



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**"Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de la ré-irradiation stéréotaxique  
prostatique en situation de récurrence locale d'un cancer de prostate :  
Une étude rétrospective multicentrique".**

Présentée et soutenue publiquement le 31/05/2018 à 16h00

Au Pôle Recherche

**Par Geoffrey MARTINAGE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS**

**Monsieur le Professeur Philippe PUECH**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur David PASQUIER**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ASR	Standardisé sur l'âge
ASTRO	<i>American Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i>
CaP	Cancer de prostate
CCAFU	Comité de cancérologie de l'association française d'urologie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EAU	Association européenne d'urologie
FR	Faible Risque
GETUG	Groupe d'étude des tumeurs urogénitales
HR	Haut Risque
HT	Hormonothérapie
IRMmp	Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
PSA	Antigène spécifique de prostate
PT	Prostatectomie totale
RI	Risque intermédiaire
RS	Radiothérapie stéréotaxique
RT	Radiothérapie
RTE	Radiothérapie externe
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SG	Survie globale
SS	Survie spécifique
SSM	Survie sans métastases
SSRB	Survie sans récurrence biologique
SSRL	Survie sans récurrence locale
TD PSA	Temps de doublement du PSA
TDM AP	Tomodensitométrie abdomino-pelvienne
TEP	Tomographie par émission de positons

## RESUME

### **Introduction :**

La récurrence locale après irradiation d'un cancer de prostate (CaP) est fréquente et reste accessible à un traitement curatif. Les traitements de rattrapage sont nombreux (prostatectomie, curiethérapie, cryothérapie et ultrasons focalisés de haute intensité) mais sous utilisés. L'irradiation stéréotaxique offre des résultats prometteurs en traitement initial du CaP. L'objectif de ce travail est d'évaluer son efficacité et sa tolérance dans le cadre de la ré-irradiation.

### **Méthode :**

Les patients présentant une récurrence locale de CaP, histologiquement prouvée, sans signe d'évolution à distance, et ré-irradiés par radiothérapie stéréotaxique type CyberKnife® sur la prostate en totalité ou de manière focale, ont été inclus. L'efficacité a été évaluée par la survie sans récurrence (SSR) biologique (SSRB) ou locale (SSRL) selon la méthode de Kaplan-Meier et la tolérance selon la classification CTCAE v4.03.

### **Résultats :**

Entre avril 2010 et janvier 2017, 99 patients issus de 7 centres européens du GETUG ont été ré-irradiés par CyberKnife®. Le suivi médian était de 22.8 mois. Initialement, 22% des patients présentaient un CaP de faible risque, 36% de risque intermédiaire et 41% de haut risque. La plupart des patients (80%) avaient été traités par radiothérapie externe initiale. La récurrence survenait avec un délai médian de 6.7 ans après l'irradiation initiale et à un âge médian de 71 ans. La plupart des patients avaient eu une IRM multiparamétrique (n=86) et une TEP Choline (n=93). Le PSA médian avant nouveau traitement était de 4.6 ng/mL. 34% des patients avaient

eu une hormonothérapie à la récurrence. Le schéma le plus couramment utilisé était 36 Gy en 6 fractions. Le nadir médian de PSA était de 0.5 ng/mL, obtenu après un délai médian de 10.7 mois. Les taux de SSRB, SSR, SSRL et survie globale à 2 ans étaient respectivement de 72%, 71%, 93% et 96%. Seule la classification initiale de D'Amico était retrouvée pronostique de SSRB ( $p=0.025$ ) et de SSR ( $p=0.037$ ). Les patients ont développé 16% ( $n=15$ ) et 1% ( $n=1$ ) de toxicités urinaires tardives de grade 2 et 3 respectivement, 2% de toxicités digestives tardives de grade 2, et 1% ( $n=1$ ) de névrite de grade 3.

**Conclusion :**

La ré-irradiation stéréotaxique pour la prise en charge d'une récurrence locale d'un CaP semble être un traitement efficace, avec une tolérance acceptable, néanmoins avec un suivi court. Des évaluations prospectives avec un suivi plus long restent nécessaires.

