



**HAL**  
open science

**Impact clinique de la TEP/TDM au 68Ga-PSMA versus 18F-Choline pour guider le traitement par radiothérapie externe des patients en récurrence locale ou oligométastatique de cancer de prostate avec une faible valeur de PSA**

Raphaël Metz

► **To cite this version:**

Raphaël Metz. Impact clinique de la TEP/TDM au 68Ga-PSMA versus 18F-Choline pour guider le traitement par radiothérapie externe des patients en récurrence locale ou oligométastatique de cancer de prostate avec une faible valeur de PSA. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03921261

**HAL Id: dumas-03921261**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03921261>**

Submitted on 3 Jan 2023

**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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

SPÉCIALITÉ MÉDECINE NUCLÉAIRE

par

Raphaël METZ

Né le 16/10/1994 à SAINTE-FOY-LÉS-LYON (69)

---

Présentée et soutenue publiquement le 21/10/2022

---

**Impact clinique de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA versus  $^{18}\text{F}$ -Choline pour guider le traitement par radiothérapie externe des patients en récurrence locale ou oligométastatique de cancer de prostate avec une faible valeur de PSA.**

---

Présidente : Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODÉRE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Caroline ROUSSEAU

## Remerciements

Aux membres du Jury,

**A Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODÉRE,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Votre gentillesse, votre accessibilité et votre leadership sont une vraie source d'inspiration. Je réalise le privilège d'apprendre et de travailler à vos côtés.

Je vous exprime ici, Professeur, ma profonde reconnaissance.

**A Madame le Docteur Caroline ROUSSEAU,**

Merci de m'avoir confié ce travail et d'avoir accepté de le diriger.

Merci pour votre bienveillance, votre implication et votre disponibilité permanente.

Merci pour votre dynamisme et votre enthousiasme contagieux.

Soyez assurée de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Clément BAILLY,**

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Ton implication, tes connaissances débordantes et ta bonne humeur sont un exemple pour tous.

C'est un réel plaisir de travailler avec toi.

**A Monsieur le Professeur Stéphane SUPLOT,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'apporter votre expertise.

Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect.

## **A mes collègues (et amis),**

A Loïc, merci de ton aide précieuse pour la réalisation des statistiques et de ton investissement dans ce travail et à Loïg pour ton éclairage sur les spécificités de la radiothérapie.

Aux médecins du service de médecine nucléaire du CHU de Nantes pour toutes leurs connaissances qu'ils m'ont transmises : à Caroline, Catherine, Thomas, Clément, Bastien, Matthieu, Jean-Charles, Frédéric, Nicolas, Amandine ; et de l'ICO : à Vincent, Bruno, Mathilde, Daniela et Agnès. C'est grâce à vous si j'en suis ici aujourd'hui !

A toutes les autres personnes des différents services de médecine nucléaire : à Thomas, Ludovic, Marc, Nathalie, Elodie, Valentin, Clémence, aux manips et tous les autres.

Au service d'onco-hématologie de LRSY du Dr Maisonneuve : à Bruno, Mourad, Pascal, Stéphane, Gédéon, Charlotte, Elodie, Jean-François, merci à Franck et Thomas pour ces belles parties de ping-pong.

Aux services d'oncologie de l'ICO du Dr Senellart et de radiologie de LRSY du Dr Caza : notamment à Fx, Véronique, Julia, Ludovic, Camille, Amélie et à Philippe, Lydie, Magda, Senda, Bakar, Romain, Lucie, Alexandre, Florian, Maxence, William et Clément.

A mes co-internes : aux premières, Pauline, Omblin et Marie Ange, qui ont pu admirer mes talents de clinicien, à Thomas, Axel et Simon pour ces beaux moments de sport de raquette (ou d'absorption de bières), à Mickael, Quentin, Clémence, Marion, Paul, Alexis (pour ces belles sessions de surf) et bien sûr à mes co-internes de med nuc Anne-Victoire, Cyrille, Thomas, Alexis et Stanislas.

Aux co-internes de la promotion de Saclay 2020, à Pierre, Allan, Maxime, Paul, Edouard, Valentin, Simon, Fanny, Jérôme, Camilla, Charles, Medhi, Inès et Thibaut.

## **A mes amis,**

Au plus vieux Julian qui a toujours été là, à Pierre, Alexandre, Quentin, Gauthier, Clément et Hugo mais aussi à Patricia, Rodolphe, Guillaume et Clara.

A la Dream Team au soleil Lyon Sud, à Victor, Arthur, Gaël et Martin pour ces longs mois de D4 marqués de travail mais surtout de rigolade, à Clarisse et Laurie les sœurs

que je n'ai jamais eu, à Mégane, Samy, Loïc, Margot, Kevin, Alizée, Juliette, Hugo, Mahaut, Amaury et Alix.

A mes gars sûrs nantais, à Antonin, Martin et Basile pour le sport indoor, outdoor mais surtout nocturne, et aussi à Morgan, Julien, Andy, Jean, Samy et Tanguy.

A mes anciens KoloK Corentin et Jérôme, quand est-ce qu'on fait notre crémaillère ?

A Bertrand, Jean-Gaël, Harold, Alexandre, Alexis, Ombeline, Valère, Emma, Carla, Nicolas, Romain, Robin, John et Clarisse.

### **A ma famille,**

A Benoît et Corinne, Apolline et CA.

A mes oncles, tantes, cousins et petits cousins, vous êtes trop nombreux pour être cités.

A mon papi et à bon papa et bonne maman.

A ma mamie.

A tous mes frères, à Florent pour le « modèle » que tu es pour nous, ton goût pour l'aventure et ta folie que tu nous transmet ; à Timothée pour ta sagesse et tes talents de persuasion qui nous ont permis de faire du foot ; à Augustin pour tes oreilles attentives, ta soif de voyage et de découverte ; à Aymeric pour ta zenitude et tes idées débordantes de jeux dont tu sors toujours vainqueur ; et à Joseph « le petit dernier » pour ta bonne humeur communicative, tes blagues et ton soutien indéfectible lors de mes dernières années à Brignais. Vous comptez tellement pour moi.

Également à Manon et Vadim, à Clémentine, Leslie et Julie.

A mon papa, merci pour ta droiture et les valeurs que tu nous as transmises et à ma maman, merci pour ta gentillesse, ta patience et tout l'amour que tu nous donnes. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi.

Et à toi Capucine, pour ton soutien quotidien durant toutes ces longues années pas toujours faciles, pour ton sourire et l'amour que tu me portes.

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	2
<b>Liste des abréviations</b> .....	6
<b>1. Introduction</b> .....	7
1.1. Généralités.....	7
1.2. Récidive biologique et imagerie conventionnelle.....	7
1.3. Avènement de la TEP/TDM.....	8
1.3.1. La TEP/TDM à la Choline.....	9
1.3.2. La TEP/TDM à la Fluciclovine.....	9
1.3.3. La TEP/TDM aux ligands du PSMA.....	9
1.4. Rechute oligométastatique et radiothérapie externe.....	11
1.5. Objectifs.....	12
<b>2. Matériels et méthodes</b> .....	13
2.1. Population.....	13
2.2. Radiopharmaceutiques et acquisition TEP/TDP.....	13
2.3. Traitements et suivi.....	14
2.4. Critères de jugement.....	15
2.5. Analyses statistiques.....	15
<b>3. Résultats</b> .....	17
3.1. Caractéristiques de la population, des lésions et des traitements.....	17
3.2. Étude des différentes survies après traitement.....	18
3.3. Étude de la réponse du PSA à 3 mois post-radiothérapie externe.....	19
3.4. Analyse des facteurs prédictifs liés à la survie sans récurrence biologique.....	19
3.5. Suivi et devenir des patients après traitement.....	20
<b>4. Discussion</b> .....	21
<b>5. Conclusion</b> .....	28
<b>Tableaux et Figures</b> .....	29
<b>Références bibliographiques</b> .....	40
<b>Résumé</b> .....	49

## Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'accès compassionnel  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
BPF : Bonnes pratiques de fabrication  
CI : Intervalle de confiance  
CP : Cancer de la prostate  
CPRCm : Cancer de prostate résistant à la castration métastatique  
DCA : Arc conformationnel dynamique  
EAU : Association Européenne d'Urologie  
FCH : [<sup>18</sup>F]F-Choline  
GETUG : Groupe d'Etude des Tumeurs UroGénitales  
HT : Hormonothérapie  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
ISUP : International Society of Urological Pathology  
LHRH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone  
PR : Prostatectomie radicale  
PSA : Antigène prostatique spécifique  
PSMA : Antigène membranaire spécifique de la prostate  
PTV : Volume prévisionnel tumoral  
RB : Récidive biologique  
RCMI : Radiothérapie en modulation d'intensité  
RTE : Radiothérapie externe  
RTOG : Radiation Therapy Oncology Group  
SSHT : Survie sans introduction d'une hormonothérapie  
SSRB : Survie sans récurrence biologique  
SST2 : Survie sans introduction de nouveau traitement (ciblé ou systémique)  
TDM : Tomodensitométrie  
TDPSA : Temps de doublement du PSA  
TEMP : Tomographie d'émission monophotonique  
TEP : Tomographie par émission de positons  
TEP/TDM FCH : TEP/TDM à la [<sup>18</sup>F]F-Choline  
TEP/TDM PSMA : TEP/TDM au [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11



# 1. Introduction

## 1.1. Généralités

Le cancer de la prostate (CP) est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme dans le monde avec plus de 1 414 000 nouveaux cas et 375 000 décès estimés en 2020. C'est en Europe du Nord et dans les Caraïbes que les taux d'incidence et de mortalité sont les plus élevés (1). **En France métropolitaine**, il s'agit du **cancer le plus fréquent chez l'homme** avec 50 400 nouveaux cas estimés en 2018 (2).

Diagnostiqué en moyenne à 68 ans, les principaux facteurs de risque de développer un CP sont l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux (1). Il s'agit d'un cancer de pronostic favorable dans les pays développés avec des taux de survie de plus de 90% à 5 ans et 80% à 10 ans (3). Depuis les années 1990, on observe une diminution de la mortalité grâce à l'accès au dépistage individuel précoce (basé sur le dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) et le toucher rectal) et à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des formes métastatiques (4). Néanmoins, il se situe encore au **3<sup>ème</sup> rang des décès par cancer chez l'homme en France** métropolitaine avec 8 100 décès en 2018 (2).

À un stade localisé, la prise en charge initiale consiste dans la majorité des cas à une prostatectomie radicale (PR) ou à une radiothérapie externe (RTE) prostatique. La surveillance post-thérapeutique s'effectue ensuite par le dosage régulier du PSA sérique et l'examen clinique avec la réalisation d'un toucher rectal (2).

## 1.2. Récidive biologique et imagerie conventionnelle

Parmi les patients traités radicalement, **27 à 53 % vont développer une récurrence biologique** (RB) (5). La RB après PR est définie par une ascension du PSA  $\geq 0,2$  ng/mL confirmée par deux dosages successifs (2). Le risque de RB est corrélé à la valeur initiale du PSA, au score histo-pronostique ISUP (International Society of Urological Pathology) et à l'extension tumorale (classification TNM). L'ensemble des patients amenés à récidiver constitue un groupe hétérogène avec des réponses thérapeutiques et des profils pronostics différents. L'Association Européenne d'Urologie (EAU) a ainsi établi récemment une stratification entre les RB dites « EAU low-risk » (temps de doublement du PSA (TDPSA)  $> 1$  an et/ou score ISUP  $< 4$ ) et les RB dites « EAU high-risk » (TDPSA  $< 1$  an et/ou score ISUP  $\geq 4$ ) (6).

En cas de RB, **il est crucial de déterminer si la maladie reste confinée au pelvis** ou est déjà **disséminée à distance** afin d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique : traitement locorégional ciblé par RTE, traitement systémique par hormonothérapie (HT) ou l'association des deux. Le délai de survenue de la récurrence après le traitement initial, le TDPSA et le score ISUP ont une valeur prédictive du site de récurrence, à savoir local ou métastatique. Ils ont également une valeur pronostique et sont corrélés à la survie et à la réponse aux traitements (7). Ainsi, une RB survenant après un délai > 12 mois, un TDPSA > 10 mois, un score ISUP < 3 et des marges d'excisions positives (R1) sont en faveur d'une récurrence locale. Ces critères ont été pendant longtemps les seuls pris en compte pour le choix thérapeutique, traduisant vraisemblablement un besoin non comblé par les imageries conventionnelles qui étaient réalisées néanmoins.

En effet, le **rendement diagnostique** des techniques d'**imageries conventionnelles** (tomodensitométrie (TDM), scintigraphie osseuse par tomographie d'émission monophotonique (TEMP/TDM) et imagerie par résonance magnétique (IRM)) **est sous-optimal pour identifier les récurrences précoces** après un traitement radical. La TDM est peu sensible et se base principalement sur des critères morphologiques (RECIST 1.1) (8). La TEMP/TDM aux biphosphonates radiomarqués au Technétium 99m reflète l'activité ostéoblastique et permet de visualiser le tissu tumoral de manière indirecte grâce à la réaction de l'os sain adjacent à une éventuelle lésion secondaire, sans pouvoir détecter précocement l'atteinte purement intramédullaire. Elle est largement utilisée pour le bilan d'extension osseux initial du CP. Cependant, ses performances diagnostiques sont fortement corrélées aux valeurs de PSA et elles sont faibles chez les patients asymptomatiques avec un PSA < 10ng/mL, limitant son intérêt à la RB (9).

### **1.3. Avènement de la TEP/TDM**

Les **progrès de l'imagerie moléculaire** et l'émergence de **nouveaux traceurs de tomographie par émission de positons (TEP) plus sensibles** ont **révolutionné le bilan d'imagerie à la RB**. Ils permettent généralement de mieux localiser la récurrence précocement, malgré une faible valeur du PSA.

