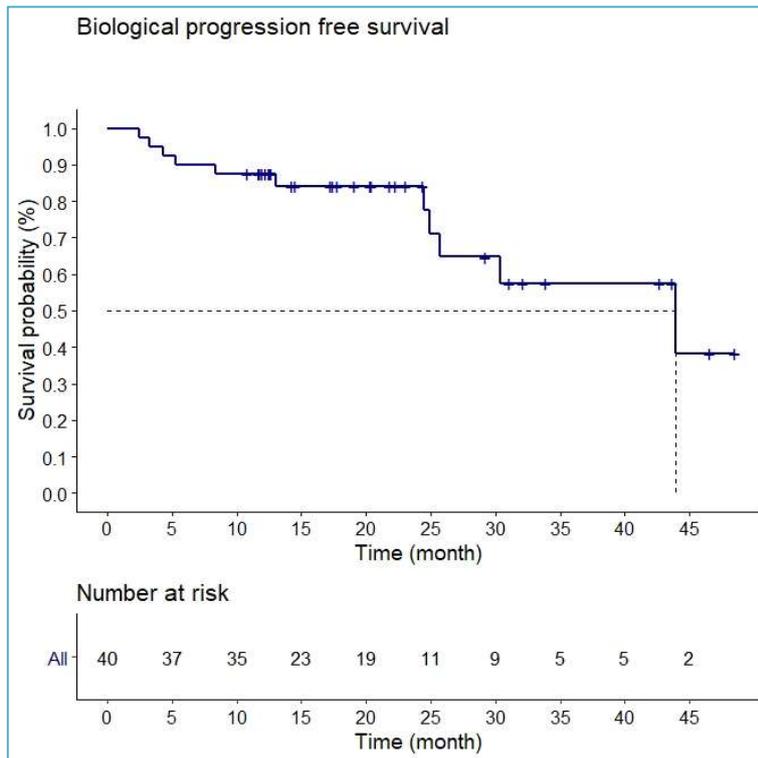


Figure 4 : Survie sans progression biologique

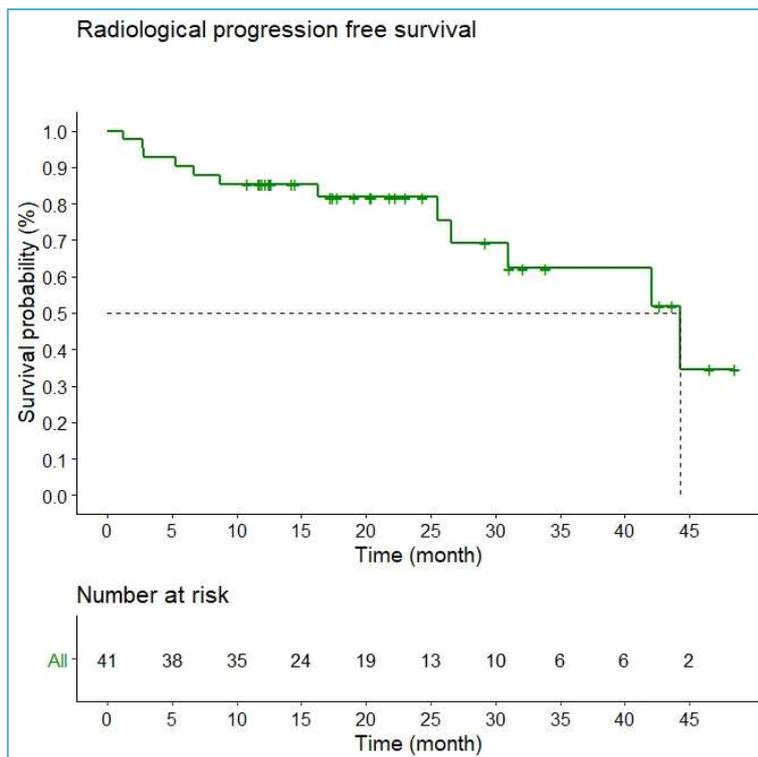


Figure 5 : Survie sans progression radiologique

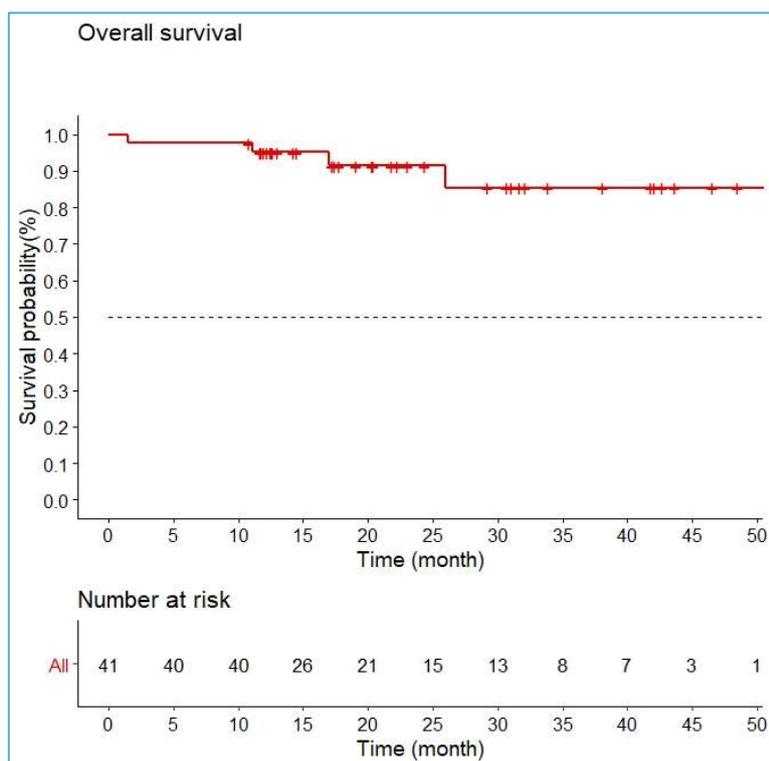


Figure 6 : Survie globale

Le premier dosage du taux de PSA après radiothérapie a été dose après un délai médian de 2 mois (75% IQR = 1,1-2,4 mois) avec un taux de 0,21 ng/mL en médiane (75% IQR = 0,025-0,59 ng/mL), Le nadir moyen du PSA était indetectable et obtenu après un délai médian de 9 mois (75% IQR = 3,52-14,62 mois) de surveillance post traitement initial, pour 65,8% des patients (n=27).