<b>Avertissement</b>	<b>p. 2</b>
<b>Remerciements</b>	<b>p. 4</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>p. 11</b>
<b>RESUME</b>	<b>p. 12</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>p. 17</b>
<b>I) Généralités et épidémiologie du cancer de prostate (CaP)</b>	<b>p. 17</b>
a. Epidémiologie	p. 17
b. Traitements du CaP localisé	p. 18
<b>II) Récidive locale après radiothérapie pour CaP</b>	<b>p. 20</b>
a. Définition de la récidive	p. 20
b. Facteurs pronostiques de survie sans récidive biochimique après radiothérapie	p. 21
c. Risque métastatique	p. 22
d. Apports de l'imagerie et de la médecine nucléaire	p. 23
e. Histologie à la récidive	p. 26
<b>III) Traitements de la récidive locale après radiothérapie du CaP</b>	<b>p. 27</b>
a. Histoire naturelle	p. 27
b. Traitement systémique	p. 28
c. Traitements locaux de rattrapage	p. 29
1. Prostatectomie	p. 30
2. Cryothérapie	p. 32
3. Curiothérapie	p. 33
4. Ultrasons Focalisés de Haute Intensité	p. 34
5. Observation	p. 35
<b>IV) Ré-irradiation stéréotaxique pour CaP</b>	<b>p. 35</b>
a. Intérêts radio-biologiques de l'hypo-fractionnement pour le CaP	p. 35
b. Apport de la radiothérapie stéréotaxique (RS) dans le traitement initial du CaP	p. 37
c. Données de la RS dans la prise en charge de la récidive locale du CaP	p. 41
<b>V) Problématique de la thèse</b>	<b>p. 51</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>p. 53</b>
<b>I) Population étudiée</b>	<b>p. 53</b>

<b>II) Objectifs et critères d'évaluation</b>	<b>p. 54</b>
<b>III) Modalités de ré-irradiation stéréotaxique</b>	<b>p. 55</b>
<b>IV) Méthodes d'observation</b>	<b>p. 57</b>
<b>V) Méthodes statistiques</b>	<b>p. 58</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>p. 60</b>
<b>I) Description de la population et du traitement initial</b>	<b>p. 61</b>
a. Caractéristiques de la population et de la maladie au diagnostic initial	p. 61
b. Caractéristiques du traitement initial	p. 62
<b>II) Caractéristiques à la récurrence et du traitement de rattrapage</b>	<b>p. 63</b>
a. Caractéristiques à la récurrence	p. 63
b. Caractéristiques du traitement de rattrapage	p. 66
<b>III) Données biologiques de suivi</b>	<b>p. 69</b>
<b>IV) Analyse de l'efficacité du traitement de rattrapage</b>	<b>p. 70</b>
a. Données d'efficacité	p. 70
b. Analyse des taux de survie	p. 71
c. Analyse des courbes de survie	p. 71
d. Facteurs pronostiques de survie	p. 73
<b>V) Tolérance aiguë et tardive de la ré-irradiation</b>	<b>p. 76</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>p. 82</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>p. 91</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>p. 92</b>





## INTRODUCTION

### I) Généralités et épidémiologie du cancer de prostate

#### a. Epidémiologie

Le cancer de la prostate (CaP) est le deuxième cancer en termes d'incidence chez l'homme dans la population mondiale, après le cancer bronchique. En 2012, environ 1.1 million de nouveaux cas de CaP ont été diagnostiqués dans le monde, correspondant à près de 15 % des cancers chez l'homme. Il représente la 5<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez l'homme après les cancers bronchiques, hépatiques, gastriques et colorectaux avec environ 307 000 décès recensés en 2012 (6.6 % des décès par cancer) (1).

La répartition géographique de cette pathologie est très hétérogène avec environ 70 % des cas, soit 759 000 nouveaux cas en 2012, diagnostiqués dans les régions les plus développées (1). Contrairement à l'incidence, la mortalité par CaP est moins importante dans les pays les plus développés (1).

En France, le CaP est une pathologie essentiellement de l'homme âgé avec un âge moyen de 70 ans au diagnostic (2). Il se situe au premier rang des cancers en termes d'incidence avec 71 000 nouveaux cas en 2011 (3). Son incidence a fortement augmenté entre 1980 et 2005, avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge (ASR) de 24.8 en 1980 et 124.5 en 2005 et a ensuite diminué, avec un taux d'incidence ASR de 97.7 en 2011. Ces fluctuations d'incidence peuvent être expliquées par l'intensité du dépistage du CaP (3). La mortalité par CaP diminue en France depuis les années 1990. La survie globale à 5 ans est en effet passée de 53 % en 1989-1993 à 81 % en 2005-2010 (3).