### 1.3.1 La TEP/TDM à la Choline

La **Choline** est un précurseur de la biosynthèse des phospholipides, composants essentiels des membranes cellulaires. Sa captation est augmentée dans les cellules du CP du fait de l'augmentation de leur **métabolisme lipidique** (10). Ce radiopharmaceutique, pouvant être radiomarqué au Carbone 11 ou au Fluor 18, permet d'établir un bilan complet de la maladie en détectant des lésions à la fois au niveau prostatique mais aussi ganglionnaire, osseux ou viscéral. Le carbone 11 est un isotope à demi-vie courte (20 minutes) et donc la synthèse de [<sup>11</sup>C]C-Choline nécessite la présence d'un cyclotron dans le service de médecine nucléaire, limitant son usage en pratique clinique. En revanche, les caractéristiques physiques du Fluor 18 sont idéales, en particulier sa demi-vie de 110 minutes, permettant une production industrielle à distance et une livraison aisée aux sites environnant le cyclotron. En France, la [<sup>18</sup>F]F-Choline (FCH) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 2010, initialement pour la recherche de métastases osseuses de CP puis pour le bilan de la RB après un traitement radical.

Les **performances diagnostiques** de la TEP/TDM FCH réalisée à la RB sont **intéressantes** avec des **sensibilités et spécificités** évaluées à **85-96% et 73-97%** respectivement selon la méta-analyse récente de *Wang et al.* en 2021 (11). Cependant, ses performances sont fortement influencées par la valeur et la cinétique du PSA lors de l'imagerie. En effet, **la sensibilité de la TEP/TDM FCH chute lorsque le PSA est < 2ng/mL et/ou que le TDPSA > 6 mois** (12–15). C'est pourquoi elle n'est pas recommandée pour le bilan de la RB en cas de PSA ≤ 1ng/mL selon le comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (ccAFU) (2).

### 1.3.2 La TEP/TDM à la Fluciclovine

La **Fluciclovine**, radiomarquée au Fluor 18, est un **acide aminé de synthèse** analogue de la leucine internalisé dans les cellules via les transporteurs LAT-1 et ASCT2 dont l'activité est augmentée dans les cellules du CP. Elle dispose également d'une AMM en France depuis 2018 dans le bilan de la RB et présente des **performances diagnostiques globalement similaires à la FCH** (16).

### 1.3.3 La TEP/TDM aux ligands du PSMA

Depuis peu, de nouveaux radiopharmaceutiques se sont imposés pour le bilan d'imagerie à la RB : les ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate

(PSMA). Le **PSMA** est une glycoprotéine transmembranaire de type II sur-exprimée (100 à 1000 fois plus que dans les cellules normales) par la quasi-totalité des cellules malignes prostatiques (> 90%), et plus particulièrement par les cellules métastatiques et hormono-réfractaires (17,18). L'expression de cette glycoprotéine est un **biomarqueur histopronostique** indépendant de **mauvais pronostic**, corrélée à l'agressivité tumorale et au risque de récurrence (19). Ces traceurs peuvent être radiomarqués au Gallium 68 ou au Fluor 18. En France, le [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 n'a pas d'AMM actuellement mais dispose d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) depuis janvier 2022 chez les patients en RB d'un CP traité radicalement et ayant obligatoirement réalisé une TEP/TDM FCH ou à la Fluciclovine dont le résultat est douteux, discordant ou négatif. Ce traceur radiomarqué au Gallium 68 est moins accessible que les traceurs fluorés, livrés prêts à l'emploi. En effet, le radiomarquage au Gallium 68 nécessite la présence d'un laboratoire de radiopharmacie dédié avec une autorisation de dispensation selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF), et de posséder un générateur <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga onéreux, à durée de vie limitée (9 à 12 mois), qui permet de réaliser au mieux 4 à 2 radiomarquages par élution selon « l'âge » du générateur <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga.

Ces traceurs présentent d'**excellentes performances diagnostiques**, notamment **lors de la RB avec une faible valeur de PSA** (20–26). De nombreuses études montrent que leurs performances sont **meilleures que celles de la TEP/TDM FCH**, et ce d'autant plus que le dosage du PSA est bas (27–31). Selon la méta-analyse de *Perera et al.* de 2020, les taux de détection à la RB sont nettement supérieurs que ceux de la TEP/TDM FCH : respectivement de 33%, 45%, 59%, 75% et 95% pour des dosages de PSA < 0,2ng/mL, entre 0,2 et 0,5ng/mL, entre 0,5 et 1ng/mL, entre 1 et 2ng/mL, et > 2ng/mL (32). Les très bonnes performances de la TEP/TDM PSMA à la RB ont entraîné un **impact sur les changements de prise en charge thérapeutique** (33–36).

Au vu de ces résultats, l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM) recommande de **réaliser en première intention une TEP/TDM PSMA** pour la **détection de la RB**, même en cas de très faible valeur de PSA (≤ 1ng/mL) où la TEP/TDM FCH n'est pas indiquée (37).

#### 1.4. Rechute oligométastatique et radiothérapie externe

**Les progrès de l'imagerie moléculaire**, permettant une localisation plus précise et précoce de la maladie récidivante, **ont permis l'émergence** d'un nouveau concept : le **CP dit oligométastatique**. Il s'agit d'un état intermédiaire entre une maladie localisée et une maladie métastatique étendue plus agressive. Cet état serait expliqué par les nombreuses étapes biologiques nécessaires pour passer d'une tumeur localisée à une tumeur métastatique qui sont acquises progressivement par les cellules tumorales (38). La définition de la maladie oligométastatique n'est pas univoque et varie selon les études allant généralement de 3 à 5 sites métastatiques (voire jusqu'à 10). Elle est également dépendante des techniques d'imageries utilisées qui permettent de détecter plus ou moins précisément la récidive. En effet, dans certains cas, le stade oligométastatique n'est que la partie émergée de l'iceberg d'une maladie polymétastatique subclinique (39).

De manière concomitante, de **nouvelles possibilités thérapeutiques** se sont développées : le **traitement ciblé de la récidive par RTE, par radiologie interventionnelle ou encore par une chirurgie de sauvetage**. En l'absence de données suffisantes, il n'y a aucune recommandation précise à ce jour concernant la prise en charge des rechutes oligométastatiques du CP. Plusieurs essais randomisés multicentriques de phase II suggèrent que le **traitement direct des oligométastases par RTE stéréotaxique améliore la survie sans récidive** (40–43) et **retarde l'introduction de l'HT** (44,45), améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Dans l'étude de phase II ORIOLE, *Phillips et Al.* a randomisé en deux groupes, 54 patients en récidive oligométastatique (définie par 3 lésions ou moins vues en imagerie conventionnelle) après PR. Le 1<sup>er</sup> groupe bénéficiait d'une RTE stéréotaxique des métastases et le 2<sup>ème</sup> d'une surveillance. Le critère de jugement principal était la progression à 6 mois, défini par un critère composite : progression biologique, radiologique, clinique, instauration d'une hormonothérapie ou décès. La RTE stéréotaxique diminuait de façon statistiquement significative la proportion de patient en progression à 6 mois : 19% vs 61% ( $p=0,005$ ). La médiane de survie sans progression n'était pas atteinte à 18 mois dans le groupe expérimental et était de 5,6 mois dans le groupe contrôle ( $p=0,002$ ). Tous les patients traités par RTE stéréotaxique avaient également eu une TEP/TDM PSMA, dont le résultat n'était pas connu des radiothérapeutes, et qui retrouvait des métastases additionnelles chez 44,4% ( $n=16/36$ ) des patients. La proportion de patients en progression à 6 mois était

de 38% chez les patients présentant des lésions vues en TEP/TDM PSMA non traitées contre 5% chez ceux qui n'avait aucune lésion non traitée ( $p=0,03$ ). Les patients dont toutes les lésions vues en TEP/TDM PSMA ont été traitées avaient également une médiane de survie sans progression ( $p=0,006$ ) et une survie sans métastase à distance plus longue ( $p<0,001$ ) (42). **L'imagerie TEP/TDM PSMA plus sensible permettrait donc de mieux sélectionner les patients et de guider de manière plus optimale le traitement ciblé des métastases.**

### **1.5. Objectifs**

Il apparaît alors primordial d'utiliser les meilleurs radiopharmaceutiques disponibles pour détecter la récurrence de la manière la plus exhaustive possible, planifier le traitement par RTE de manière optimale et ainsi améliorer l'efficacité thérapeutique. Comme démontré précédemment, la TEP/TDM PSMA réalisée à la RB présente de meilleurs taux de détection que la TEP/TDM FCH à de faibles valeurs de PSA ( $\leq 2\text{ng/mL}$ ), où les performances de cette dernière sont prises en défaut. C'est pourquoi, il nous a semblé intéressant de comparer l'efficacité du traitement par RTE guidé par la TEP/TDM PSMA ou par la TEP/TDM FCH chez les patients en RB avec de faibles valeurs de PSA.

La littérature rapporte 3 études rétrospectives comparant le traitement par RTE guidé par la TEP/TDM PSMA ou la TEP/TDM FCH sur de petites séries de patients en RB avec des valeurs de PSA hétérogènes entre les groupes (46–48). Deux d'entre elles suggèrent que la RTE stéréotaxique guidée par la TEP/TDM PSMA pourrait décaler davantage l'introduction de l'HT que ce que le traitement guidé par la TEP/TDM FCH permet (46,47). En revanche, l'autre étude comportant une analyse avec appariement sur des critères pronostics (valeur du PSA avant imagerie, groupe de risque NCCN, statut N et nombre de patients avec PSA persistant après chirurgie), ne retrouve pas de différence en terme de survie sans récurrence biologique (SSRB) entre les deux groupes (48).

Ainsi, **l'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact clinique de la TEP/TDM PSMA et TEP/TDM FCH sur deux groupes de patients en RB de CP avec une valeur de PSA  $\leq 2\text{ng/mL}$  imagés par l'un ou l'autre de ces radiopharmaceutiques, puis traités par RTE guidée par l'image sur les lésions locales ou oligométastatiques détectées.**

## 2. Matériels et méthodes

Nous présentons une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le respect des principes de la Déclaration d'Helsinki. Elle a été approuvée par le Comité d'Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers (2022-018). Aucun patient inclus ne s'est opposé à l'utilisation de ses données médicales.

### 2.1. Population

Les critères d'inclusion exigeaient : 1) que les patients aient un adénocarcinome prostatique prouvé histologiquement traité initialement par PR, 2) qu'ils présentent un CP hormonosensible en RB prouvé par une ascension du PSA  $\geq 0,2$ ng/mL selon les directives de l'EAU et avec une valeur de PSA  $\leq 2$ ng/mL, 3) que les patients aient bénéficié d'une TEP/TDM FCH ou TEP/TDM PSMA et qu'au moins une lésion locale, ganglionnaire, osseuse ou viscérale ai été détectée avec un maximum de 5 lésions, 4) que les patients aient ensuite reçu un traitement local par RTE sur toutes les lésions vues en TEP/TDM quel que soit le radiopharmaceutique.

Tous les patients de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) Saint Herblain ayant bénéficié d'une TEP/TDM FCH et/ou TEP/TDM PSMA de septembre 2017 à mai 2020 et remplissant les critères d'inclusion ont été inclus. Les patients ayant bénéficié d'une TEP/TDM PSMA étaient issus soit du protocole (NCT03443609) qui prévoyait une TEP/TDM PSMA d'emblée, soit de l'ATU nominative avec une TEP/TDM FCH négative ou douteuse au préalable.

### 2.2. Radiopharmaceutiques et acquisition TEP/TDM

Le radiomarquage du PSMA-11 (HBED-CC) a été réalisé dans la radiopharmacie du service de médecine nucléaire conformément aux BPF en utilisant une technique similaire à celle décrite par *Eder et Al.* (49) transférée vers un module de synthèse automatisé à cassette (Modular-Lab, PharmTracer; Eckert & Ziegler, Berlin) basé sur un post-traitement d'échange de cations sans acétone. Toutes les images ont été réalisées sur TEP/TDM Biograph mCT et Vision 450 (Siemens, Erlangen, Allemagne). Les images ont été acquises (3 minutes par pas) 1 heure après injection de PSMA avec une activité injectée de 2 MBq/kg et 30 minutes après injection de 3 MBq/kg de FCH, du vertex à la racine des cuisses, les bras au-dessus de la tête. Du Lasilix® a été administré si possible lors des deux types de TEP/TDM. Une acquisition 3D TDM

Low-Dose sans injection de produit de contraste a été réalisée : auto mA en fonction du poids du patient ; 80-140kV. Épaisseur de coupe de 3mm. Les images ont été reconstruites avec Ultra HD et TOF : 3 itérations, 21 sous-ensembles avec un filtre Gaussien 3D (FWHM 2mm). Les critères d'interprétation choisis ont été conformes aux directives récemment publiées (50) à savoir : toute hyperfixation au PSMA ou à la FCH supérieure à la fixation du bruit de fond environnant et qui ne pouvait pas être expliquée par une fixation physiologique ou d'autres fixations non spécifiques connues, était considérée comme positive.