Tableau 9 : Données de survies

PSA post-RT, médiane	0,21 ng/mL (75% IQR = 0,025-0,59)
Délai avant dosage PSA post-RT, médiane	1,80 mois (75% IQR = 1,1-2,4)
Nadir du PSA, médiane	0,014 ng/mL (75% IQR = 0,01-0,275)
Délai avant dosage du nadir du PSA, médiane	8,75 mois (75% IQR = 3,52-14,62)
Survie globale, médiane	Non atteinte
Survie sans progression biologique, médiane	43,9 mois (CI95 = 25,7-NA)
Survie sans métastase, médiane	44,3 mois (CI95 = 31,0-NA)
Rechute locale (dans le champ)	0

Les 11 patients présentant une récurrence biochimique ont tous présenté une progression documentée aux examens de radiologie, dont 4 ganglionnaires et 9 métastatiques (deux patients avaient à la fois des localisations ganglionnaires et viscérales). Aucune récurrence dans le champ d'irradiation n'a été constatée. Toutes les récurrences ganglionnaires étaient lombos-aortiques et en dehors du champ d'irradiation ; 7 des récurrences métastatiques constituait en une atteinte secondaire osseuse uniquement. Deux patients ont présenté une évolution métastatique diffuse avec des localisations ganglionnaires, osseuses et hépatiques pour le premier, et ganglionnaires, osseuses et pulmonaires, pour le second.

L'analyse univariée ne démontre pas de différence significative sur les analyses de sous-groupe en fonction du score de Gleason, du PSA initial, du nombre de ganglions, de la dose équivalente biologique [tableau 11]. La comparaison entre les patients opérés initialement ou traité par radiothérapie externe exclusive n'a pas permis de mettre en avant de différence significative en termes de survie sans progression biologique, probablement dû au faible effectif de notre série.

Tableau 10 : Résultats de l'analyse univariée

	PFS médiane (mois)	PFS à 1 an	PFS à 2 ans	PFS à 3 ans
Population globale	43,9	87,5%	84,1%	57,5%
Score de Gleason initial	p = 1			
- ≤7 (n=24)	30,4	91,7%	86,6%	46,2%
- >7 (n=17)	43,9	81,2%	81,2%	81,2%
PSA initial	p = 0,3			
- ≤15 (n=20)	30,4	100%	100%	46,9%
- >15 (n=21)	43,9	76,2%	67,7%	67,7%
Traitement initial	p = 0,3			
- Radiothérapie (n=34)	NA	84,8%	80,4%	80,4%
- Chirurgie (n=7)	28,0	100%	100%	25,0%
Nombre d'adénopathies	p = 0,9			
- ≤2 (n=34)	49,3	88,2%	84,7%	55,6%
- >2 (n=7)	NA	83,3%	83,3%	83,3%
BED (adénopathies)	p = 0,4			
- <55 (n=19)	NA	88,9%	88,9%	71,1%
- ≥55 (n=22)	43,9	86,4%	80,2%	50,1%

La comparaison entre les patients opérés initialement ou traité par radiothérapie externe exclusive n'a pas permis de mettre en avant de différence significative en termes de survie sans progression biologique ($p=0.3$) et de survie globale ($p=0.2$) [figures 6 et 7]. La courbe de survie globale semble être en faveur du traitement multimodal par chirurgie puis radio-hormonothérapie, avec des courbes se séparant au cours du suivi. Certains patients semblent bénéficier de cette séquence de traitement.