Les estimations du GLOBOCAN prévoient une augmentation significative de l'incidence et de la mortalité par CaP dans le monde dans les années à venir. Cela serait essentiellement porté par l'accroissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie dans les pays à forte croissance économique, comme la Chine. Ainsi un doublement de l'incidence et de la mortalité dans le monde est attendu d'ici 2035 (site GLOBOCAN).

### b. Traitements du cancer de prostate localisé

La classification de D'Amico (**Tableau 1**) permet d'évaluer le pronostic des patients atteints de CaP. Elle se divise en 3 groupes selon le taux de PSA pré-thérapeutique, les données du toucher rectal et le score histo-pronostique de Gleason (4).

<b>Faible Risque</b>	PSA $\leq$ 10 ng/ml, et score de Gleason $\leq$ 6, et stade clinique T1c ou T2a
<b>Risque Intermédiaire</b>	PSA entre 10 et 20 ng/ml, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b
<b>Haut Risque</b>	PSA $>$ 20 ng/ml, ou score de Gleason $>$ 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c

**Tableau 1** : Classification de D'Amico évaluant le risque de récurrence biochimique à 10 ans après un traitement local de cancer de prostate (4).

Selon la classification pronostique, les traitements proposés en cas de CaP localisé peuvent être : la surveillance active, la curiethérapie, la prostatectomie totale (PT) +/- curage ganglionnaire, la radiothérapie externe (RTE) exclusive ou la radio-hormonothérapie.

Les recommandations du Comité de Cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU) de 2016-2018 proposent, pour les CaP de faible risque (FR), soit une surveillance active soit un traitement actif par PT, RTE ou curiethérapie interstitielle (**Tableau 2**) (2). Pour les patients atteints d'un CaP de risque intermédiaire (RI), il est proposé un traitement par PT avec ou sans curage ganglionnaire, par RTE avec escalade de dose ou par radio-hormonothérapie courte (**Tableau 3**) (2). Il peut également être proposé une surveillance active

ou une curiethérapie selon certains critères. En cas de CaP de haut risque (HR), un traitement par radio-hormonothérapie de longue durée ou par PT avec curage ganglionnaire élargi est proposé (**Tableau 4**) (2). Pour les CaP de RI et HR, la radiothérapie peut être exclusivement externe, ou associée à la curiethérapie de manière séquentielle afin de réaliser l'escalade de dose (5).

Traitement du CaP de faible risque	Niveau de preuve scientifique	Grade
Prostatectomie totale	1b	A
Radiothérapie	2	A
Curiethérapie	2	A
Surveillance active (option)	2	A

**Tableau 2** : Recommandations de traitement du CCAFU 2016-2018 de grade A et B pour les cancers de prostate (CaP) de faible risque (2).

Traitement du CaP de risque intermédiaire	Niveau de preuve scientifique	Grade
Prostatectomie totale +/- curage ganglionnaire	1	A
Radiothérapie 74 à 78 Gy Ou radio-hormonothérapie courte (4 à 6 mois)	2	A
Curiethérapie	3	B
Surveillance simple est une option	3	B

**Tableau 3** : Recommandations de traitement du CCAFU 2016-2018 de grade A et B pour les cancers de prostate (CaP) de risque intermédiaire (2).

Traitement du CaP de haut risque	Niveau de preuve scientifique	Grade
Radio-hormonothérapie prolongée (2 à 3 ans)	1	A
Prostatectomie totale avec curage ganglionnaire étendu	2	B

**Tableau 4** : Recommandations de traitement du CCAFU 2016-2018 de grade A et B pour les cancers de prostate (CaP) de haut risque (2).

## II) Récidive locale après radiothérapie pour CaP

### a. Définition de la récidive

Au décours d'un traitement par RTE ou curiethérapie pour CaP, la surveillance est clinique et biologique (2,6). En effet, le CCAFU et l'*European Association of Urology* (EAU) recommandent de doser la concentration sérique du PSA et de réaliser un toucher rectal à 3, 6 et 12 mois de la fin de la radiothérapie (RT), puis tous les 6 mois jusqu'à 3 à 5 ans, puis annuellement en l'absence de rechute biochimique (2,6). Aucun examen complémentaire d'imagerie n'est recommandé en dehors d'un contexte de récidive biochimique ou de symptômes (7).

Après RT, le PSA décroît lentement, potentiellement de manière bi-phasique (8) en raison d'une double sécrétion de PSA, à partir des cellules tumorales dont la mort cellulaire est différée et à partir du tissu prostatique sain (9). La valeur nadir de PSA est obtenue après un délai médian de 15 mois, généralement entre 1 et 2 ans après RT (9). Après RT, contrairement à la chirurgie, il n'y a pas de valeur seuil de nadir de PSA attendu. Néanmoins, un nadir du PSA < 1 ng/ml voire < 0.5 ng/ml est corrélé à une meilleure probabilité de survie (6,10,11).