### **2.3. Traitements et suivi**

La planification du traitement par RTE a été faite par chaque médecin radiothérapeute référent du patient en ayant connaissance des résultats de l'examen TEP/TDM PSMA ou FCH. Ce traitement a été réalisé dans deux centres de la Loire Atlantique (ICO René Gauducheau et Clinique Mutualiste de l'Estuaire). Les techniques de RTE ne dépendaient pas du choix du radiopharmaceutique utilisé (PSMA ou FCH). Dans l'indication d'irradiation ganglionnaire élargie avec complément de dose au niveau de l'oligométastase ganglionnaire, une radiothérapie en modulation d'intensité (RCMI) a permis de délivrer 54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy sur le volume ganglionnaire prophylactique pelvien avec boost intégré simultané de 66 Gy en 30 fractions de 2,2 Gy sur les ganglions jugés positifs en TEP/TDM. Le volume ganglionnaire pelvien prophylactique a été déterminé selon les recommandations internationales du RTOG (51) et du GETUG (52). Les patients qui n'avaient pas reçu d'irradiation préalable de loge prostatique ont reçu 66 Gy en fractions de 2 Gy sur le lit de prostatectomie. Dans l'indication d'irradiation stéréotaxique ganglionnaire, celle-ci était réalisée en technique d'arc conformationnel dynamique (DCA) et a permis de délivrer 29,7 ou 33 Gy (isodose 80%) en 3 fractions à la périphérie du volume prévisionnel tumoral (PTV) ganglionnaire. En cas de récurrence de loge de prostatectomie en territoire déjà irradié, une irradiation en conditions stéréotaxiques permettait de délivrer 30-36 Gy en 5 ou 6 fractions de 6 Gy en technique RCMI sur la lésion visualisée en TEP/TDM. L'irradiation stéréotaxique des lésions osseuses permettait de délivrer 27-35 Gy (isodose 80%) en 3-5 fractions à la périphérie du PTV. Les patients traités pouvaient recevoir des injections d'agonistes ou d'antagonistes de LHRH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) de façon intermittente (6 mois ou 2 ans). La surveillance clinique et le suivi biologique du PSA ont été généralement réalisés à 6 semaines et 3 mois puis tous les 6 mois.



## 2.4. Critères de jugement

La SSRB a été le critère de jugement principal de l'étude, définie comme le temps écoulé entre la fin de la RTE et un dosage de PSA  $\geq 0,2\text{ng/mL}$  au-dessus du nadir et ascendant sur deux dosages successifs. La survie sans introduction de nouveau traitement (SST2) définie comme le temps écoulé entre la fin de la RTE et l'introduction d'un nouveau traitement quel qu'il soit (ciblé ou systémique) et la survie sans introduction d'une HT (SSHT) ont également été analysées. La variation de la valeur du PSA (réponse du PSA) à 3 mois de la fin de la RTE a été évaluée uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'HT concomitante. Comme décrite dans la littérature, la réponse était définie comme complète en cas de diminution du PSA d'au moins 50% par rapport au PSA pré-RTE, partielle en cas de diminution de 10% à 50%, stable en cas de variation de -10% à +10% et progression en cas d'augmentation du PSA de plus de 10% (53–55). Les éventuels événements indésirables et toxicités aiguës de la RTE ont été surveillés et évalués selon les critères CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

## 2.5. Analyses statistiques

La première étape sera une analyse descriptive globale. Les facteurs qualitatifs seront décrits par la fréquence de leurs modalités respectives et les facteurs continus par leur moyenne  $\pm$  écart-type (ou médiane - étendue). La SSRB (critère principal), la SSHT et la SST2 seront décrites par des courbes de Kaplan-Meier dans la population globale. La médiane du suivi de la population sera calculée par la méthode inverse de Kaplan-Meier.

La seconde étape sera comparative. Les deux sous-groupes (TEP-FCH et TEP-PSMA) seront comparés en utilisant :

- le test du chi-deux de Pearson (ou du test de Fisher si nécessaire) pour les variables qualitatives.
- le test t de Student (ou le test de Mann-Whitney si nécessaire) pour les variables continues.
- le test du Log-Rank pour les données évolutives (SSRB, SSHT, SST2) ; les courbes de Kaplan-Meier seront tracées.

Parallèlement sera déterminé l'impact univarié sur la SSRB de chacun des autres facteurs de confusion éventuels par le test du Log-Rank pour les facteurs qualitatifs et par le modèle de Cox univarié pour les facteurs continus.

La troisième étape sera multivariée. Les facteurs de confusion devront être pris en compte afin d'évaluer l'impact pronostique indépendant du facteur principal (TEP-FCH et TEP-PSMA) sur la SSRB. Afin de maximiser la robustesse des résultats et de réduire les biais de sélection et de confusion causés par des facteurs pronostiques déséquilibrés entre les groupes (TEP-FCH et TEP-PSMA), une analyse multivariée par le modèle semi-paramétrique de Cox permettra le calcul du rapport de risque ajusté [HR] du traitement de rechute (TEP-FCH et TEP-PSMA) avec l'intervalle de confiance (CI) à 95%. Les variables significatives au niveau de 10 % en univarié et les variables pronostiques connues seront introduites dans le modèle multivariable à risques proportionnels de Cox et l'hypothèse des risques proportionnel du modèle final retenu sera vérifiée. Toutes les analyses seront effectuées avec un niveau de signification final fixé à 5 % (formulation bilatérale) grâce aux logiciels SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary NC, USA) et Stata SE 17 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA).

### 3. Résultats

#### 3.1. Caractéristiques de la population, des lésions et des traitements

Les caractéristiques des patients, des lésions et des traitements sont détaillées respectivement dans les **Tableaux 1, 2 et 3**.

L'analyse du **Tableau 1** montre que 123 patients en récurrence locale ou oligométastatique ont été inclus : 70 dans le groupe TEP-PSMA et 53 dans le groupe TEP-FCH. Parmi les patients du groupe TEP-PSMA, 18 (25,7%) avaient reçu préalablement une TEP/TDM FCH, qui s'est avérée négative chez 13 (18,6%) d'entre eux et douteuse chez 5 (7,1%) patients. L'ensemble des caractéristiques initiales du CP étaient homogènes entre les deux groupes, ainsi que le nombre de rechutes ayant déjà eu lieu, le TDPSA avant imagerie et le groupe de risque à la RB de la classification de l'EAU. En revanche, le PSA moyen avant imagerie était significativement plus élevé dans le groupe TEP-FCH que dans le groupe TEP-PSMA ( $p < 0,001$ ). Les patients du groupe TEP-FCH avaient plus fréquemment déjà reçu avant l'imagerie TEP/TDM étudiée une irradiation exclusive de la loge de prostatectomie ( $p = 0,023$ ), ou associée à une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes ( $p = 0,001$ ) et une HT intermittente ( $p = 0,008$ ), en comparaison avec le groupe TEP-PSMA.

Le **Tableau 2** documente l'ensemble des lésions détectées soit un total de 204 lésions : 112 dans le groupe TEP-PSMA et 92 dans le groupe TEP-FCH. Dans l'ensemble, les sites lésionnels détectés en TEP/TDM étaient par ordre de fréquence : ganglionnaires pelviens (111/204, 54,4%), osseux (35/204, 17,2%), de la loge de prostatectomie (34/204, 16,7%), ganglionnaires extra-pelviens (21/204, 10,3%) et viscéraux (3/204, 1,4%). Dix-neuf patients avaient une récurrence locale de la loge de prostatectomie uniquement, 12 (17,1%) dans le groupe TEP-PSMA et 7 (13,2%) dans le groupe TEP-FCH. Il n'a pas été constaté de différence significative entre les deux groupes tant en nombre qu'en localisation des lésions.

Le **Tableau 3** explicite les traitements par RTE décidés et guidés selon l'imagerie TEP/TDM. Les patients du groupe TEP-PSMA ont bénéficié plus fréquemment d'une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes boostées (42,9% contre 17,0% pour le groupe TEP-FCH ;  $p = 0,002$ ). À l'inverse, il a été décidé plus

fréquemment pour les patients du groupe TEP-FCH de réaliser une irradiation stéréotaxique à la fois sur des lésions ganglionnaires et osseuses (11,3% contre 1,4% pour le groupe TEP-PSMA ;  $p=0,042$ ). Une HT intermittente concomitante a été instituée chez 34,0% des patients du groupe TEP-FCH contre 18,6% dans le groupe TEP-PSMA ( $p=0,028$ ).

### 3.2. Étude des différentes survies après traitement

Le suivi médian pour l'ensemble de la cohorte a été de 42,2 mois (95%CI : 36,5-45,8). Les différents types de survies analysées sont présentées dans la **Figure 1**. La SSRB a été significativement plus longue dans le groupe TEP-PSMA avec une médiane de 24,7 mois (95%CI : 18,6-37,5) contre 13,0 mois (95%CI : 9,2-19,0) dans le groupe TEP-FCH ( $p=0,008$ ) (**Figure 2**). Les patients du groupe TEP-PSMA ont également eu une SST2 et une SSHT plus longue que les patients du groupe TEP-FCH (**Figure 3**). En effet, les taux de SST2 à 2 ans et 3 ans ont été de 67,4% (95%CI : 54,8-77,2) et 55,5% (95%CI : 42,5-66,7) dans le groupe TEP-PSMA contre 38,7% (95%CI : 24,3-52,8) et 23,2% (95%CI : 9,2-40,7) dans le groupe TEP-FCH ( $p=0,003$ ). Les taux de SSHT à 2 ans et 3 ans ont été de 75,9% (95%CI : 63,7-84,5) et 65,5% (95%CI : 52,3-75,8) contre 49,7% (95%CI : 34,5-63,3) et 24,7% (95%CI : 9,6-43,4), respectivement dans les groupes TEP-PSMA et TEP-FCH ( $p=0,001$ ).

Notre cohorte comporte des patients en 1<sup>ère</sup> RB et des patients avec une maladie plus évoluée puisqu'en 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> RB. Toutefois, tous ont bénéficié d'une RTE guidée par l'image TEP/TDM. Nous nous sommes interrogés sur l'impact du rang de la rechute sur la SSRB et la SST2. Les patients en 2<sup>ème</sup> rechute ou plus ont présenté une SSRB plus courte que les patients en 1<sup>ère</sup> récurrence, quel que soit le radiopharmaceutique utilisé (HR=2,16 ; 95%CI : 1,34-3,49 ;  $p=0,002$ ). On observe également le même effet sur la SST2 (HR=1,90 ; 95%CI : 1,12-3,22 ;  $p=0,017$ ).

L'analyse en sous-groupes incluant uniquement les patients en 2<sup>ème</sup> récurrence ou plus met en évidence une tendance à une médiane de SSRB plus longue pour le groupe TEP-PSMA que pour le groupe TEP-FCH (20,6 contre 13,4 mois ;  $p=0,085$ ). De même, les SST2 et SSHT avaient une tendance à être également plus longues dans le groupe TEP-PSMA comparativement au groupe TEP-FCH (27,6 contre 20,9 mois ;  $p=0,071$  et 36,2 contre 29,8 mois ;  $p=0,060$  ; respectivement).

### 3.3. Etude de la réponse du PSA à 3 mois post-RTE

L'analyse du **Tableau 4** et de la **Figure 4** montre qu'une majorité de patients ont obtenu une réponse du PSA à 3 mois post-RTE ( $n=60/95$ , 63,1%) et aucune différence n'a été observée entre les groupes TEP-PSMA ( $n=37/57$ , 64,9%,) et TEP-FCH ( $n=23/38$ , 60,5%) ( $p=0,912$ ). Selon le **Tableau 5**, une proportion significativement plus importante de réponses du PSA à 3 mois post-RTE a été obtenue chez les patients ayant reçu une irradiation limitée à la loge prostatique ( $p=0,027$ ) ou spécifiquement sur l'ensemble des aires ganglionnaires pelviennes ou extra-pelviennes ( $p=0,001$ ). En revanche, après irradiation stéréotaxique sur les lésions osseuses, une moins bonne réponse du PSA à 3 mois post-RTE a été obtenue ( $p=0,013$ ).

En termes de survie, les patients ayant obtenu une réponse du PSA à 3 mois post-RTE ont eu une meilleure SST2 (HR=0,19 ; 95%CI : 0,11-0,33 ;  $p<0,001$ ) et SSHT (HR=0,23 ; 95%CI : 0,13-0,40 ;  $p<0,001$ ) que ceux n'ayant pas obtenu de réponse.

### 3.4. Analyse des facteurs prédictifs liés à la SSRB

Les résultats des analyses de régression de Cox uni et multivariée à la recherche de facteurs prédictifs indépendants liés à la SSRB sont détaillés dans le **Tableau 6**.

En analyse univariée, aucune des variables initiales du CP (âge et PSA au diagnostic, stade pT, statut chirurgical R et ISUP) n'a été trouvée significativement liée à la SSRB.

A l'analyse multivariée, incluant l'ensemble des données significatives de l'analyse univariée, il apparaît que seules deux d'entre elles restent des facteurs pronostiques indépendants de la SSRB : un TDPSA élevé au moment de la réalisation de la TEP/TDM sera de meilleur pronostic (HR=0,94 ; 95%CI : 0,91-0,98 ;  $p=0,005$ ) et bénéficier d'une RTE de la loge de prostatectomie associée ou non à une RTE prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes au lieu d'une RTE stéréotaxique sera favorable (HR=0,33 ; 95%CI : 0,18-0,61 ;  $p=0,001$ ). En revanche, après ajustement sur les 2 variables précédentes, la modalité diagnostique qui a guidé la RTE (TEP/TDM FCH ou TEP/TDM PSMA) n'est pas prédictive (HR=0,97 ; 95%CI : 0,56-1,70 ;  $p=0,924$ ).

### 3.5. Suivi et devenir des patients après traitement

Le suivi des patients inclus dans l'étude a montré que la tolérance précoce de la RTE a été bonne avec seulement 3 patients ayant présenté des effets indésirables de grade 3 (cystite radique chez 1 patient traité par RTE stéréotaxique osseuse de l'aile iliaque gauche, et rectite radique chez 2 patients ayant reçu une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes avec boost).

En revanche, 6 patients sont décédés au cours du suivi (3 dans chaque groupe) dont 2 décès spécifiques au CP, tous deux survenus dans le groupe TEP-FCH.