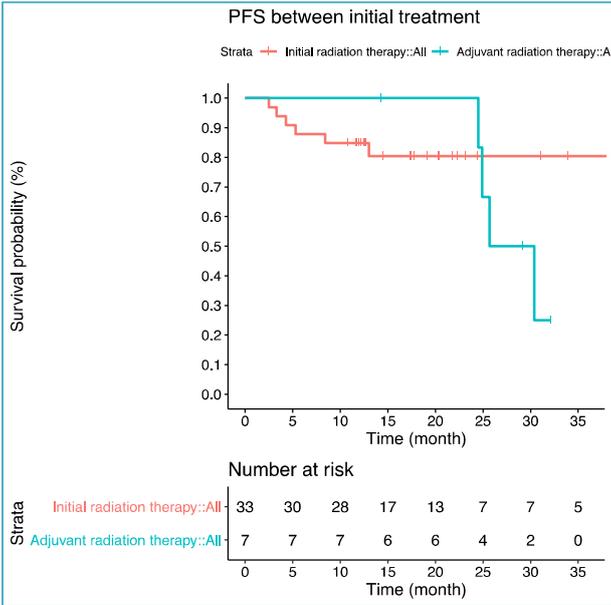


Figure 7 : Survie sans progression biologique en fonction du traitement initial

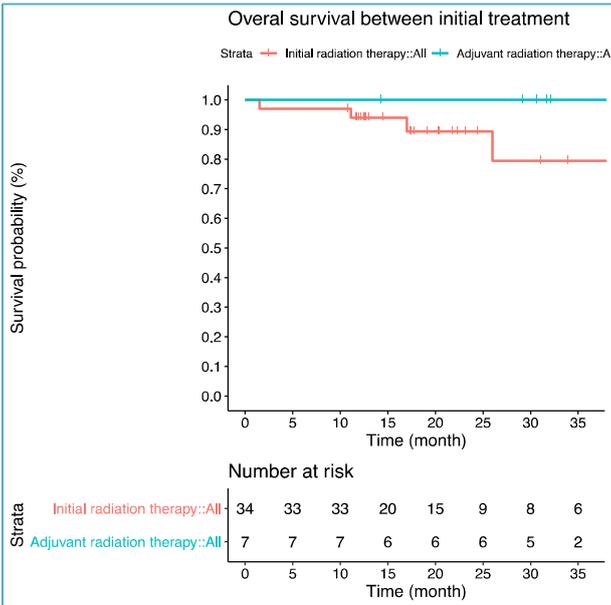


Figure 8 : Survie globale en fonction du traitement initial

Les courbes de survie sans progression en fonction des analyses univariées sont présentées dans la [figure 8], sans facteur significativement associé au pronostic.

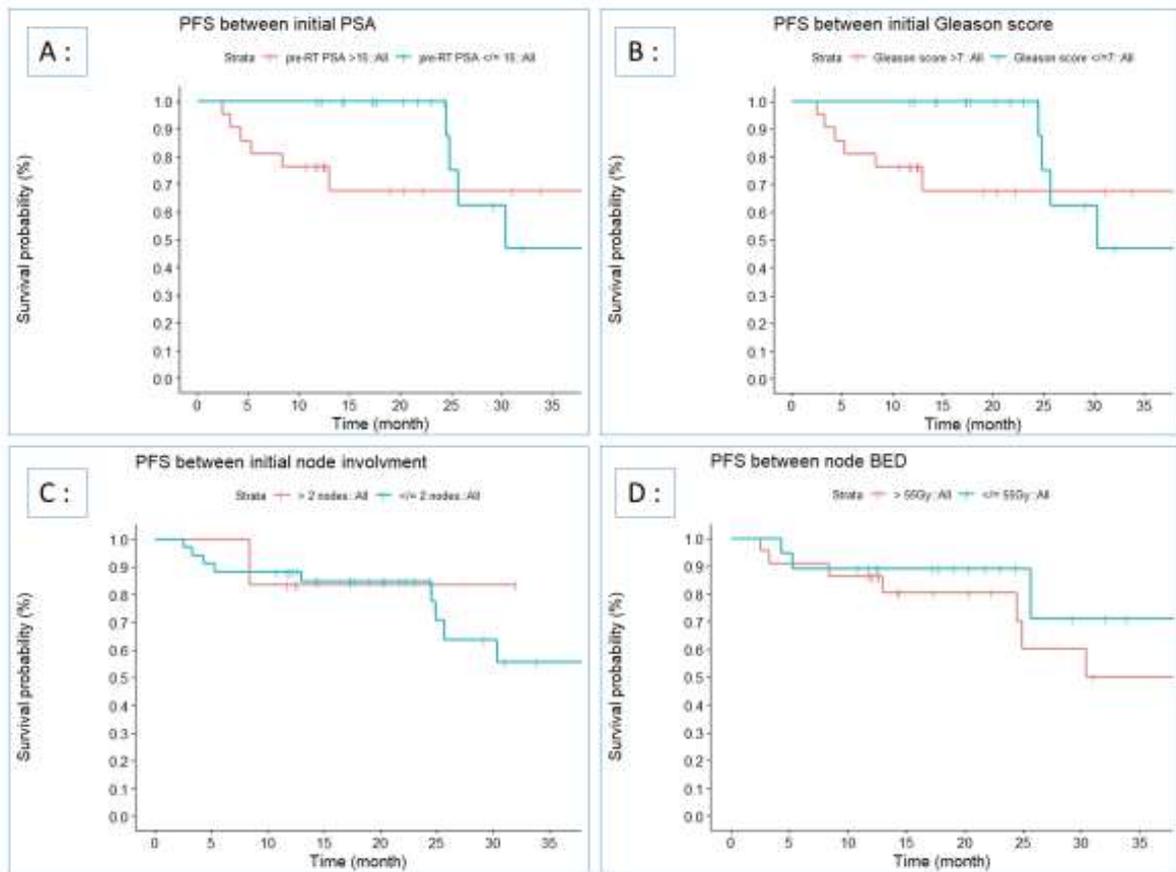


Figure 9 : Survie sans progression biologique en fonction : A : du taux de PSA initial ; B : du score de Gleason initial ; C : du nombre de ganglions pathologiques ; D : de la dose equivalente biologique prescrite.

5.3 Données de toxicité :

Sur le plan génito-urinaire, et en phase aigüe : 24 patients (58,5%) présentaient une toxicité de grade 1, 13 patients (31,7%) présentaient des symptômes urinaires de grade 2. Les brûlures urinaires et des pollakiurie diurnes et/ou nocturnes étaient les principales plaintes des patients. Deux patients (4,9%) ont présenté des hématuries macroscopiques non récidivantes, et donc des effets secondaires de grade 3. Trente patients (73,2%) ne présentaient pas de toxicité tardive au cours du suivi, 9 patients (22,0%) présentaient une toxicité urinaire de grade 1 (pollakiuries) et 2 patients (4,8%) présentait une toxicité de grade 2 (hématurie macroscopique non récidivante sans traitement médical nécessaire). Il n'y avait pas de toxicités urinaires de grade supérieur.