La conférence de Consensus du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) et de l'*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) a redéfini en 2005 la récidive biochimique après RTE, selon les critères de Phoenix, comme la mise en évidence durant le suivi d'une valeur de PSA supérieure à la valeur du nadir + 2 ng/mL (12). Cette définition est applicable que le patient ait reçu ou non une hormonothérapie (HT) (12). Après curiethérapie, il n'y a pas de consensus, mais cette même définition est la plus communément admise (2,13).

L'effet rebond correspond quant à lui à une élévation transitoire de la concentration sérique du PSA suivie d'une décroissance spontanée. Il n'a pas de valeur péjorative mais peut-

être anxiogène et amener à réaliser un traitement de rattrapage en l'absence de récurrence avérée (9,14). Certaines études suggèrent même un impact pronostique positif de l'effet rebond du PSA. Ainsi une récente étude a montré que les patients traités par RTE avec escalade de dose, présentant un rebond de PSA, avaient significativement une meilleure survie sans récurrence biochimique (SSRB), une meilleure survie sans métastases à distance (SSM), une meilleure survie globale (SG) et une meilleure survie spécifique (SS) (15).

Il est parfois difficile de distinguer un effet rebond du PSA d'une rechute biologique. En effet, le temps de doublement du PSA (TD PSA) n'est pas un facteur discriminant car il est de 9.6 mois (0.8 – 97 mois) en cas de rebond de PSA et de 6.1 mois (1.5 – 38 mois) en cas de récurrence biochimique (16). En revanche, le délai médian de survenue d'un rebond de PSA et d'une récurrence biochimique est quant à lui plus discriminant et respectivement de 18 et 30 mois (17). Selon les critères de Phoenix (12), l'incidence des faux positifs liés au rebond serait de 2.1% (18).

#### **b. Facteurs pronostiques de survie sans récurrence biochimique après radiothérapie**

Les 3 principaux facteurs pronostiques de récurrence après RTE ou curiethérapie pour CaP sont le score de Gleason, le stade clinique et la concentration sérique du PSA, retrouvés dans la plupart des études et intégrés dans la plupart des nomogrammes (19–24).

L'ensemble des facteurs pronostiques ont permis l'élaboration de multiples nomogrammes (20, 23–25). Ainsi, selon les critères de Phoenix actuellement utilisés, Warner *et al.* ont publié récemment un nomogramme permettant de prédire la survie sans récurrence biochimique à 5 ans après RTE comme après curiethérapie pour un CaP. Les paramètres intégrés étaient l'âge du patient, la prise d'une HT et sa durée, le PSA initial, le stade tumoral, le score de Gleason et la dose de RTE (23).

### c. Risque de récurrence locale et métastatique

Selon une étude portant sur une grande série de 2694 patients traités au *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) (26), 22.6 % des patients traités par RTE à haute dose ont présenté une récurrence biochimique à 8 ans. A ce délai, la plupart des premiers sites de récurrence étaient locaux (9.9 %), avec 8.5 % de récurrences exclusivement locales, 4.3 % exclusivement osseuses et 1.5 % exclusivement ganglionnaires pelviennes (26). La récurrence en territoire irradié correspond le plus souvent à une dose insuffisante. En effet, plusieurs études de phase III ont démontré que l'escalade de dose permettait un meilleur contrôle de la maladie (27–31). Il semblerait ainsi particulièrement intéressant d'augmenter localement la dose par curiethérapie ou radiothérapie stéréotaxique, ces techniques permettant de forts gradients de dose.

Après traitement local pour CaP, une ré-ascension biologique du PSA peut faire craindre une récurrence de la maladie locale et/ou à distance. Il est donc important d'identifier, les facteurs prédictifs de récurrence locale ou métastatique afin d'orienter la prise en charge et de ne pas méconnaître une évolution à distance.