Enfin, nous nous sommes intéressés par l'analyse du **Tableau 7** aux patients ayant présenté une nouvelle RB après le traitement par RTE guidée par l'imagerie TEP/TDM. Il a été observé que 67,1% (n=47/70) des patients ont présenté une nouvelle RB dans le groupe TEP-PSMA et 71,7% (n=38/53) dans le groupe TEP-FCH ( $p=0,588$ ). Le bilan d'imagerie à la nouvelle RB consistait majoritairement à la réalisation d'une TEP/TDM FCH seule dans le groupe TEP-FCH (n=23/38, 60,5%) alors que les patients du groupe TEP-PSMA ont significativement bénéficié plus fréquemment d'une double imagerie : TEP/TDM FCH puis TEP/TDM PSMA (n=24/47, 51,1%) dans le cadre de l'ATU nominative en vigueur au moment de la prise en charge. Une majorité de patients ont rechuté de nouveau sur une mode oligométastatique sans que cela soit statistiquement significatif entre les deux groupes. Les patients du groupe TEP-FCH en nouvelle RB ont reçu dans 72,2% (n=26/36) des cas un traitement systémique par HT alors que les patients du groupe TEP-PSMA ont reçu de nouveau un traitement ciblé par RTE seule dans 41,0% (n=18/44) des cas et une HT dans 38,6% (n=17/44) des cas ( $p=0,011$ ).

## 4. Discussion

L'imagerie moléculaire a pris une place majeure dans la prise en charge du CP en rechute après un traitement radical. Les très bonnes performances de la TEP/TDM permettent de mettre en évidence précocement, dans bon nombre de cas, le siège de la récurrence contrairement aux techniques d'imageries conventionnelles (56). Ainsi, actuellement, les récurrences dites « oligométastatiques » qui permettent la réalisation de thérapies focalisées sur les oligométastases sont plus fréquemment mises en évidence. D'après la littérature, la TEP/TDM PSMA, dont les performances dépassent celles de la TEP/TDM FCH, semble être l'examen le plus approprié à la récurrence et particulièrement lors de récurrence à faible valeur de PSA (27–29,32,57).

La plupart des études qui évaluent l'efficacité du traitement ciblé des métastases chez les patients en rechute oligométastatique se basent sur les lésions vues en imagerie conventionnelle (scintigraphie osseuse, TDM ou IRM) ou plus rarement par TEP/TDM FCH (42–45,53,58–60). La littérature rapporte quelques études majoritairement rétrospectives qui utilisent la TEP/TDM PSMA (61–67). Cependant, en routine clinique les deux radiopharmaceutiques PSMA et FCH sont utilisés et il existe très peu de données comparant directement l'efficacité du traitement focalisé sur les oligorécurrences par RTE guidée par l'un ou l'autre de ces radiopharmaceutiques. La littérature rapporte 3 études rétrospectives (46–48), ayant comparé des groupes imagés par TEP/TDM PSMA et TEP/TDM FCH, dont les résultats principaux sont détaillés dans le **Tableau 8** (études auxquelles nous avons ajouté la nôtre).

Trois points majeurs de notre étude méritent d'être soulignés et permettent de la démarquer des 3 études précédentes répertoriées dans la littérature (46–48).

i) Tout d'abord, notre étude est la première à comparer l'efficacité de la RTE guidée par la TEP/TDM PSMA ou FCH sur une cohorte de patients en récurrence locale ou oligométastatique avec des valeurs de PSA  $\leq$  2ng/mL, y compris pour les valeurs extrêmes de l'échantillon de patients. Cela confère à notre population une homogénéité vis-à-vis des performances TEP/TDM des deux radiopharmaceutiques, permettant une comparaison neutre des résultats thérapeutiques obtenus.

ii) De plus, grâce à un suivi médian supérieur à celui des précédentes (46–48), soit 42,2 mois, cette étude a mis en évidence une efficacité prolongée du traitement par

RTE guidée par l'imagerie TEP/TDM tant sur la SSRB, que sur la SST2 et la SSHT pour le groupe TEP-PSMA.

Nos résultats diffèrent de ceux de *Schmidt-Hegemann et Al.* qui ne retrouvait pas de différence en terme de SSRB entre les deux groupes de patients (48). Dans leur étude, les patients avec un PSA persistant après PR ou en première RB étaient inclus avec ou sans lésions détectées en TEP/TDM. De ce fait, la planification du traitement par RTE reçu n'a donc, pour certains patients (41,9% avaient une TEP/TDM négative), pas été guidée par la visualisation de lésion détectée en TEP/TDM mais choisie selon un mode probabiliste basé sur les données cliniques des patients, ce qui peut expliquer les résultats de cette étude.

En revanche, nos résultats en termes de SSHT sont concordants avec ceux des 2 autres études de *Mazzola et Al.* (46) et *Deijen et Al.* (47), puisque la SSHT observée dans notre étude a aussi été supérieure dans le groupe TEP-PSMA par rapport au groupe TEP-FCH ( $p=0,001$ ). Ces 2 études ne se sont pas intéressées à la SSRB et à la SST2 (n'importe quel traitement administré en cas d'échappement thérapeutique). Or, nous avons montré que les taux de SSRB à 2 et 3 ans ont été significativement supérieurs pour le groupe TEP-PSMA par rapport au groupe TEP-FCH ( $p=0,008$ ). Bien que la RB ne soit pas un critère clinique, la SSRB est importante à considérer car c'est elle qui quantifie la réelle efficacité du traitement appliqué au patient. Néanmoins, la SSHT traduit une survie avec une qualité de vie appréciable. En effet, le report de l'introduction d'une HT au long court constitue un réel avantage clinique pour les patients en retardant la survenue des effets secondaires inhérents à l'HT comme l'augmentation du risque cardio-vasculaire (68), l'apparition d'un syndrome métabolique, d'une ostéoporose, de troubles psychiques ou encore de troubles de la sexualité, altérant la qualité de vie (69). Aussi, comme au cours du suivi une majorité (71,8% ;  $n=51/71$ ) de patients ont récidivé sur un mode « oligométastatique » ( $\leq 5$  lésions vues en imagerie), 30% d'entre eux ( $n=24/80$ ) ont pu bénéficier d'un nouveau traitement local par RTE seule, repoussant davantage l'introduction des traitements systémiques.

En ce qui concerne la SST2, nous avons montré qu'à 2 et 3 ans, elle était significativement supérieure pour le groupe traité par RTE guidée par la TEP/TDM PSMA par rapport au groupe ayant bénéficié d'une TEP/TDM FCH ( $p=0,001$ ).

Les différences de durée de SSRB, SSHT et SST2 entre les deux groupes pourraient s'expliquer par le bilan plus exhaustif de la TEP/TDM PSMA lorsque le PSA est  $\leq 2$ ng/mL du fait des performances connues des deux radiopharmaceutiques (12–



15,27–31). Ainsi, le bilan d'imagerie à la récurrence par la TEP/TDM PSMA traduirait plus fidèlement la réalité de la charge tumorale et permettrait de sélectionner les patients « réellement » en récurrence oligométastatique, pour lesquels le traitement ciblé guidé par l'image est bénéfique. De plus, sa bonne sensibilité aux faibles valeurs de PSA permet une détection plus tôt de la récurrence et donc de réaliser la RTE plus précocement, ce qui pourrait avoir un impact sur l'efficacité thérapeutique.

iii) Enfin, dans un but de mise en évidence de facteurs pronostiques impactant la SSRB, cette étude a retrouvé deux facteurs péjoratifs pour la SSRB en analyse multivariée.

Tout d'abord, un TDPSA court avant l'imagerie TEP/TDM ( $p=0,005$ ). Cela est cohérent avec les données de la littérature, à savoir qu'un TDPSA court à la rechute est un indicateur de pronostic péjoratif associé au risque de métastases et de mortalité spécifique au CP (70). Deux des autres études (47,48) retrouvaient la valeur absolue du PSA comme facteur de mauvais pronostic en multivarié. Cependant, comme nous l'avons déjà expliqué, ces études présentaient une distribution des valeurs de PSA beaucoup plus large que celle observée dans notre étude, même si leurs valeurs médianes restaient relativement basses. Notre étude présentait toutefois une distribution significativement différente des valeurs de PSA entre les groupes TEP-PSMA et TEP-FCH avec un PSA moyen plus élevé pour le groupe TEP-FCH. Néanmoins, on peut penser que la dimension de cinétique du PSA au travers du TDPSA l'a emporté sur la valeur absolue du PSA.

Le second élément significatif de notre analyse multivariée était le type de RTE reçu. Le traitement par RTE stéréotaxique (ganglionnaire et/ou osseuse) était associé péjorativement à la SSRB par rapport à la RTE de loge de prostatectomie et/ou prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes boostées. De plus, il a été observé que les patients traités par RTE prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes avec boost obtenaient plus fréquemment une réponse du PSA à 3 mois post-RTE que ceux traités par RTE stéréotaxique sur les ganglions pelviens (89,3% contre 48%). Ces données rejoignent celles de *Kirste et Al.* qui suggèrent que le traitement par RTE prophylactique de l'ensemble des aires ganglionnaires pelviennes avec boost augmente la SSRB par rapport à la RTE stéréotaxique seule chez les patients en rechute ganglionnaire oligométastatique ( $\leq 5$  lésions vues en TEP/TDM PSMA) (65). La combinaison de ces deux facteurs pronostiques pourrait être intéressante à

prendre en compte avec les données de l'imagerie TEP/TDM afin de choisir et de personnaliser les stratégies thérapeutiques.

D'autres points méritent d'être discutés comme l'étude de la réponse du PSA à 3 mois post-RTE qui a été évaluée chez les patients n'ayant pas reçu d'HT concomitante. On a retrouvé que la majorité des patients (quel que soit le radiopharmaceutique utilisé) a obtenu une baisse significative du PSA. L'imagerie TEP/TDM a donc été un reflet relativement fidèle de la réalité de la récurrence chez un certain nombre de patients. Cependant, chez les autres, particulièrement les patients avec des localisations osseuses, la détection n'a pas été suffisamment exhaustive pour permettre d'infléchir significativement la valeur du biomarqueur sur la base du seul traitement par RTE guidée par l'image. Précédemment, *Supiot et Al.* (39) avait évoqué que les techniques d'imagerie TEP/TDM innovantes permettaient de visualiser de plus en plus la partie émergée de l'iceberg « maladie récidivante prostatique » au-dessus de la ligne de flottaison. Mais les auteurs concluaient qu'il restait à montrer que cette nouvelle connaissance de la maladie pouvait permettre des interventions efficaces dans le CP récidivant en combinant à la fois des thérapies systémiques et des traitements ciblant la maladie nouvellement visible.

L'étude de *Koerber et Al.* incluant rétrospectivement 86 patients en rechute oligométastatique ( $\leq 5$  lésions détectées en TEP/TDM PSMA) traités par RTE  $\pm$  HT a montré des taux de SSRB à 2 et 3 ans (85,1% et 55,1%) plus élevés que ceux de notre étude (67). En effet, leur étude comportait une plus grande proportion de patients recevant une HT concomitante ce qui peut expliquer cette différence de résultats. L'ajout d'une HT intermittente à la RTE semble donc améliorer la réponse thérapeutique (43,64,71–75). Dans notre étude, 38 patients (30,9%) n'ont pas présenté de RB au cours du suivi, et parmi eux, 19 (50%) avaient reçu une HT intermittente concomitante. Par ailleurs, 75% ( $n=6/8$ ) des patients en récurrence ganglionnaire pelvienne traités par RTE et HT intermittente n'ont pas présenté de RB au cours du suivi. Dans une autre étude (OLIGOPELVIS), *Supiot et Al.* a montré chez 67 patients en récurrence ganglionnaire pelvienne oligométastatique (moins de 6 lésions vues en TEP/TDM FCH) que la combinaison d'une RTE pelvienne de rattrapage et d'une HT intermittente de 6 mois semblait prolonger la survie sans progression (médiane à 45,3 mois) avec une toxicité limitée (43).

On peut souligner les limites de l'imagerie TEP/TDM innovante en particulier pour la détection de la maladie micro-métastatique. Comme le montre l'étude de *Fossati et*

Al. qui, après un curage ganglionnaire réalisé chez 654 patients atteints de CP, retrouvait trois fois plus de ganglions atteints en analyse anatomopathologique que de ganglions positifs en TEP/TDM PSMA ou FCH (76). Dès lors, l'ajout d'un traitement systémique au traitement local semble logique pour pouvoir être efficace sur l'ensemble de la maladie non visible en imagerie. Enfin, selon *Roach et Al.* il pourrait exister des interactions spécifiques entre la RTE et l'HT pouvant justifier l'ajout d'une HT néoadjuvante temporaire à la RTE pour améliorer l'efficacité thérapeutique (77). Pour autant, de nombreux patients et praticiens privilégient un traitement par RTE seule pour retarder l'introduction de l'HT en raison de son impact sur la qualité de vie des patients.

Un point important à aborder est celui de la toxicité engendrée par la RTE guidée par l'image. Globalement, dans notre étude, la tolérance précoce de la RTE a été bonne avec néanmoins la survenue d'effets indésirables uro-digestifs de grade 3 chez trois patients, dont deux patients traités par RTE prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes. Il faut garder à l'esprit que la RTE prophylactique incluant l'ensemble des aires ganglionnaires pelviennes est plus à risque de toxicité aiguë et tardive que la RTE stéréotaxique, ce qui doit être pris en compte dans le choix de la stratégie thérapeutique (78).