Sur le plan gastro-digestif, 25 patients (61,0%) constataient une diarrhée de grade 1 en fin de traitement, 3 patients (7,3%) présentaient des diarrhées de grade 2, et un patient (2,4%) présentait une toxicité de grade 3 avec diarrhées profuses. Douze patients (29,3%) ne présentaient aucun symptôme digestif en post radiothérapie. Les symptômes se sont amendés au cours du suivi avec 35 patients (85,4%) ne présentant pas de toxicités tardives, 4 patients (9,7%) présentaient une accélération du transit de grade 1, deux patients (4,8%) présentait une diarrhée de garde 2. Aucune toxicité de grade supérieur ou égal à 3 n'ont été rapportées [tableau 12].

Tableau 11 : Données de toxicités aiguës et tardives

Symptômes maximums, phase aiguë : grades	0	1	2	3	4
Génito-urinaires	4,9% (2)	58,5% (24)	31,7% (13)	4,9% (2)	0
Gastro-intestinales	29,3% (12)	61,0% (25)	7,3% (3)	2,4% (1)	0
Symptômes maximums, phase tardive : grades	0	1	2	3	4
Génito-urinaires	73,2% (30)	22,0% (9)	4,8% (2)	0	0
Gastro-intestinales	85,4% (35)	9,7% (4)	4,8% (2)	0	0

6 Discussion :

Nous avons mené une étude rétrospective et uni centrique pour évaluer le bénéfice de la radio-hormonothérapie pelvienne avec surimpression aux ganglions pathologiques dans le cadre d'un cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire d'emblée. Les caractéristiques initiales des patients sont classiques dans ce type de pathologie. Les patients sont âgés, avec un risque selon d'Amico majoritairement intermédiaire non favorable ou élevé. L'atteinte ganglionnaire est le plus souvent unique, en ilio-obturateur ou iliaque interne ou externe.

Nous rapportons des résultats intéressants avec une médiane de survie sans progression biologique de 43,9 mois (CI95 = 25,7-NA mois), et une survie sans progression radiologique de 44,3 mois (CI95 = 31,0-NA mois). A un, deux et trois ans, 87,5%, 84,1% et 57,5% des patients n'ont pas présenté de récurrence biologique. La médiane de survie globale n'a pas été

atteinte après 20,3 mois de suivi médian (75% IQR : 12,6-55,2 mois). A un, deux et trois ans, 95,1%, 91,4% et 85,3% des patients étaient en vie. Ces chiffres sont encourageants au vu de la présentation initiale de cette pathologie, associée à un pronostic défavorable. La proportion de patient en récurrence augmente entre la deuxième et la troisième année avec un temps médian d'exposition aux hormonothérapies de 18,2 mois. L'arrêt du traitement systémique semble être responsable d'une reprise évolutive de la maladie. La comparaison des sous-groupes entre traitement initial par radiothérapie ou chirurgie n'a pas permis de mettre en avant de différence significative en termes de survie sans progression biologique ou de survie globale ; cependant il semblerait que la survie globale soit meilleure pour les patients bénéficiant d'un traitement multimodal [figure 8]. La radiothérapie adjuvante chez les patients avec atteinte ganglionnaire d'emblée permet des survies longues et semble une indication thérapeutique pertinente, il n'y a pas d'essai dédiés à l'irradiation adjuvante des patients avec atteinte ganglionnaire d'emblée dans la littérature, à notre connaissance. Nous ne disposons pas, dans notre série, d'un délai de suivi médian nécessaire au vu des survies qui peuvent être longues dans le cadre de la pathologie prostatique, le suivi rapporte des données de survie sous hormonothérapie principalement. Des données plus matures, à 5 et 10 ans, permettraient de juger de l'efficacité réelle du traitement. En effet, la réactualisation des données à 10 ans semble être le plus informatif dans cette indication, la cinétique de récurrence de cette maladie micro-métastatique pouvant être lente[66]. L'analyse statistique univariée n'a pas permis de mettre en évidence de facteur associé à une augmentation de la survie sans progression parmi les critères historiques que sont le PSA initial, le nombre de ganglions présents au diagnostic, le score de Gleason, ou encore la dose au volume tumoral ganglionnaire. Le manque de puissance statistique en raison du faible effectif en est l'explication principale.

A notre connaissance, il n'y a pas de séries publiées concernant l'impact d'un traitement par radiothérapie avec boost intégré des adénopathies pelviennes dans le cadre d'un cancer de prostate avec ganglions pathologiques synchrones. Concernant les données de survie, nous pouvons les comparer aux études incluant les patients avec atteinte ganglionnaire d'emblée sans surimpression lors de l'irradiation. Dans leur publication explorant le bénéfice de la radio-hormonothérapie pelvi-prostatique des 177 patients avec atteinte ganglionnaire inclus dans le bras contrôle de STAMPEDE, James et al. [67] montraient une survie sans progression améliorée à 81% à deux ans dans le bras radio-hormonothérapie, nous rapportons ici 85,4% de patients sans récurrence au même suivi. Avec 57,23% de survie globale à 5 ans, l'étude de population de Lin et al. [24], rapportant les données de plus de 3.000 patients avec