Dans une large série du MSKCC, les facteurs de risque d'une évolution métastatique après récurrence biochimique étaient le score de Gleason de 8 à 10 avant traitement, un stade tumoral clinique T3b à T4 avant traitement, un TD PSA post traitement inférieur à 3 mois et un délai de récurrence biochimique inférieur à 3 ans (32). A l'inverse, certains paramètres sont plus en faveur d'une récurrence localisée comme un score de Gleason initial  $\leq 7$  (3 + 4), un stade pT3, pN0, une ré-ascension tardive du PSA (supérieure à 1 an) et un TD PSA > 10 mois (2,33–35). D'autres études ont rapporté ces mêmes facteurs avec des valeurs seuils un peu différentes (2,33–35). D'autres facteurs pronostiques permettant de distinguer l'évolution locale ou à distance ont été rapportés dans la littérature, comme la vélocité du PSA (4,33,36,37), la valeur du PSA initial, le nadir du PSA et le délai de son obtention (4,38,39).

#### **d. Apports de l'imagerie et de la médecine nucléaire**

Après un traitement local de CaP, le bilan d'imagerie n'est recommandé qu'en cas de symptomatologie clinique ou de récurrence biologique (2,6). Ainsi, une scintigraphie osseuse et/ou une tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne (AP) doivent être proposées aux patients ayant un PSA > 10 ng/mL ou avec une cinétique rapide du PSA (TD PSA < 6 mois, vitesse du PSA > 0.5 ng/mL/mois) (Grade A) (2,6). De plus, après RT, une tomographie par émission de positons (TEP) avec traceur à base de choline (TEP Choline) doit être réalisée à la recherche d'une récurrence ganglionnaire ou métastatique (Grade B) (2,6). Ensuite, un bilan local par imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique (IRMmp) doit être réalisé en cas de suspicion de récurrence locale isolée potentiellement accessible à un traitement de rattrapage (Grade B) (2,6).

#### **L'IRM multiparamétrique :**

L'IRMmp consiste en la réalisation d'une imagerie standard de la prostate en pondération T2, suivie d'une imagerie de diffusion et d'une imagerie de perfusion. C'est l'examen de référence permettant d'authentifier la récurrence locale après RT prostatique. Elle doit être réalisée avant les biopsies prostatiques qui peuvent induire des remaniements hémorragiques et inflammatoires et perturber son interprétation. L'IRMmp a pour objectif de cibler les biopsies et peut également cibler le traitement de rattrapage (6). Des modifications architecturales existent après une RT prostatique. En effet, dans l'étude de Marigliano *et al.*, les IRM réalisées après RT pour CaP montraient un raccourcissement urétral ainsi qu'une augmentation du signal de la paroi urétrale et des muscles pelviens chez les patients (40).

Après radiothérapie, l'interprétation de l'IRM morphologique est délicate et ses séquences sont moins interprétables, d'autant plus que les hypo-sigaux francs peuvent correspondre à une

récidive ou à une lésion précédemment traitée (41). L'association de séquences de diffusion aux séquences morphologiques améliore les performances diagnostiques de l'IRM (41). Ainsi, l'ajout de séquences de diffusion aux séquences T2 a été étudié sur une série de 36 patients, lors de l'IRM avant biopsies prostatiques dans le cadre d'une récidive biochimique au décours d'une irradiation pour un CaP (42). Les biopsies ciblées étaient positives dans 83 % des cas. Cette association de séquences permettait d'augmenter la sensibilité de 25 % à 62 % ( $p < 0.001$ ), la spécificité restait stable, de 92 à 97 % ( $p > 0.05$ ). L'aire sous la courbe ROC passait ainsi de 0.61 à 0.88 ( $p < 0.01$ ). De plus, dans une série de 24 patients présentant les mêmes critères, une IRM avec séquences T2 et des séquences de diffusion était réalisée (43). La confirmation de la récidive était obtenue par l'anatomopathologie. Pour un volume médian de récidive de  $0.4 \text{ cm}^3$ , la sensibilité de l'IRM était de 94 %, sa spécificité était de 75 %, sa valeur prédictive positive de 88 % et sa valeur prédictive négative de 86%. Ces résultats sont néanmoins à prendre avec du recul, car il s'agit d'études de faibles effectifs sans contrôle négatif. Cependant, il semblerait que l'IRM de diffusion possède une haute spécificité pour détecter une récidive prostatique après RT (44).

Les séquences de perfusion permettent un excellent contraste entre la récidive hypervascularisée et la fibrose post-thérapeutique hypovascularisée et étaient corrélées aux résultats des biopsies (13). Après curiethérapie, les grains utilisés restent bien visibles et ce sont les séquences de perfusion et l'IRM spectroscopique qui permettraient de mieux identifier les récidives (45).