Notre étude comporte certaines limites. Le caractère rétrospectif de l'étude entraîne intrinsèquement des biais de sélection. Si l'on s'intéresse à une analyse des patients de nos deux groupes, on peut constater que les patients du groupe TEP-FCH présentaient des caractéristiques cliniques moins favorables que celles du groupe TEP-PSMA avec dans 30,2% des cas un score ISUP 4 ou 5 au diagnostic contre seulement 18,6% des patients dans le groupe TEP-PSMA. Les patients explorés en FCH étaient également plus souvent déjà multi-traités et avaient reçu plus de traitements par RTE (de loge de prostatectomie associée ou non des aires ganglionnaires pelviennes) et HT avant l'imagerie étudiée. Aussi, ils présentaient davantage d'atteintes osseuses, connues pour être de plus mauvais pronostic que l'atteinte ganglionnaire (79). Ces différences en faveur du groupe TEP-PSMA ont potentiellement pu interférer avec les résultats et les survies observées. De plus, toujours du fait du caractère rétrospectif de l'étude, le choix des traitements administrés n'était pas contraint par une méthodologie particulière et les modalités de RTE pouvaient différer selon les radiothérapeutes. En effet, en l'absence de preuves suffisantes, il n'existe aucune recommandation précise à ce jour concernant le

traitement ciblé des métastases. Plusieurs études prospectives sont en cours afin de définir la meilleure stratégie thérapeutique possible. L'essai OLIGOPELVIS 2 (NCT03630666) randomise les patients en récurrence oligométastatique ganglionnaire pelvienne ( $\leq 5$  lésions détectées en TEP/TDM PSMA ou TEP/TDM FCH) en deux groupes : l'un recevant une HT intermittente de 6 mois associée à une RTE prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes et l'autre une HT intermittente seule. L'étude PRESTO – GETUG 36 (NCT04115007) évalue l'efficacité de la RTE stéréotaxique administrée sur tous les sites tumoraux macroscopiques (jusqu'à 5 sites métastatiques diagnostiqués en TEP/TDM PSMA, TEP/TDM FCH ou IRM corps entier) associée au traitement de référence chez les patients ayant un CP hormonosensible.

Enfin, pour être exhaustif sur le CP, l'imagerie TEP/TDM PSMA a trouvé récemment une résonance particulière avec l'approche théranostique grâce à l'avènement des traitements par radiothérapie interne vectorisée (RIV) ciblant le PSMA. Comme nous l'avons vu précédemment, l'imagerie TEP/TDM « guide » le traitement local mais traiter une zone plus large que celle déterminée par les anomalies détectées, par une RTE prophylactique des aires adjacentes ou en associant un traitement systémique comme l'HT, semblerait améliorer les résultats en terme de survie. La RIV avec sa fixation élective sur les lésions macroscopiques détectées par la TEP/TDM mais aussi vraisemblablement sur les lésions infra-cliniques approche donc la même philosophie. L'étude de phase III VISION a montré un bénéfice sur la survie globale chez les patients avec un CP résistant à la castration métastatique (CPRCm), en progression après une hormonothérapie de seconde génération et au moins un cycle de chimiothérapie par Taxane, traités par [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (80). Dans l'essai de phase II TheraP, *Hofman et Al.* a montré que les patients avec un CPRCm en progression obtenaient une meilleure réponse du PSA après un traitement par [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 qu'après un traitement par Cabazitaxel (81). Dans la majorité des études, les patients avaient une maladie avancée et déjà reçu de multiples traitements. Au vu des premières données disponibles, ce type de traitement semble prometteur et la réponse pourrait être meilleure s'ils étaient utilisés plus tôt dans la séquence thérapeutique. Dans ce sens, des études prospectives sont en cours pour confirmer ces hypothèses : l'étude PSMAfore (NCT04689828) et l'étude de phase III PSMAAddition (NCT04720157).

Les traitements par RIV ciblant le PSMA se déclineront aussi dans un avenir proche avec les particules alpha ( $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{210}\text{At}$ ). Ils présentent l'avantage d'être plus adaptés à des patients présentant une faible charge tumorale comme dans le cas de la maladie résiduelle ou micro-métastatique, grâce à leur transfert d'énergie linéique élevé et à leur faible parcours dans les tissus par rapport aux particules bêta moins (82). Des études prospectives sont en cours pour évaluer leur efficacité thérapeutique et leurs avantages par rapport aux traitements existants (NCT05219500, NCT04597411).

## Conclusion

Le traitement ciblé par RTE guidé par la TEP/TDM PSMA semble améliorer la SSRB par rapport à celui guidé par la TEP/TDM FCH chez les patients en récurrence locale ou oligométastatique avec une faible valeur du PSA ( $\leq 2\text{ng/mL}$ ). Deux facteurs pronostiques de la réponse au traitement par RTE sont à garder en mémoire. Tout d'abord, une cinétique rapide du PSA avec un TDPSA court lors de l'imagerie TEP/TDM est un facteur péjoratif pour la réponse à la RTE. Le choix du type de RTE réalisée est aussi un facteur pronostique et il semble falloir privilégier une irradiation prophylactique de l'ensemble des aires ganglionnaires pelviennes avec boost sur les ganglions positifs en TEP/TDM pour obtenir un meilleur résultat thérapeutique.

Néanmoins, des études prospectives sont nécessaires pour déterminer si le traitement précoce ciblé (RTE) sur la cartographie lésionnelle de l'imagerie TEP/TDM PSMA innovante améliore les résultats cliniques à long terme chez les patients en récurrence de CP.

## **Tableaux et Figures**

**Tableau 1. Caractéristiques des patients.**

	TEP-FCH (N=53)	TEP-PSMA (N=70)	p-value
<b>Âge à la PR (années)</b>			0,642
Moyen (SD)	62,6 (6,8)	63,2 (6,2)	
Min ; Max	49 ; 78	48 ; 73	
<b>PSA au diagnostic (ng/mL)</b>			0,381
Moyen (SD)	12,37 (24,57)	9,60 (6,79)	
Min ; Max	3,8 ; 181,0	3,4 ; 44,0	
Données manquantes	0	4	
<b>Stade pT initial (%)</b>			0,307
2	19 (35,8)	28 (40,6)	
3	32 (60,4)	41 (59,4)	
4	2 (3,8)	0 (0,0)	
Données manquantes	0	1	
<b>Stade pN initial (%)</b>			0,583
0	38 (71,7)	44 (62,9)	
1	5 (9,4)	7 (10,0)	
x	10 (18,9)	19 (27,1)	
<b>Score ISUP (%)</b>			0,054
1	4 (7,5)	1 (1,4)	
2-3	33 (62,3)	56 (80,0)	
4-5	16 (30,2)	13 (18,6)	
<b>Statut R (%)</b>			0,712
R0	26 (51,0)	39 (55,7)	
R1	25 (49,0)	31 (44,3)	
Données manquantes	2	0	
<b>Traitements reçus avant imagerie (%)</b>			
RTE loge de prostatectomie	40 (75,5)	38 (54,3)	<b>0,023</b>
RTE loge de prostatectomie + prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes	14 (26,4)	3 (4,3)	<b>0,001</b>
Hormonothérapie	22 (41,5)	13 (18,6)	<b>0,008</b>
<b>Rang de la rechute lors de l'imagerie (%)</b>			0,065
1 <sup>ère</sup>	17 (32,1)	35 (50,0)	
2 <sup>ème</sup> - 3 <sup>ème</sup> - 4 <sup>ème</sup>	36 (67,9)	35 (50,0)	
<b>PSA avant imagerie (ng/mL)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Moyen (SD)	1,23 (0,55)	0,64 (0,46)	
Min ; Max	0,12 ; 2,0	0,15 ; 1,9	
<b>TDPSA avant imagerie (mois)</b>			0,268
Moyen (SD)	8,04 (6,97)	9,44 (6,69)	
Min ; Max	0,9 ; 35,0	1,8 ; 28,8	
Données manquantes	2	0	
<b>Groupe de risque EAU à la RB* (%)</b>			0,529
EAU low-risk	11 (21,6)	19 (27,1)	
EAU high-risk	40 (78,4)	51 (72,9)	
Données manquantes	2	0	

\*Selon les recommandations de l'EAU 2020 (5)

Abréviations : PR prostatectomie radicale, SD déviation standard, PSA antigène spécifique de prostate, RTE radiothérapie externe, TDPSA temps de doublement du PSA, RB récurrence biologique



**Tableau 2. Caractéristiques des lésions détectées par TEP/TDM.**

	TEP-FCH (N=53)	TEP-PSMA (N=70)	p-value
<b>Nombre de lésion par patient (%)</b>			0,199
1	25 (47,2)	42 (60,0)	
2	19 (35,8)	19 (27,1)	
3	7 (13,2)	5 (7,2)	
4	2 (3,8)	3 (4,3)	
5	0 (0,0)	1 (1,4)	
<b>Lésion de loge de prostatectomie (%)</b>			0,836
0	39 (73,6)	53 (75,7)	
≥1	14 (26,4)	17 (24,3)	
<b>Lésion ganglionnaire pelvienne (%)</b>			0,737
0	22 (41,5)	28 (40,0)	
1	19 (35,8)	22 (31,4)	
>1	12 (22,7)	20 (28,6)	
<b>Lésion ganglionnaire extra-pelvienne (%)</b>			0,288
0	44 (83,0)	63 (90,0)	
≥1	9 (17,0)	7 (10,0)	
<b>Lésion osseuse (%)</b>			0,071
0	38 (71,7)	60 (85,7)	
≥1	15 (28,3)	10 (14,3)	
<b>Lésion viscérale (%)</b>			0,431
0	52 (98,1)	70 (100,0)	
≥1	1* (1,9)	0 (0,0)	

\*lésions cérébrales

**Tableau 3. Caractéristiques des traitements reçus après inclusion.**

	TEP-FCH (N=53)	TEP-PSMA (N=70)	p-value
<b>Radiothérapie externe (%)</b>			
Loge de prostatectomie uniquement (+/- boost)	3 (5,7)	11 (15,7)	0,082
Prophylactique aires gg pelviennes + boost	9 (17,0)	30 (42,9)	<b>0,002</b>
Prophylactique aires gg lombo-aortiques + boost	1 (1,9)	1 (1,4)	0,999
Stéréotaxique loge de prostatectomie	4 (7,5)	1 (1,4)	0,164
Stéréotaxique ganglionnaire	21 (39,6)	17 (24,3)	0,068
Stéréotaxique osseuse	8 (15,1)	9 (12,9)	0,722
Stéréotaxique ganglionnaire et osseuse	6 (11,3)	1 (1,4)	<b>0,042</b>
Stéréotaxique viscérale	1 (1,9)	0 (0,0)	0,431
<b>Hormonothérapie intermittente concomitante (%)</b>			<b>0,028</b>
Non	30 (56,6)	55 (78,5)	
Oui	18 (34,0)	13 (18,6)	
< 6 mois	10	12	
> 6 mois	8	1	
<b>Autre traitement systémique concomitant* (%)</b>	5 (9,4)	2 (2,9)	0,139

\*Durvalumab ; Abréviation : gg ganglionnaire

**Tableau 4. Réponse du PSA à 3 mois post-RTE.**

Critères de réponse*	TEP-FCH (N=38)†	TEP-PSMA (N=57)†	p-value
			0,912
<b>Réponse complète (%)</b> (décroissance du PSA > 50%)	16 (42,1)	23 (40,3)	
<b>Réponse partielle (%)</b> (décroissance PSA entre 10% et 50%)	7 (18,4)	14 (24,6)	
<b>Stabilité (%)</b> (variation du PSA entre -10% et +10%)	4 (10,5)	5 (8,8)	
<b>Progression (%)</b> (augmentation du PSA > 10%)	11 (29,0)	15 (26,3)	

\*comme défini dans plusieurs études (53–55)

†Uniquement les patients n'ayant pas reçu d'hormonothérapie concomitante

**Tableau 5. Réponse du PSA à 3 mois post-RTE en fonction du traitement reçu.**

Type de RTE reçu (%)	Réponse du PSA* (N=60)	Pas de réponse du PSA (N=35)	p-value
<b>Loge de prostatectomie (n=13)</b>	12 (92,3)	1 (7,7)	<b>0,027</b>
<b>Prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes ou extra-pelviennes (n=28)</b>	25 (89,3)	3 (10,7)	<b>0,001</b>
<b>Stéréotaxique adénopathie pelvienne (n=25)</b>	12 (48,0)	13 (52,0)	0,067
<b>Stéréotaxique adénopathie extra-pelvienne (n=10)</b>	4 (40,0)	6 (60,0)	0,164
<b>Stéréotaxique osseuse (n=13)</b>	4 (30,8)	9 (69,2)	<b>0,013</b>
<b>Stéréotaxique osseuse et ganglionnaire (n=5)</b>	2 (40,0)	3 (60,0)	0,354
<b>Stéréotaxique viscérale (n=1)</b>	1 (100,0)	0 (0,0)	0,999

\*Inclus les réponses complètes et partielles (diminution du PSA d'au moins 10%)

**Tableau 6. Analyses uni et multivariées des facteurs prédictifs de la récurrence biochimique pour l'ensemble de la cohorte.**