atteinte ganglionnaire synchrone, traité par radio-hormonothérapie prostatique et pelvienne (contre hormonothérapie seule) présente une survie globale à 5 ans inférieure à la nôtre, calculée à 85,3% à cinq ans. La proportion d'irradiation pelvienne n'est pas connue dans cette série. Lilleby et al. [11], dans leur essai rétrospectif multicentrique traitant du bénéfice de l'irradiation pelvienne en cas d'atteinte ganglionnaire d'emblée, démontraient de meilleures survies avec 96,5% de survie globale à 5 ans, et 76,2% de survie sans progression radiologique à 5 ans, elle était de 85,3% et 34,6% respectivement dans notre série. La survie sans progression biologique de notre étude était inférieure avec 71,4% de patient n'ayant pas récidivé à cinq ans pour Lilleby et al. et de 38,5% dans notre cohorte. La cohorte bénéficiant d'un traitement local, par chirurgie ou radiothérapie, des patients présentant une atteinte ganglionnaire d'emblée dans l'étude de Seisen et al.[36] rapporte une survie globale à 5 ans similaire avec 78,8% de patients vivants, contre 85,3% dans notre série. Les données de survie sont similaires aux données présentes dans la littérature, Il est nécessaire de mener des études randomisées pour confirmer le réel bénéfice de la réalisation d'une surimpression aux adénopathies pathologiques dans cette présentation initiale du cancer de la prostate. Dans ces protocoles, les reculs sont plus longs et la puissance statistique plus importante ne permettant pas la comparaison, comme dans les études de Tward[26] et Ganfors[27].

L'essai GETUG-01 de Pommier et al. [19] randomisait les patients sans atteinte ganglionnaire d'emblée, entre radiothérapie (prostatique voir pelvi-prostatique) associée à une hormonothérapie ou non en fonction des sous-groupes. Ils démontraient 82,2 mois de médiane de survie sans progression à la radio-hormonothérapie prostatique et pelvienne, pour le sous-groupe de patients présentant un risque d'atteinte ganglionnaire supérieur à 15%, donc supérieur à notre série.

Dans le cadre d'une maladie plus avancée, l'essai STAMPEDE[48] proposait une irradiation prostatique seule associées à un traitement systémique chez les patients présentant une maladie métastatique synchrone, avec un gain en survie sans progression et en survie globale dans le groupe irradié. Les patients bénéficiaient d'une irradiation prostatique dans le cadre d'une maladie métastatique, renforçant le rationnel en faveur d'une irradiation de la tumeur prostatique et de toutes les cibles ganglionnaires pelviennes lors de la présence d'adénopathies synchrones.

La radio-hormonothérapie prostatique et pelvienne permet un gain de survie sans progression et en survie globale dans le cadre d'une atteinte ganglionnaire d'emblée. Les dernières recommandations de l'European Association of Urology (EAU) préconisent la réalisation d'une radiothérapie prostatique ou d'une prostatectomie associée à une hormonothérapie de longue durée[12,68]. La supériorité de la radiothérapie ou de la chirurgie n'étant pas déterminée. Il n'y a pas de recommandations précises quant au volume ganglionnaire à traiter. Il n'y a pas de données disponibles lors de la réalisation d'une surimpression intégrée dans le ou les volumes ganglionnaires pathologiques.

Les données de toxicités sont rassurantes, en effet il n'y a pas eu d'effets secondaires de grade 3 dans le recueil des données des consultations de surveillance, que ce soit génito-urinaire ou gastro-intestinal. Les données de toxicités aiguës sont conformes à celles rapportées dans la littérature. Les effets secondaires de grade 3 constatés correspondant à deux hématuries macroscopiques, une pollakiurie et un cas de diarrhées spontanément résolutive. Les doses délivrées médianes étaient de 76 Gy sur la prostate et les vésicules séminales, de 55 Gy dans le volume de surimpression soit 60,5 Gy en dose équivalente biologique ($\alpha/\beta=2$) et de 46 Gy sur le pelvis.

Comparativement aux essais de phase III présentés, avec notamment l'EORTC 22991[17] qui randomisait les patients entre la dose de rayonnement prostatique (70, 74 et 78 Gy) associé ou non à une hormonothérapie pour six mois. Parmi eux les patients traités par une technique de modulation d'intensité présentaient des toxicités génito-urinaires et digestives de grade 3 dans 8,1% et 1,8% des cas respectivement à un mois post-radiothérapie. L'essai RTOG 94-13[20], évaluait le bénéfice de l'hormonothérapie adjuvante ou néoadjuvante associée à une radiothérapie prostatique (70Gy) ou prostatique (70Gy) et pelvienne (46Gy). Parmi les patients irradiés sur un volume pelvi-prostatique, le taux de toxicités génito-urinaires tardives de grade 3 était de 5,5%, et le taux de toxicités gastro-intestinales tardives de grade 3 était de 5,1%. Nous rapportons ici des toxicités inférieures.

La phase II PLATIN-1[59] proposait une escalade de la dose d'irradiation pelvienne à 51 Gy en cas de risque d'atteinte ganglionnaire >20% selon les normogrammes. Les auteurs ne rapportent pas de toxicités gastro-intestinales de grade 3 ou 4 ; 2,6% des patients présentaient une toxicité génito-urinaire de grade 3, sans toxicités de grade 4 constatées.

Les données de toxicités de notre série sont concordantes avec celles du protocole de phase II OLIGOPELVIS de Supiot et al. [56]. Dans le cadre d'une récurrence ganglionnaire pelvienne, les patients étaient traités par radio-hormonothérapie pelvienne à la dose de 54 Gy avec surimpression aux volumes ganglionnaires à la dose de 66 Gy, 50% des patients ayant été irradiés sur la prostate initialement. Les auteurs constataient 5,5% de toxicités de grade 3, urinaires uniquement, à un an de la radiothérapie. Dans notre série les doses aux volumes cibles prescrites sont moindres sur le pelvis comme sur les adénopathies, et nous ne constatons pas de toxicité de grade 3 au cours du suivi. Les résultats de ce protocole ont fait l'objet d'une communication orale, la survie sans progression est de 77,6% à deux ans, et 39% des patients présentant un PSA indétectable avec une testostéronémie effondrée à 3 ans de suivi. En situation de récurrence, il existe un intérêt à la réalisation d'une radiothérapie pelvienne avec surimpression des adénopathies pathologiques.