L'étude de Donati *et al.* a comparé l'IRMmp aux séquences T2 exclusives, aux séquences T2 + diffusion et aux séquences T2 + perfusion après RT pour CaP (46). Cette étude a montré que l'IRMmp permettait une meilleure détection de la récidive locale après RT par rapport aux séquences T2 seules. En revanche, l'ajout de séquences de perfusion aux séquences T2 et de



diffusion n'a pas permis d'améliorer la détection de la récurrence locale du CaP.

Il existe une bonne corrélation entre l'IRMmp et l'anatomopathologie chez les patients traités par RTE (47). Ainsi, dans l'étude de Arumainayagam *et al.*, une très bonne corrélation était observée avec une aire sous la courbe ROC de 0,86 à 0,93 pour les récurrences associées à des biopsies envahies sur plus de 3 mm (47). L'IRMmp a donc pris une place primordiale dans l'évaluation de la récurrence locale après RT (13).

### **La TEP Choline :**

La TEP Choline est un scanner couplé à une scintigraphie détectrice de positons révélant la position et l'activité métabolique d'un radioélément (Carbone 11 ou Fluor 18) faiblement radioactif qui est fixé à un traceur à base de Choline. La choline est impliquée dans la synthèse des membranes cellulaires et possède une affinité importante pour les cellules prostatiques. Ainsi, plus la concentration de Choline est élevée, plus la prolifération de cellules fixant la Choline est importante.

Dans deux méta-analyses, les sensibilités et spécificités de la TEP Choline chez les patients présentant une récurrence biochimique, concernant tous les sites de récurrence étaient de 86-89 % et 89-93 % (48,49). La sensibilité de la TEP Choline dépend fortement du taux de PSA et de sa cinétique (48,49). En effet, après PT, le taux de détection de lésions à la TEP Choline était de 5 à 24 % si le PSA était < 1 ng/mL et de 67 à 100 % lorsque le PSA était > 5 ng/mL (6). De la même manière, dans une méta-analyse, les taux de détection de la TEP Choline étaient de 65 % (IC 95%: 58% - 71%) lorsque le TD PSA était < 6 mois et respectivement 71 % (IC 95%: 66% - 76%) et 77 % (IC 95%: 71% - 82%) lorsque la vélocité du PSA était > 1 et > 2 ng/mL/an (50). De même, dans une étude portant sur 46 patients présentant une rechute du PSA après irradiation, le taux de détection à la TEP Choline était de 54.5 %, 81 %, 89 % et 100 % lorsque

le taux de PSA était respectivement de 1 à 2 ng/mL, de 2 à 4 ng/mL, de 4 à 6 ng/mL et > 6 ng/mL (51).

La TEP Choline est recommandée dès l'ascension du PSA > 1 ng/mL (2). Il semblerait que la Choline soit un bon traceur à des taux élevés de PSA ou lorsque la cinétique d'évolution du PSA est élevée. Sa sensibilité est plus limitée à de faibles taux de PSA (52). Cependant, la détectabilité précoce de la récurrence est primordiale pour orienter la prise en charge des patients.

### **Le couple TDM Abdomino Pelvien (AP) / Scintigraphie osseuse :**

Chez les patients présentant une récurrence biochimique, la probabilité que la scintigraphie osseuse mette en évidence une lésion est < 5% quand le PSA est < 7 ng/mL. L'efficacité de ce couple d'imagerie est limitée et sa place dans la détectabilité de lésions précoces décroît (6,53).

### **Autres examens :**

En cas de maladie localisée, le scanner pelvien a été supplanté par l'IRM. Il reste néanmoins indiqué en cas de contre-indication à l'IRM (2). Pour le moment, l'échographie prostatique transrectale reste peu fiable après irradiation (6).

#### **e. Histologie à la récurrence**

Après irradiation pour CaP, les traitements de rattrapage restent morbides (13,54), c'est pourquoi il est recommandé d'obtenir une confirmation histologique avant le traitement de rattrapage (2,55). De plus, l'IRMmp, possédant une bonne spécificité mais une sensibilité limitée, et la TEP Choline ne peuvent pas remplacer les biopsies prostatiques qui restent le standard pour définir la récurrence locale (56).