	HR (95% CI)	Univariate p-value	HR (95% CI)	Multivariate p-value
Age au diagnostic	1,01 (0,98-1,04)	0,509	-	-
PSA au diagnostic	1,01 (1,00-1,02)	0,122	-	-
<b>pT</b>				
3-4 vs 2	1,23 (0,78-1,92)	0,369	-	-
<b>pN</b>				
1 vs 0	1,21 (0,60-2,45)	0,600	-	-
<b>ISUP</b>				
2-3 vs 1	1,05 (0,33-3,37)	0,933	-	-
4-5 vs 1	1,50 (0,45-5,03)	0,511	-	-
<b>Statut R</b>				
R1 vs R0	0,95 (0,62-1,46)	0,815	-	-
<b>Rang de la rechute lors de l'imagerie</b>				
2-3-4 vs 1	<b>2,16 (1,34-3,49)</b>	<b>0,002</b>	0,73 (0,41-1,31)	0,290
<b>Radiothérapie reçu avant imagerie</b>				
Oui vs Non	<b>2,67 (1,61-4,45)</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,90 (0,82-4,39)	0,135
<b>Type de RTE reçu avant imagerie</b>				
RTE loge vs Aucune	<b>2,36 (1,39-3,99)</b>	<b>0,001</b>	-	-
RTE loge + aire gg pelv vs Aucune	<b>5,69 (2,82-11,48)</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	-
<b>Hormonothérapie reçu avant imagerie</b>				
Oui vs Non	<b>2,19 (1,40-3,45)</b>	<b>0,001</b>	1,55 (0,92-2,60)	0,097
<b>PSA avant imagerie</b>	<b>1,70 (1,18-2,44)</b>	<b>0,004</b>	1,42 (0,85-2,37)	0,178
<b>TDPISA avant imagerie</b>	<b>0,96 (0,92-0,99)</b>	<b>0,018</b>	<b>0,94 (0,91-0,98)</b>	<b>0,005</b>
<b>Groupe de risque EAU à la RB</b>				
High risk vs Low risk	<b>1,90 (1,10-3,28)</b>	<b>0,022</b>	-	-
<b>Groupe</b>				
TEP-PSMA vs TEP-FCH	<b>0,54 (0,35-0,85)</b>	<b>0,008</b>	0,97 (0,56-1,70)	0,924
<b>Nombre de lésions TEP/TDM</b>				
2 ou + vs 1	1,22 (0,80-1,87)	0,358	-	-
<b>Localisation des lésions</b>				
Gg pelvienne vs Locale	<b>2,68 (1,20-5,97)</b>	<b>0,016</b>	1,75 (0,73-4,19)	0,206
Gg extra-pelvienne vs Locale	<b>6,32 (2,51-15,95)</b>	<b>&lt;0,001</b>	2,04 (0,70-5,97)	0,194
<b>Osseuse/viscérale vs Locale</b>	<b>5,29 (2,25-12,45)</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,25 (0,43-3,68)	0,681
<b>Type de traitement RTE reçu</b>				
Prophylactique gg pelvienne vs Loge	1,37 (0,58-3,23)	0,478	-	-
Prophylactique gg lombo-ao vs Loge	4,10 (0,84-19,96)	0,080	-	-
Stéréotaxique gg vs Loge	<b>5,14 (2,26-11,73)</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	-
Stéréotaxique gg + osseuse vs Loge	<b>4,65 (1,61-13,40)</b>	<b>0,004</b>	-	-
Stéréotaxique osseuse vs Loge	<b>4,09 (1,94-11,88)</b>	<b>0,001</b>	-	-
<b>Résumé type de traitement RTE reçu</b>				
Loge et/ou prophylactique gg pelvienne vs Stéréotaxique	<b>0,32 (0,17-0,60)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,33 (0,18-0,61)</b>	<b>0,001</b>

Abréviations : HR Hazard Ratio, CI intervalle de confiance, RTE radiothérapie externe, TDPISA temps de doublement du PSA, RB récurrence biologique, gg ganglionnaire, pelv pelvienne, ao aortique

**Tableau 7.** Description de la nouvelle récidence biologique après traitement.

	TEP-FCH	TEP-PSMA	p-value
<b>Examen à la rechute (%)</b>	<b>(n=38)</b>	<b>( n=47)</b>	<b>0,005</b>
TEP/TDM FCH	23 (60,5)	14 (29,8)	
TEP/TDM FCH + TEP/TDM PSMA	7 (18,4)	24 (51,1)	
Autres*	8 (21,1)	9 (19,1)	
<b>Nombre de lésions à la rechute (%)</b>	<b>(n=33)†</b>	<b>(n=38)†</b>	<b>0,325</b>
≤ 5 lésions	22 (66,7)	29 (76,3)	
> 5 lésions	8 (24,2)	4 (10,5)	
Aucune	3 (9,1)	5 (13,2)	
<b>Localisation des lésions à la rechute (%)</b>	<b>(n=33)†</b>	<b>(n=38)†</b>	<b>0,124</b>
Aucune	3 (9,1)	5 (13,2)	
Loge de prostatectomie	2 (6,1)	3 (7,9)	
Ganglionnaire pelvienne (± locale)	3 (9,1)	13 (34,2)	
Ganglionnaire extra-pelvienne (± locale ± ganglionnaire pelvienne)	11 (33,3)	9 (23,7)	
Osseuse	8 (24,2)	6 (15,8)	
Ganglionnaire et osseuse	4 (12,1)	2 (5,2)	
Viscérale	2 (6,1)	0 (0,0)	
<b>Traitement de la rechute (%)</b>	<b>(n=36)‡</b>	<b>(n=44)‡</b>	<b>0,011</b>
Surveillance	4 (11,1)	9 (20,4)	
Radiothérapie externe	6 (16,7)	18 (41,0)	
<i>Prophylactique ganglionnaire pelvienne + boost</i>	0	3	
<i>Stéréotaxique</i>	6	15	
Radiothérapie externe + hormonothérapie	2 (5,5)	4 (9,1)	
Hormonothérapie seule	24 (66,7)	13 (29,5)	

\*Aucun examen d'imagerie, scintigraphie osseuse, IRM, TDM

† N'inclus que les patients ayant réalisé un bilan d'imagerie

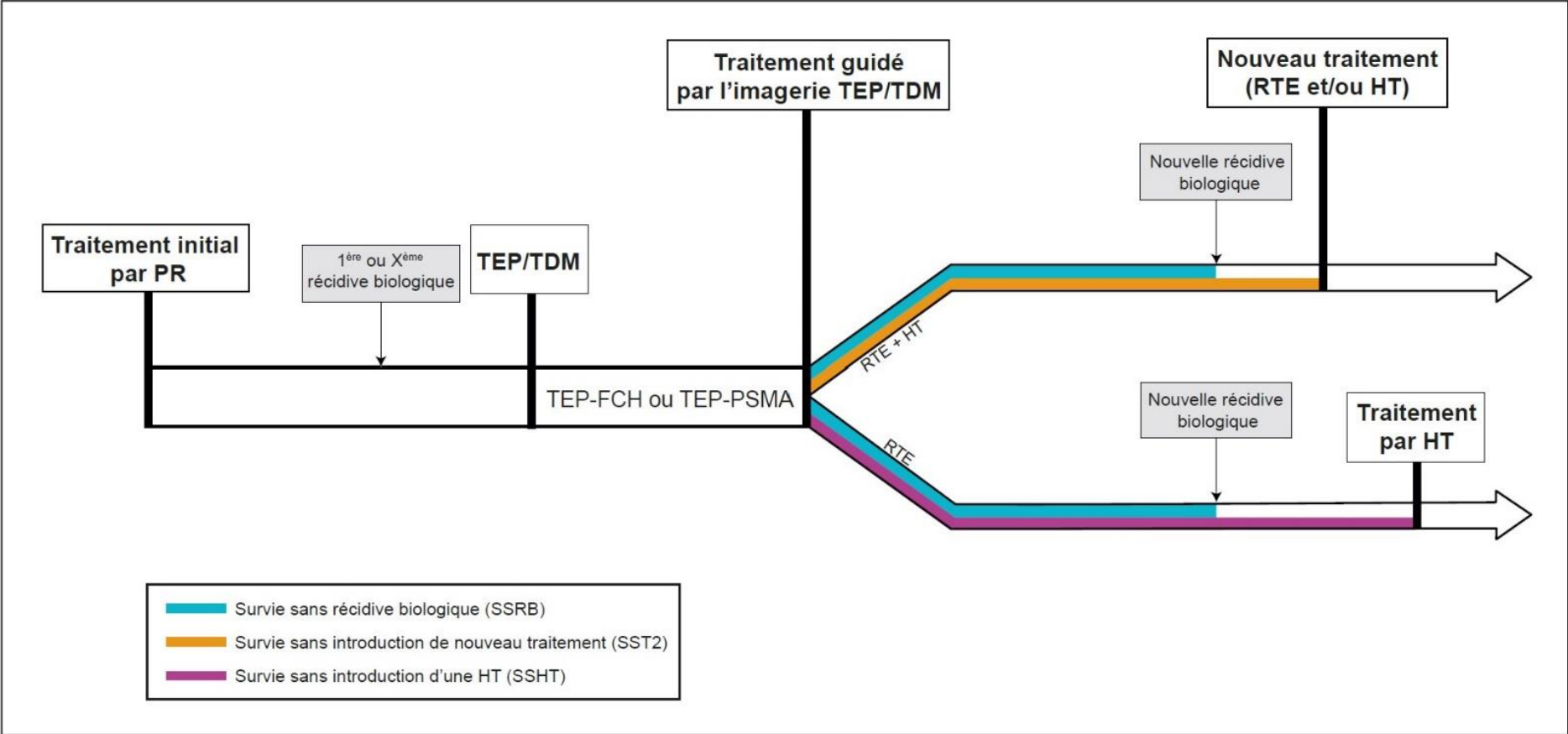
‡ Exclut les patients décédés n'ayant pas reçu de traitement

**Tableau 8.** Revue de la littérature des études évaluant l'impact clinique de la RTE guidée par l'imagerie TEP/TDM PSMA vs TEP/TDM FCH.

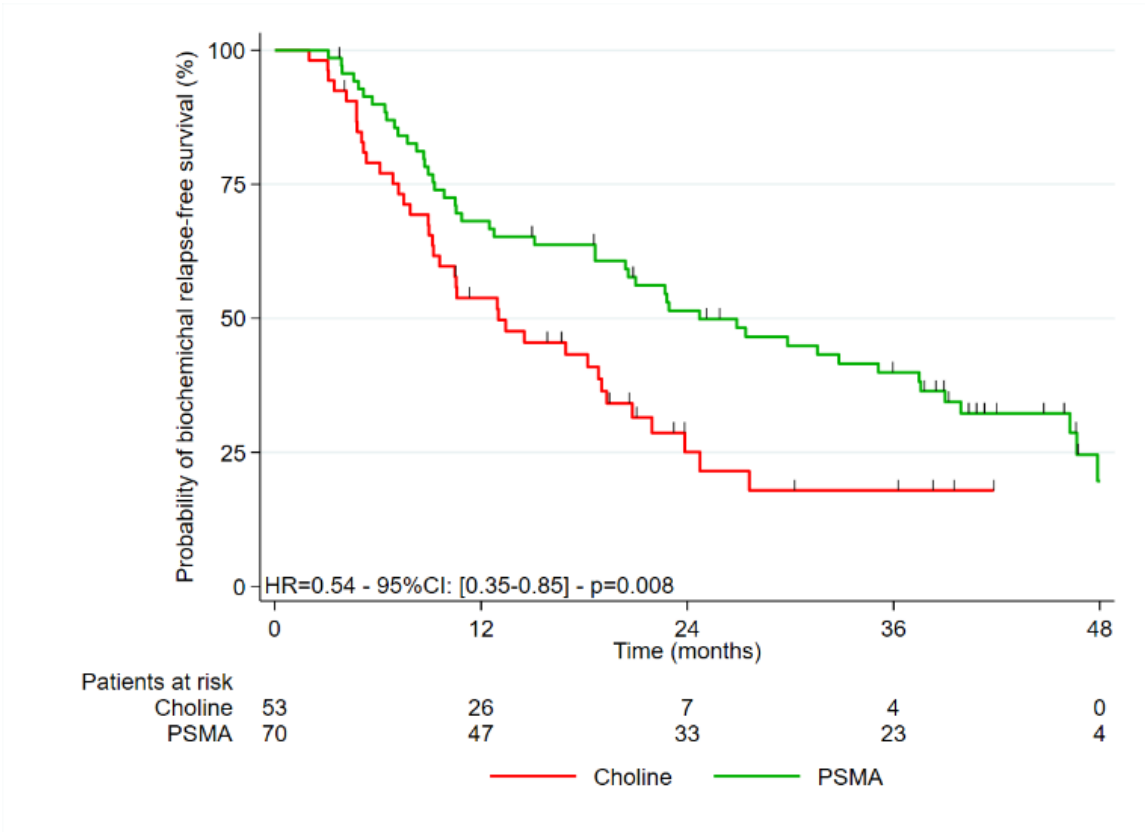
Auteurs	Nombre de patients (lésions)	Statut de la maladie	PSA médian avant TEP/TDM (ng/mL)	Traitement reçu	Suivi médian	Résultats
<b>Mazzola et Al. (46) 2021</b> <i>Etude rétrospective</i>	88 (118)	Récidive oligo-métastatique (≤3 lésions)	PSMA = 0,58 FCH = 2,04	RTE stéréotaxique seule sans HT	25 mois	-SSHT plus longue chez les patients ttt par RTE stéréo guidée par PSMA vs FCH → SSHT à 1 et 2 ans : PSMA = 87,8% et 82,3% vs FCH = 73,2% et 63,8% ( <b>p=0,010</b> )
<b>Schmidt-Hegemann et Al. (48) 2020</b> <i>Etude rétrospective</i>	272 (x)	PSA persistant après PR ou 1 <sup>ère</sup> RB	PSMA = 0,58 FCH = 0,6	RTE loge ; RTE prophylactique gg pelviens ± boost ; RTE métastase ; ± HT associée (combinaison de plusieurs types de RTE possible)	30 mois	-Pas de différence sur la SSRB entre la RTE guidée par PSMA ou FCH → SSRB à 1 et 2 ans : PSMA = 63% et 55% vs FCH = 73% et 63% ( <b>p=0,197</b> ) -En analyse multivariée, √ radiopharmaceutique → un PSA élevé avant TEP/TDM est un facteur péjoratif pour la SSRB ( <b>p=0,024</b> )
<b>Deijen et Al. (47) 2021</b> <i>Etude rétrospective</i>	50 (72)	Récidive oligo-métastatique sans récurrence locale (≤4 lésions)	PSMA = 1,8 FCH = 4,2	RTE stéréotaxique ; ± HT associée	24,3 mois	-SSHT plus longue chez les patients ttt par RTE stéréo guidée par PSMA vs FCH → SSHT médiane PSMA = 32,7 mois vs FCH = 14,9 mois ( <b>p=0,010</b> ) -En analyse multivariée, √ radiopharmaceutique → un PSA élevé avant TEP/TDM est un facteur péjoratif pour la SSHT ( <b>p=0,025</b> )
<b>Notre étude 2022</b> <i>Etude rétrospective</i>	123 (204)	Récidive locale ou oligométastatique (≤5 lésions)	PSMA = 0,48 FCH = 1,27	RTE loge ± boost ; RTE prophylactique gg ± boost ; RTE stéréotaxique ; ± HT associée (combinaison de plusieurs types de RTE possible)	42,2 mois	-SSRB plus longue chez patients ttt par RTE guidée par PSMA vs FCH → SSRB médiane PSMA = 24,7 mois vs FCH = 13,0 mois ( <b>p=0,008</b> ) -SSHT plus longue chez les patients ttt par la RTE guidée par PSMA vs FCH → SSHT à 2 et 3 ans PSMA = 75,9% et 65,5% vs FCH = 49,8% et 24,7% ( <b>p=0,001</b> ) -En analyse multivariée, √ radiopharmaceutique → un TDPSA bas ( <b>p=0,005</b> ) et une RTE stéréotaxique ( <b>p=0,001</b> ) sont des facteurs péjoratifs pour la SSRB