La réalisation d'une radiothérapie par une technique de boost intégré sur les adénopathies pelviennes, permis par la modulation d'intensité et guidée par l'image, ne semble pas majorer les toxicités comparativement aux données de la littérature.

Le faible effectif de patients disponibles et donc le manque de puissance statistique est un des principaux biais. La plupart des patients inclusibles selon nos critères ont bénéficié d'une radio-hormonothérapie initiale, et nous avons constaté un changement des pratiques depuis 2017. Antérieurement, les patients bénéficiaient d'une prostatectomie avec curage. Plus récemment, les pratiques ont évolué avec la réalisation d'une radiothérapie pelvi-prostatique permise par les avancées technologiques. Les patients ayant bénéficié d'un traitement multimodal par chirurgie puis radio-hormonothérapie ont été inclus lorsqu'il persistait un ganglion pathologique en place. Un reliquat ganglionnaire pathologique était nécessaire en post-opératoire pour que la séquence de traitement multimodale initiale soit complète et ne pour ne pas prendre en charge une récurrence pelvienne.

Le modèle de l'étude uni-centrique, non-comparatif et rétrospectif sont les autres biais à rapporter dans ce protocole.

Le bilan d'extension initial, réalisé pour environ 70% des patients sans imagerie métabolique, a pu sous-estimer la charge ganglionnaire tumorale, sans mise en place d'une surimpression dans ces adénopathies non diagnostiquées par les examens d'imagerie

classique. Les TEP scanner à la Choline apporte une sensibilité de 42 à 56% avec une spécificité de 94 à 95% dans la détection des ganglions pelviens pathologiques[42,43]. Le TEP PSMA permet une sensibilité de 30 à 99% et une spécificité > 90%[45]. Ces examens auraient le double avantage d'améliorer la précision du diagnostic de l'atteinte ganglionnaire pelvienne, et de faciliter le contourage en le fusionnant au scanner de dosimétrie.

Il n'existe pas, à notre connaissance d'essai ouvert spécifiquement dédié aux patients avec atteinte ganglionnaire synchrone avec réalisation d'une surimpression sur les adénopathies. L'essai PROPER[69], ouvert aux inclusions, évalue le bénéfice de la radio-hormonothérapie pelvi-prostatique ou prostatique seule comparativement à l'hormonothérapie seule dans le cas d'une maladie avec atteinte ganglionnaire d'emblée. L'essai COHORT[70], également ouvert aux inclusions compare radio-hormonothérapie pelvi-prostatique contre hormonothérapie seule dans ces mêmes indications. Il n'y a pas de surimpression réalisée dans ces essais.

7 Conclusion :

Longtemps considérée comme une maladie évoluée au pronostic défavorable, le cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire synchrone a d'abord été pris en charge comme une maladie métastatique. Le bénéfice de l'irradiation prostatique et pelvienne associée à l'hormonothérapie permet un contrôle local et loco-régional prolongé qui est en discordance avec l'évolution d'une maladie systémique. Un à 12% des patients, selon les données épidémiologiques, présenteront un diagnostic initial de cancer prostatique avec atteinte ganglionnaire d'emblée. L'émergence des nouvelles techniques d'imagerie métabolique, permettra à l'avenir de mieux sélectionner les patients avec atteinte ganglionnaire d'emblée en permettant d'une part d'exclure les patients métastatiques extra-pelviens, et d'autre part permettant un inventaire exhaustif des adénopathies pelviennes pour adapter le plan de traitement. Il apparaît nécessaire de proposer une prise en charge personnalisées à ces patients.

Les avancées des techniques de radiothérapie, avec l'irradiation en modulation d'intensité et la radiothérapie guidée par l'image, permettent d'escalader la dose aux ganglions pathologiques grâce au principe du « dose painting ». La dose de rayonnement délivrée au tissus tumoraux est modulée au sein du volume pelvien entre le volume ganglionnaire prophylactique et les cibles secondaires, sans effets secondaires majeurs aux organes à risque avoisinants.

Peu d'études ont été menées dans cette présentation clinique, et les données de la littérature sont concordantes à nos résultats en faveur d'une amélioration des survies à la mise en place d'un traitement local, que ce soit sur les données de survie sans progression ou de survie globale.

La radio-hormonothérapie prostatique et pelvienne avec escalade de dose sur le ou les ganglions pathologiques par la technique d'un boost intégré permet d'obtenir :

- Un contrôle local excellent,
- Des survies sans progression et globales longues,
- Un faible taux de toxicités génito-urinaire ou gastro intestinales.

Nous pourrions, au vu de notre travail de bibliographie et des résultats de l'étude menée, proposer au diagnostic de cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire :

- La réalisation d'un TEP-scanner à la choline ou au PSMA, bilan diagnostique et examen de fusion pour la planification du traitement,
- La mise en place d'une radio-hormonothérapie par agonistes de la LH-RH pour trois ans, sans traitement chirurgical initial,
- La réalisation d'un plan de traitement avec boost-intégré sur la ou les adénopathies pathologiques pour une dose comprise entre 55 (en 23 fractions de 2,4 Gy) et 60 Gy (en 23 fractions de 2,6 Gy),
- L'inclusion dans un protocole de recherche.

Des essais prospectifs de forte puissance statistique sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Il n'y a pas d'essais avec surimpression dans le volume ganglionnaire pathologique ouvert à ce jour à notre connaissance.