Les biopsies peuvent être réalisées de manière aléatoire ou ciblée et au minimum 2 ans après la précédente irradiation (2). Les biopsies réalisées après irradiation sont d'interprétation difficile, surtout durant les 18 premiers mois car il persiste des cellules tumorales viables et des cellules non viables. Ainsi, une étude prospective du *M. D. Anderson Cancer Center*, a rapporté les données de 168 patients ayant eu des biopsies prostatiques systématiques à 2 ans de la fin de la RTE (70 ou 78 Gy) pour CaP (57). Les résultats ont montré que seules 42 % des biopsies étaient indemnes de tumeur, 28 % comportaient des cellules atypiques, 21 % des carcinomes modifiés par la RT et 9% des carcinomes non modifiés par la RT. Les 2 premiers groupes (70 %) étaient considérés comme « biopsies négatives » et les 2 derniers (30 %) comme « biopsies positives ». Le taux de SSR à 5 ans était de 84 % en cas de « biopsies négatives » et de 60 % en cas de « biopsies positives » ( $p=0.0002$ ).

Après RT, le score de Gleason est souvent artificiellement majoré et n'a pas réellement de valeur pronostique (2). Une cartographie de la prostate peut être réalisée, surtout si un traitement focal de rattrapage est envisagé (58).

### **III) Traitements de la récurrence locale après radiothérapie du CaP**

#### **a. Histoire naturelle**

L'histoire naturelle du CaP est très variable d'un individu à l'autre (2). Elle a été largement étudiée dans la littérature après PT mais l'a moins été après RT. La plus grande série étudiant l'histoire naturelle du CaP localisé après RT avec escalade de dose a évalué 2694 patients traités au MSKCC entre 1991 et 2008. Dans cette série, 609 patients (30.3%) ont présenté une récurrence biochimique selon les critères de Phoenix. Le délai médian d'apparition de métastases était de 5.4 ans après récurrence biochimique et le délai médian de mortalité spécifique par CaP était de

10.5 ans (32). Les facteurs de risques d'une évolution à distance après récurrence biochimique étaient un score de Gleason de 8 à 10 avant traitement, un stade tumoral clinique avant traitement de T3b à T4, un TD PSA après traitement initial inférieur à 3 mois et un délai entre le traitement initial et la récurrence biochimique inférieur à 3 ans (32). En situation de récurrence locale, différents traitements de rattrapage à visée curative peuvent être proposés (2,6).

### **b. Traitement systémique**

En cas de récurrence locale exclusive après RT pour CaP, l'HT n'a pour objectif que de retarder l'évolution inéluctablement défavorable de la maladie (2). L'HT immédiate est à préférer à l'HT différée. En effet, une étude randomisée, incluant 261 patients présentant une récurrence biochimique dont 165 (63 %) traités par RT exclusive initiale, a évalué l'HT de rattrapage immédiate *versus* différée. Dans cette étude, 124 patients ont reçu une HT immédiate et 137 une HT différée. La SG à 5 ans était de 91.2 % [IC 95% : 84.2 – 95.2] dans le groupe HT immédiate contre 86.4 % [IC 95% : 78.5 - 91.5] dans le groupe HT différée ( $p=0.047$ ) (59). Un autre grand essai randomisé canadien portant sur 1386 patients avait évalué l'HT continue *versus* intermittente dans le cadre de la rechute biochimique après RT (initiale ou de rattrapage) et avait conclu que l'HT intermittente n'était pas inférieure à l'HT continue en termes de SG. L'HT intermittente permettait même d'améliorer certains facteurs de qualité de vie (60). La SG médiane était de 8.8 ans sous HT intermittente contre 9.1 ans sous HT continue.

Une récente revue de la littérature de l'EAU, portant sur 27 études et incluant les 2 essais randomisés suscités, a retrouvé des résultats contradictoires dans la littérature concernant l'efficacité de l'HT de rattrapage (61,62). Cette revue suggère néanmoins que seul un sous-groupe de patients à haut risque métastatique et avec une espérance de vie prolongée peut bénéficier d'une HT précoce et que l'HT intermittente est intéressante afin d'améliorer la qualité

de vie des patients. Dans cette revue, les facteurs prédictifs d'une évolution défavorable étaient ceux décrits précédemment, à savoir le TD PSA court, le score de Gleason élevé, le taux de PSA élevé, l'âge avancé du patient et la présence de nombreuses comorbidités (61,62).

Compte tenu du fait que l'HT précoce n'a pas montré de bénéfice réel en l'absence de métastases visibles, et qu'elle est associée à des effets indésirables non négligeables, elle ne peut pas constituer un standard de recommandation selon le CCAFU et l'EAU (2,6). Selon ces recommandations, l'HT précoce doit être réservée aux personnes avec une longue espérance de vie et les plus à risque de progression à distance, définies principalement par un TD PSA court à la rechute (< 6 à 12 mois) ou un score initial de Gleason élevé (> 7) (2,6).