Abréviations : PSA antigène prostatique spécifique, PR prostatectomie radicale, RB récurrence biologique, RTE radiothérapie externe, HT hormonothérapie, gg ganglionnaire, SSHT survie sans hormonothérapie, ttt traités, SSRB survie sans récurrence biologique, TDPSA temps de doublement du PSA

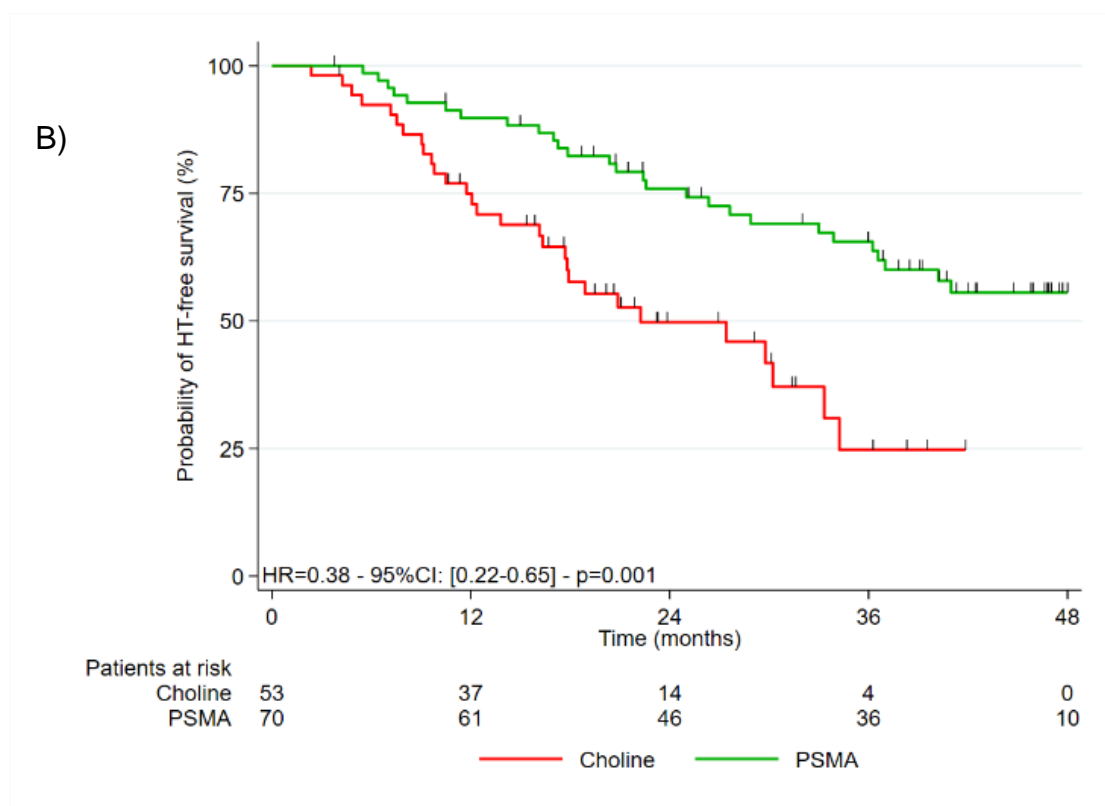
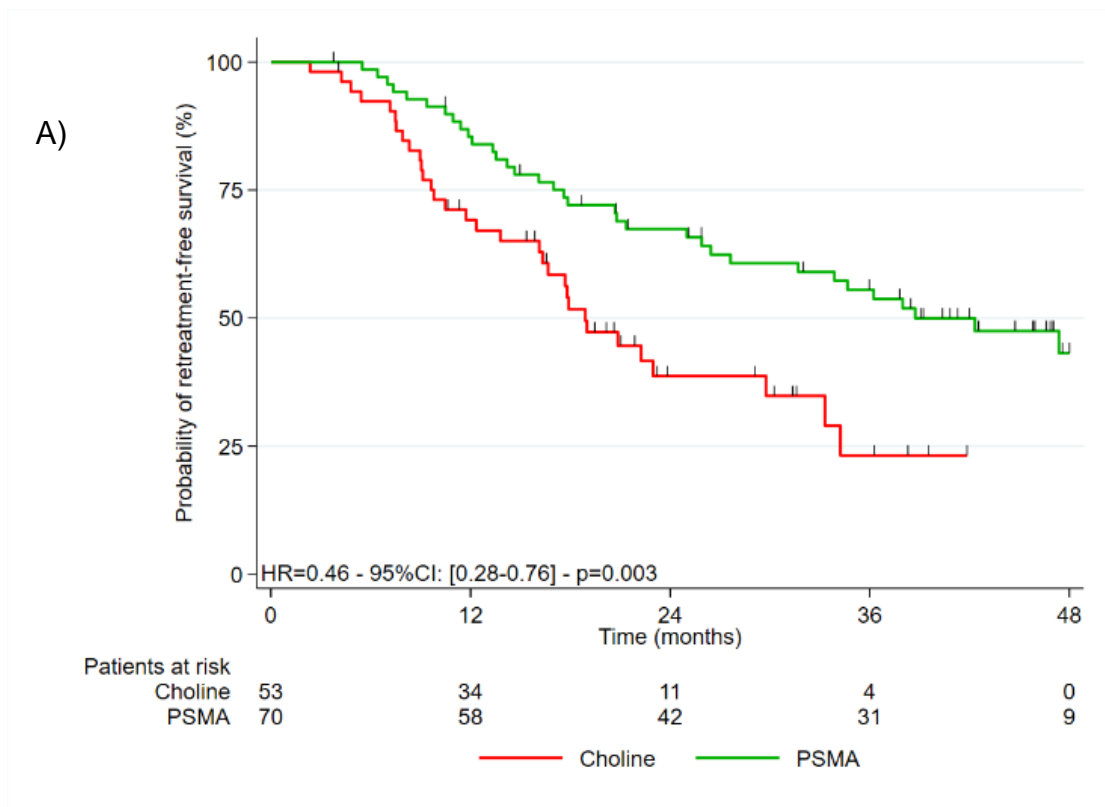
Figure 1. Définition des différents types de survies analysées.



**Figure 2.** Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence biochimique (SSRB).

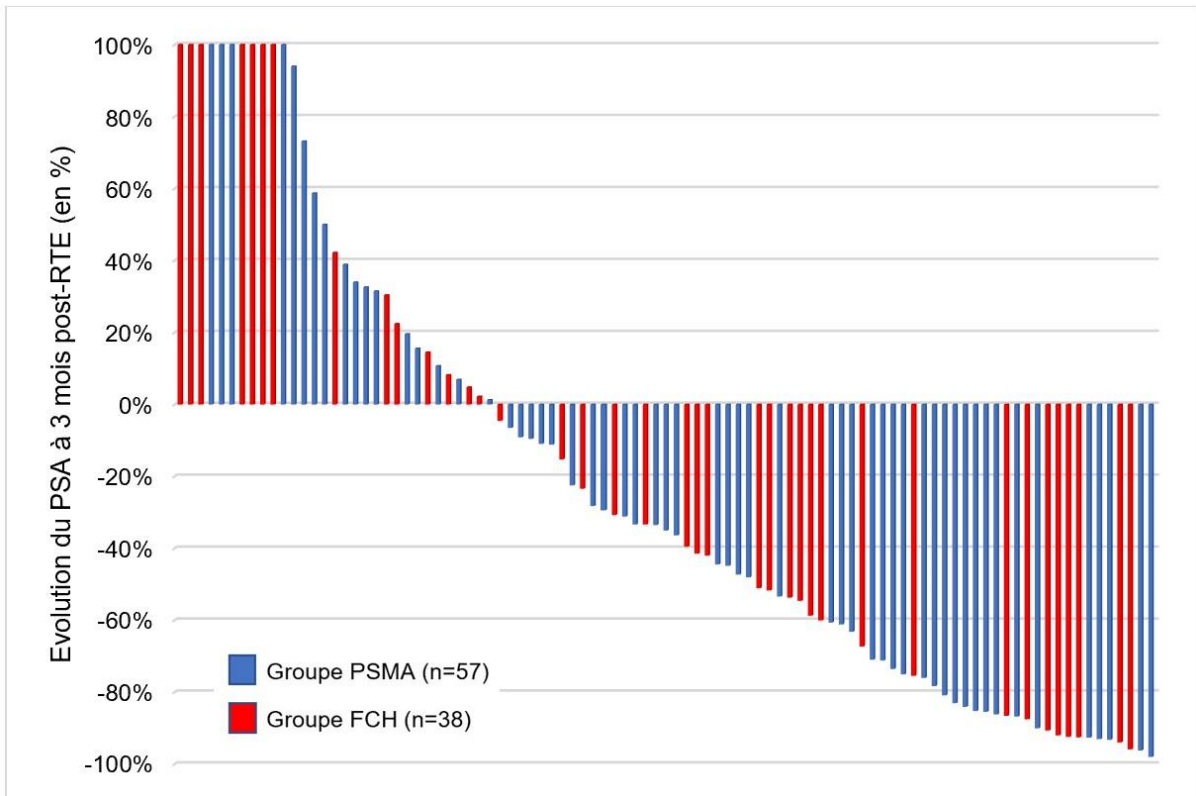


**Figure 3.** Courbe de survie de Kaplan-Meier : (A) sans nouveau traitement (ciblé ou systémique) (SST2) et (B) sans hormonothérapie (SSHT).





**Figure 4.** Histogramme de l'évolution du PSA à 3 mois post-RTE.



## Références Bibliographiques

1. Gandaglia G, Leni R, Bray F, Fleshner N, Freedland SJ, Kibel A, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* déc 2021;4(6):877-92.
2. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. *Prog Urol.* nov 2020;30(12S):S136-251.
3. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer.* août 2019;106(7-8):617-34.
4. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. *Prog Urol.* juill 2015;25(9):536-42.
5. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* févr 2021;79(2):263-82.
6. Tilki D, Preisser F, Graefen M, Huland H, Pompe RS. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *European Urology.* 1 juin 2019;75(6):896-900.
7. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology.* mai 1994;43(5):649-59.
8. Hövels AM, Heesakkers R a. M, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* avr 2008;63(4):387-95.
9. Suh CH, Shinagare AB, Westenfield AM, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD, Kim KW. Yield of bone scintigraphy for the detection of metastatic disease in treatment-naïve prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol.* févr 2018;73(2):158-67.
10. Ackerstaff E, Glunde K, Bhujwala ZM. Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells? *J Cell Biochem.* 15 oct 2003;90(3):525-33.
11. Wang R, Shen G, Huang M, Tian R. The Diagnostic Role of 18F-Choline, 18F-Fluciclovine and 18F-PSMA PET/CT in the Detection of Prostate Cancer With Biochemical Recurrence: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:684629.
12. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G, Giovanella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled

- choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* mai 2014;52(5):725-33.
13. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med.* mai 2013;38(5):305-14.
  14. Castellucci P, Ceci F, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med.* sept 2014;55(9):1424-9.
  15. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* sept 2009;50(9):1394-400.
  16. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, Schiavina R, Brunocilla E, Lodi F, et al. (18)F-FACBC (anti-1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2016;43(9):1601-10.
  17. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* janv 1997;3(1):81-5.
  18. Wright GL, Grob BM, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology.* août 1996;48(2):326-34.
  19. Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kümpers C, Ribbat-Idel J, Becker F, et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol.* 2018;8:623.
  20. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* mai 2015;56(5):668-74.
  21. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive <sup>68</sup>Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* déc 2016;70(6):926-37.
  22. Schmidt-Hegemann NS, Fendler WP, Buchner A, Stief C, Rogowski P, Niyazi M, et al. Detection level and pattern of positive lesions using PSMA PET/CT for staging prior to radiation therapy. *Radiat Oncol.* 10 nov 2017;12(1):176.
  23. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. <sup>68</sup>Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission

Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. sept 2018;4(5):686-93.

24. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol*. sept 2019;20(9):1286-94.
25. Qin ZQ, Pan GJ, Xu Z, Wang H, Xu LW, Jia RP. The performance of 18F-PSMA PET/CT in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 29 oct 2021;
26. Afshar-Oromieh A, da Cunha ML, Wagner J, Haberkorn U, Debus N, Weber W, et al. Performance of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after prostatectomy-a multi-centre evaluation of 2533 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2021;48(9):2925-34.
27. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2014;41(1):11-20.
28. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. août 2015;56(8):1185-90.
29. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2017;44(1):92-101.
30. Caroli P, Sandler I, Matteucci F, De Giorgi U, Uccelli L, Celli M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2018;45(12):2035-44.
31. Alberts IL, Seide SE, Mingels C, Bohn KP, Shi K, Zacho HD, et al. Comparing the diagnostic performance of radiotracers in recurrent prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2021;48(9):2978-89.
32. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. avr 2020;77(4):403-17.
33. Calais J, Fendler WP, Eiber M, Gartmann J, Chu FI, Nickols NG, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. *J Nucl Med*. mars 2018;59(3):434-41.

34. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med.* janv 2018;59(1):82-8.
35. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* août 2018;74(2):179-90.
36. Fendler WP, Ferdinandus J, Czernin J, Eiber M, Flavell RR, Behr SC, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on the Management of Recurrent Prostate Cancer in a Prospective Single-Arm Clinical Trial. *J Nucl Med.* déc 2020;61(12):1793-9.
37. Salaün PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2020;47(1):28-50.
38. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* janv 1995;13(1):8-10.
39. Supiot S, Rousseau C. Oligometastatic prostate cancer: is it worth targeting the tip of the iceberg? *Transl Cancer Res.* mars 2019;8(Suppl 2):S171-5.
40. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 18 mai 2019;393(10185):2051-8.
41. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 1 sept 2020;38(25):2830-8.
42. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 mai 2020;6(5):650-9.
43. Supiot S, Vaugier L, Pasquier D, Buthaud X, Magné N, Peiffert D, et al. OLIGOPELVIS GETUG P07, a Multicenter Phase II Trial of Combined High-dose Salvage Radiotherapy and Hormone Therapy in Oligorecurrent Pelvic Node Relapses in Prostate Cancer. *Eur Urol.* oct 2021;80(4):405-14.
44. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 10 févr 2018;36(5):446-53.
45. Siva S, Bressel M, Murphy DG, Shaw M, Chander S, Violet J, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur Urol.* oct 2018;74(4):455-62.

46. Mazzola R, Francolini G, Triggiani L, Napoli G, Cuccia F, Nicosia L, et al. Metastasis-directed Therapy (SBRT) Guided by PET-CT 18F-CHOLINE Versus PET-CT 68Ga-PSMA in Castration-sensitive Oligorecurrent Prostate Cancer: A Comparative Analysis of Effectiveness. *Clinical Genitourinary Cancer*. juin 2021;19(3):230-6.
47. Deijen CL, Vrijenhoek GL, Schaake EE, Vogel WV, Moonen LMF, Pos FJ, et al. PSMA-11-PET/CT versus choline-PET/CT to guide stereotactic ablative radiotherapy for androgen deprivation therapy deferral in patients with oligometastatic prostate cancer. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 1 sept 2021;30:1-6.
48. Schmidt Hegemann NS, Rogowski P, Eze C, Schäfer C, Stief C, Lang S, et al. Outcome After 68Ga-PSMA-11 versus Choline PET-Based Salvage Radiotherapy in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *Cancers (Basel)*. 16 nov 2020;12(11):E3395.
49. Eder M, Neels O, Müller M, Bauder-Wüst U, Remde Y, Schäfer M, et al. Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [68Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 30 juin 2014;7(7):779-96.
50. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2021;48(5):1626-38.
51. Lawton CAF, Michalski J, El-Naqa I, Buyyounouski MK, Lee WR, Menard C, et al. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juin 2009;74(2):383-7.
52. Sargos P, Guerif S, Latorzeff I, Hennequin C, Pommier P, Lagrange JL, et al. Definition of lymph node areas for radiotherapy of prostate cancer: A critical literature review by the French Genito-Urinary Group and the French Association of Urology (GETUG-AFU). *Cancer Treat Rev*. déc 2015;41(10):814-20.
53. Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, Fodor C, Santoro L, Vavassori A, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2012;82(2):889-97.
54. Incerti E, Fodor A, Mapelli P, Fiorino C, Alongi P, Kirienko M, et al. Radiation Treatment of Lymph Node Recurrence from Prostate Cancer: Is 11C-Choline PET/CT Predictive of Survival Outcomes? *J Nucl Med*. déc 2015;56(12):1836-42.
55. Picchio M, Berardi G, Fodor A, Busnardo E, Crivellaro C, Giovacchini G, et al. (11)C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2014;41(7):1270-9.

56. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 juin 2019;5(6):856-63.
57. Barbaud M, Frindel M, Ferrer L, Le Thiec M, Rusu D, Rauscher A, et al. 68Ga-PSMA-11 PET-CT study in prostate cancer patients with biochemical recurrence and non-contributive 18F-Choline PET-CT: Impact on therapeutic decision-making and biomarker changes. *Prostate.* avr 2019;79(5):454-61.
58. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol.* 12 juin 2014;9:135.
59. Bouman-Wammes EW, van Dodewaard-De Jong JM, Dahele M, Cysouw MCF, Hoekstra OS, van Moorselaar RJA, et al. Benefits of Using Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metachronous Oligometastases of Hormone-Sensitive Prostate Cancer Detected by [18F]fluoromethylcholine PET/CT. *Clinical Genitourinary Cancer.* 1 oct 2017;15(5):e773-82.
60. Triggiani L, Alongi F, Buglione M, Detti B, Santoni R, Bruni A, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. *Br J Cancer.* 6 juin 2017;116(12):1520-5.
61. Kneebone A, Hruby G, Ainsworth H, Byrne K, Brown C, Guo L, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Detected via Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography. *Eur Urol Oncol.* déc 2018;1(6):531-7.
62. Ong WL, Koh TL, Lim Joon D, Chao M, Farrugia B, Lau E, et al. Prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography/computed tomography (PSMA-PET/CT)-guided stereotactic ablative body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer: a single-institution experience and review of the published literature. *BJU Int.* nov 2019;124 Suppl 1:19-30.
63. Bowden P, See AW, Frydenberg M, Haxhimolla H, Costello AJ, Moon D, et al. Fractionated stereotactic body radiotherapy for up to five prostate cancer oligometastases: Interim outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Cancer.* 1 janv 2020;146(1):161-8.
64. Oehus AK, Kroeze SGC, Schmidt-Hegemann NS, Vogel MME, Kirste S, Becker J, et al. Efficacy of PSMA ligand PET-based radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy and salvage radiotherapy. *BMC Cancer.* 29 avr 2020;20(1):362.
65. Kirste S, Kroeze SGC, Henkenberens C, Schmidt-Hegemann NS, Vogel MME, Becker J, et al. Combining 68Ga-PSMA-PET/CT-Directed and Elective Radiation Therapy Improves Outcome in Oligorecurrent Prostate Cancer: A Retrospective Multicenter Study. *Front Oncol.* 2021;11:640467.

66. Werensteijn-Honingh AM, Wevers AFJ, Peters M, Kroon PS, Intven M, Eppinga WSC, et al. Progression-free survival in patients with 68Ga-PSMA-PET-directed SBRT for lymph node oligometastases. *Acta Oncol.* oct 2021;60(10):1342-51.
67. Stefan A Koerber null, Katharina Sprute null, Clemens Kratochwil null, Erik Winter null, Matthias F Haefner null, Sonja Katayama null, et al. Clinical outcome of PSMA-guided radiotherapy for patients with oligorecurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2021;48(1):143-51.
68. Latorzeff I, Ploussard G, Guillotreau J, Jonca F, Labarthe P, Rollin G, et al. [Cardiovascular risks with prostate cancer hormonal treatment: rationale for a department of oncocardiology]. *Cancer Radiother.* juill 2016;20(5):405-10.
69. Bastide C, Bruyère F, Karsenty G, Guy L, Rozet F. [Hormonal treatment in prostate cancer]. *Prog Urol.* nov 2013;23(15):1246-57.
70. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol.* 1 juill 2012;5(4):162-8.
71. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2 févr 2017;376(5):417-28.
72. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2016;17(6):747-56.
73. Carrie C, Magné N, Burbhan-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange JL, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol.* déc 2019;20(12):1740-9.
74. Jegadeesh N, Liu Y, Zhang C, Zhong J, Cassidy RJ, Gillespie T, et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. *Cancer.* 1 févr 2017;123(3):512-20.
75. Kroeze SGC, Henkenberens C, Schmidt-Hegemann NS, Vogel MME, Kirste S, Becker J, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-detected Oligorecurrent Prostate Cancer Treated with Metastases-directed Radiotherapy: Role of Addition and Duration of Androgen Deprivation. *Eur Urol Focus.* 1 mars 2021;7(2):309-16.
76. Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, Bravi CA, Soligo M, Karnes RJ, et al. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol.* janv 2019;75(1):176-83.
77. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, Dicker AP, Zeitzer KL, Gore EM, 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.* nov 2018;19(11):1504-15.

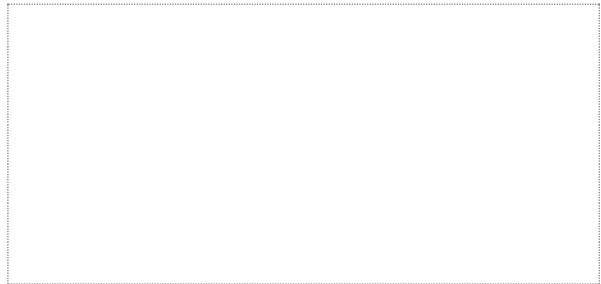
78. De Bleser E, Jereczek-Fossa BA, Pasquier D, Zilli T, Van As N, Siva S, et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol.* déc 2019;76(6):732-9.
79. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* août 2015;68(2):325-34.
80. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 16 sept 2021;385(12):1091-103.
81. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 27 févr 2021;397(10276):797-804.
82. Ma J, Li L, Liao T, Gong W, Zhang C. Efficacy and Safety of 225Ac-PSMA-617-Targeted Alpha Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:796657.

**Vu, le Président du Jury,**



Professeur Françoise KRAEBER-BODÉRE

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Docteur Caroline ROUSSEAU

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : Impact clinique de la TEP/TDM au <sup>68</sup>Ga-PSMA versus à la <sup>18</sup>F-Choline pour guider le traitement par radiothérapie externe des patients en récurrence locale ou oligométastatique de cancer de prostate avec une faible valeur de PSA.**

---

### **Introduction**

L'imagerie moléculaire a pris une place majeure dans la prise en charge du cancer de la prostate (CP) en rechute après un traitement radical. Les données de la littérature montrent que la TEP/TDM <sup>68</sup>Ga-PSMA (PSMA) et <sup>18</sup>F-Choline (FCH) permettent de détecter précocement la récurrence et de guider efficacement le traitement ciblé des oligométastases par radiothérapie externe (RTE). L'objectif de notre étude était de comparer l'efficacité du traitement par RTE guidée par l'imagerie TEP/TDM PSMA ou TEP/TDM FCH chez des patients en récurrence locale ou oligométastatique de CP avec un PSA ≤ 2ng/mL.

### **Matériels et méthodes**

Entre 2017 et 2020, les données de patients initialement traités par prostatectomie radicale en récurrence biochimique, oligométastatiques sur la base des résultats de la TEP/TDM FCH ou PSMA pour guider la RTE, ont été collectées rétrospectivement. Les patients pouvaient recevoir une RTE de la loge de prostatectomie, prophylactique des aires ganglionnaires pelviennes avec boost et/ou stéréotaxique, associée ou non à une hormonothérapie (HT) intermittente. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local (2022-018). Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence biochimique (SSRB). Les critères d'évaluation secondaire étaient la survie sans nouveau traitement (SST2) et la survie sans hormonothérapie (SSHT).

### **Résultats**

Au total, 123 patients (n=70 TEP-PSMA et n=53 TEP-FCH) ont été inclus. Le PSA moyen avant imagerie était de 0,64ng/mL et 1,23ng/mL respectivement dans le groupe TEP-PSMA et TEP-FCH. Le suivi médian a été de 42,2 mois. La SSRB médiane était de 24,7 mois dans le groupe TEP-PSMA contre 13,0 mois dans le groupe TEP-FCH ( $p=0,008$ ). De façon similaire, les SST2 ( $p=0,003$ ) et SSHT ( $p=0,001$ ) étaient plus longues chez les patients du groupe TEP-PSMA. En analyse multivariée, un temps de doublement du PSA court avant imagerie ( $p=0,005$ ) et un traitement par RTE stéréotaxique reçu (au lieu d'une RTE de loge de prostatectomie ± RTE prophylactique des aires ganglionnaires avec boost) ( $p=0,001$ ) étaient des facteurs pronostiques péjoratifs liés à la SSRB.

### **Conclusion**

Le traitement par RTE guidée par la TEP/TDM PSMA semble améliorer la SSRB par rapport à celui guidé par la TEP/TDM FCH chez les patients en récurrence locale ou oligométastatique avec un PSA ≤ 2ng/mL. Un temps de doublement court du PSA lors de l'imagerie TEP/TDM est un facteur péjoratif pour la réponse à la RTE et en cas de récurrence ganglionnaire pelvienne il semble falloir privilégier une irradiation prophylactique de l'ensemble des aires ganglionnaires pelviennes avec boost sur les ganglions positifs en TEP/TDM pour obtenir un meilleur résultat thérapeutique. Des études prospectives sont néanmoins nécessaires pour étayer ces résultats.

---

### **MOTS-CLES**

**Récurrence du cancer de prostate ; TEP/TDM <sup>68</sup>Ga-PSMA ; TEP/TDM <sup>18</sup>F-Choline ; Radiothérapie externe prophylactique ; Radiothérapie externe stéréotaxique**