8 Bibliographie :

- [1] Tombal B, Saad F, Penson D, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:556–569.
- [2] Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v69-77.
- [3] Ifrah N. Cancer de la prostate : faut-il dépister ? :2.
- [4] Bryant RJ, Oxley J, Young GJ, et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU Int.* 2020;125:506–514.
- [5] Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol.* 2015;67:1009–1016.
- [6] Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol.* 1999;162:293–306.
- [7] Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57:754–761.
- [8] Baker BR, Mohiuddin JJ, Chen RC. The role of radiotherapy in node-positive prostate cancer. *Oncology (Williston Park, NY).* 2015;29:108–114, 116.
- [9] Cancer statistics, 2020. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.
- [10] Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77:508–547.
- [11] Lilleby W, Narrang A, Tafjord G, et al. Favorable outcomes in locally advanced and node positive prostate cancer patients treated with combined pelvic IMRT and androgen deprivation therapy. *Radiat Oncol [Internet].* 2015 [cited 2019 Nov 15];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4650510/>.
- [12] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology.* 2017;71:618–629.
- [13] Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, et al. RETRACTED: Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Prostate cancer. *Prog Urol.* 2018;28:S79–S130.
- [14] de Crevoisier R, Pommier P, Latorzeff I, et al. [Prostate cancer external beam radiotherapy]. *Cancer Radiother.* 2016;20 Suppl:S200-209.
- [15] Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1066–1073.

- [16] Souhami L, Bae K, Pilepich M, et al. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol*. 2009;27:2137–2143.
- [17] Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer*. 2009;45:2825–2834.
- [18] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). :196.
- [19] Pommier P, Chabaud S, Lagrange J-L, et al. Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Update of the Long-Term Survival Results of the GETUG-01 Randomized Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96:759–769.
- [20] Roach M, Moughan J, Lawton CAF, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1504–1515.
- [21] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:1285–1290.
- [22] Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol*. 2009;55:261–270.
- [23] James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2:348–357.
- [24] Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957435>.
- [25] Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, et al. The Impact of Definitive Local Therapy for Lymph Node-Positive Prostate Cancer: A Population-Based Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2014;88:1064–1073.
- [26] Tward JD, Kokeny KE, Shrieve DC. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. *Pract Radiat Oncol*. 2013;3:234–240.
- [27] Granfors T, Modig H, Damber J-E, et al. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol*. 2006;176:544–547.
- [28] Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019;2:294–301.

- [29] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61:480–487.
- [30] Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.* 1997;277:1445–1451.
- [31] Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013;111:22–29.
- [32] Roach M, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28:33–37.
- [33] Roy S, Sia M, Tyldesley S, et al. Pathologically Node-Positive Prostate Carcinoma - Prevalence, Pattern of Care and Outcome From a Population-Based Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019;31:91–98.
- [34] Fossati N, Willemse P-PM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;72:84–109.
- [35] Heidenreich A. [Pro and contra pelvic lymphadenectomy in prostatic carcinoma]. *Aktuelle Urol.* 2004;35:28–32.
- [36] Seisen T, Vetterlein MW, Karabon P, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol.* 2018;73:452–461.
- [37] Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol.* 2008;53:118–125.
- [38] Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol.* 2002;168:514–518; discussion 518.
- [39] Créhange G, Chen CP, Hsu CC, et al. Management of prostate cancer patients with lymph node involvement: a rapidly evolving paradigm. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:956–967.
- [40] Abdollah F, Dalela D, Sood A, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. *Eur Urol.* 2018;74:253–256.
- [41] Hövels AM, Heesakkers R a. M, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63:387–395.
- [42] Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:694–701.

- [43] Vag T, Heck MM, Beer AJ, et al. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and 11C-choline PET/CT. *Eur Radiol.* 2014;24:1821–1826.
- [44] Corfield J, Perera M, Bolton D, et al. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol.* 2018;36:519–527.
- [45] Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:926–937.
- [46] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2016;195:1436–1443.
- [47] Koerber SA, Stach G, Kratochwil C, et al. Lymph node involvement in treatment-naïve prostate cancer patients - correlation of PSMA-PET/CT imaging and Roach formula in 280 men in the Radiotherapeutic management. *J Nucl Med.* 2019;
- [48] Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392:2353–2366.
- [49] Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1080–1087.
- [50] Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75:410–418.
- [51] Zilli T, Ost P. Metastasis-directed therapy: a new standard for oligorecurrent prostate cancer? *Oncotarget.* 2018;9:34196–34197.
- [52] Radwan N, Phillips R, Ross A, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative Radiation for OLigometastatic prostate CancEr (ORIOLE). *BMC Cancer.* 2017;17:453.
- [53] Radwan N, Phillips R, Ross A, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative Radiation for OLigometastatic prostate CancEr (ORIOLE). *BMC Cancer.* 2017;17:453.
- [54] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020;JCO2000818.
- [55] Supiot S, Rio E, Pacteau V, et al. OLIGOPELVIS – GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses

- of prostate cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2017 Nov 5];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582833/>.
- [56] Vaugier L, Palpacuer C, Rio E, et al. Early Toxicity of a Phase 2 Trial of Combined Salvage Radiation Therapy and Hormone Therapy in Oligometastatic Pelvic Node Relapses of Prostate Cancer (OLIGOPELVIS GETUG P07). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103:1061–1067.
- [57] Supiot S, Rio E, Pacteau V, et al. OLIGOPELVIS - GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:646.
- [58] Thörnqvist S, Bentzen L, Petersen JBB, et al. Plan robustness of simultaneous integrated boost radiotherapy of prostate and lymph nodes for different image-guidance and delivery techniques. *Acta Oncol*. 2011;50:926–934.
- [59] Koerber SA, Winter E, Katayama S, et al. Elective Node Irradiation With Integrated Boost to the Prostate Using Helical IMRT-Clinical Outcome of the Prospective PLATIN-1 Trial. *Front Oncol*. 2019;9:751.
- [60] Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:6–13.
- [61] Pedicini P, Caivano R, Strigari L, et al. In regard to Miralbell et al. Re: Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5969 patients in seven international institutional datasets: alpha/beta=1.4 (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:10–11.
- [62] Dang A, Kupelian PA, Cao M, et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2018;7:308–320.
- [63] Monninkhof EM, van Loon JW, van Vulpen M, et al. Standard whole prostate gland radiotherapy with and without lesion boost in prostate cancer: Toxicity in the FLAME randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2018;127:74–80.
- [64] de Crevoisier R, Bayar MA, Pommier P, et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102:1420–1429.
- [65] Beuzeboc P. Words of wisdom. Re: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Eur Urol*. 2006;50:1121–1122.
- [66] Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28:7–16.
- [67] James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:338–351.
- [68] Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internet]. Uroweb. [cited 2020 Jun 16]. Available from: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_2.

- [69] University Hospital, Ghent. The N+-PROPER Trial: Evaluating the Impact of Prostate Only Versus Pelvic Radiation for N+ Prostate Cancer. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 [cited 2020 Jun 23]. Report No.: NCT02745587. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745587>.
- [70] Samsung Medical Center. Open Label, Randomized Phase III Trial of Hormone Therapy Alone Versus COmbined HOrmone With Radiation Therapy in Clinical Pelvic Lymph Node Metastatic Prostate Cancer (COHORT Trial) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 [cited 2020 Jun 23]. Report No.: NCT03241537. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03241537>.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE :2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Rapeaud Etienne

TITRE DE LA THESE : Etude rétrospective évaluant la radio-hormonothérapie chez les patients atteints d'un cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne synchrone : l'expérience du centre François Baclesse de Caen

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Un à 12% des patients présentent un cancer de prostate avec adénopathies pelviennes synchrones, au pronostic défavorable et sans standard de prise en charge. Les nouvelles techniques de permettent d'augmenter les doses de rayonnement aux volumes cibles avec réalisation de boost intégré au plan de traitement. Peu de données sont disponibles dans cette situation Nous avons réalisé une étude rétrospective, uni-centrique au centre François Baclesse de Caen, pour évaluer l'impact de la radio-hormonothérapie avec surimpression intégré aux adénopathies pelviennes pour la prise en charge de cancer de prostate avec atteinte ganglionnaire d'emblée. L'objectif principal était la survie sans progression ; les objectifs secondaires étaient la survie sans progression biologique, radiologique, la survie globale et le recueil des toxicités urinaire et digestives, aiguës et chronique post-traitement. Avec 20,3 mois de suivi médian (75% IQR : 12,6-55,2 mois), Quarante et un patients ont été inclus, 83% traité par radio-hormonothérapie et 17 % par chirurgie puis radio-hormonothérapie dans la cadre de la séquence initiale de traitement. Onze patients ont récidivé et 5 sont décédés. La médiane de survie sans progression biologique était de 43,9 mois (CI95 = 25,7-NA mois). La survie médiane sans progression radiologique était de 44,3 mois (CI95 = 31,0-NA mois), la survie globale médiane n'a pas été atteinte. Il n'y a pas eu de récurrence dans le champ d'irradiation. Aucune toxicité de grade 3 n'a été constatée. La radio-hormonothérapie avec boost intégré des adénopathies pelviennes semble être un traitement efficace, avec peu d'effets secondaires. Des essais prospectifs sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

MOTS CLES : cancer de prostate, adénopathies pelviennes synchrones, radiothérapie, boost intégré, surimpression, modulation d'intensité, radio-hormonothérapie.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Evaluating the impact of radiation and hormone-therapy with simultaneous integrated boost on pelvic nodes as initial treatment in synchronous node involvement prostate cancer : a retrospective and monocentric study of Centre François Baclesse, comprehensive cancer center.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Prostate cancer with initial node involvement is associated with poorer prognosis, and no specific recommendations are established. 1.3 to 12% of patients will be diagnosed with initial node involvement and are excluded from international studies. Radiation modulated intensity and imagery guided radiation allow to increase doses of radiation by using simultaneous integrated boost, with acceptable toxicities. Our review showed few data on this specific topic. To evaluate the impact of radiation and hormone-therapy with simultaneous integrated boost on synchron pelvic pathological nodes, we designed a mono-centric, retrospective study proceeded in Francois Baclesse anti-cancer center, Caen. The primary outcome was biological progression free survival, secondary outcomes were radiologic progression free survival, overall survival, acute and chronic toxicities, on both gastro-intestinal and genito-urinary systems. Forty-one patients were included, 83% received radiation and hormone therapy, 17 % had surgery, radiation and hormone therapy as initial sequential treatment. With 20.3-month follow-up (75% IQR : 12.6-55.2), 11 patients experienced metastatic relapse and 5 of them died. Median biological progression free survival was 43.9 months (CI95 = 25.7-NA), median radiological-progression-free survival was 44.9 months (CI95 = 31.0-NA) and median overall survival wasn't reached. There was no relapse in irradiated fields There was no grade 3 toxicity described. Initial radiation-therapy of prostate cancer with integrated boost to pathologic pelvic nodes seems to be efficient, with acceptable toxicities. Prospective and large studies are needed.

KEY WORDS : prostate cancer, synchrone node involvement, radiation therapy, simultaneous integrated boost, intensity modulated, hormone-therapy, advanced prostate cancer.