### **c. Traitements locaux de rattrapage**

L'intérêt d'un nouveau traitement focal reste primordial dans le cadre de la récurrence locale après échec de la RT, car il a pour objectif d'être curatif pour le patient. Selon les recommandations du NCCN, un traitement local de rattrapage devrait être proposé quand le patient présente une récurrence locale documentée, isolée, faiblement agressive (faible score de Gleason, stade localisé et PSA initial bas), avec un intervalle long entre la fin de la RTE initiale et la récurrence et une faible vélocité du PSA.

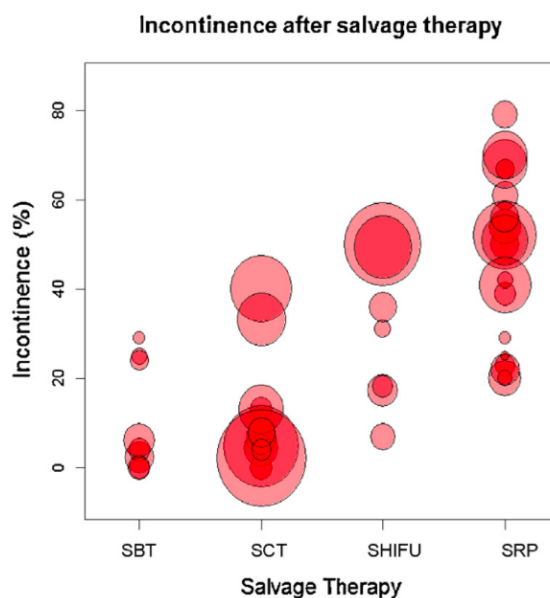
Actuellement, plusieurs traitements locaux de rattrapage peuvent être proposés : la prostatectomie, la curiethérapie, la cryothérapie et les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU). Nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucune étude randomisée comparant ces traitements de rattrapage et aucune recommandation forte ne peut être établie (6,53).

## 1) La prostatectomie

La PT de rattrapage est le traitement historique de référence pour la récurrence locale exclusive. Celle-ci est rendue plus difficile au décours d'une RT prostatique principalement par dégradation de la micro vascularisation et de l'architecture prostatique (2,6) et engendre donc des toxicités non-négligeables. Elle permet néanmoins d'obtenir de bons taux de contrôle local. En effet, dans une revue de la littérature incluant 40 études publiées entre 1980 et 2011, Chade *et al.* (63) ont montré des taux de contrôle biochimique à 5 ans de 47 à 82 % et de 28 à 53 % à 10 ans. La SS et la SG variaient respectivement de 70 à 83 % et de 54 à 89 % à 10 ans. Le taux de complications sévères (grade 3 à 5) variait de 0 à 25 % selon les études, avec 21 à 90 % d'incontinences urinaires, 7 à 41 % de sténoses anastomotiques, 0 à 28 % de plaies rectales et 80 à 100 % de dysfonctions érectiles. Dans une autre étude, Gotto *et al.* ont montré que les complications après PT de rattrapage étaient plus importantes que celles après PT initiale. Ainsi, ils rapportaient plus de complications médicales (26.3 % contre 9.2 %), notamment plus d'infections urinaires (20.4 % contre 2.8 %) et plus de complications chirurgicales (57.8 % contre 19.6 %), notamment plus de sténoses anastomotiques (47 % contre 5.8 %), de rétentions urinaires (25.3 % contre 3.5 %), de fistules urinaires (4.1 % contre 0.1 %), d'abcès (3.5 % contre 0.7 %) et de plaies rectales (9.2 % contre 0.6 %) (64).

La revue de Chade *et al.* (63) montrait dans les études les plus récentes une amélioration de la qualité de la chirurgie avec l'expérience de l'équipe chirurgicale. En effet, les taux de marges positives étaient de 43 à 70 % lors des premières publications contre 0 à 36% plus récemment. De plus, les études plus récentes semblent montrer une diminution de la plupart des complications après PT de rattrapage hormis les sténoses anastomotiques (63). Néanmoins, une récente méta-analyse comparant la chirurgie de rattrapage avec les traitements non chirurgicaux (curiethérapie, cryothérapie, HIFU) a montré que la PT de rattrapage apportait les mêmes

résultats oncologiques, fonctionnels et avait les mêmes profils de toxicité que les traitements non chirurgicaux excepté en termes d'incontinence urinaire qui semble plus importante après chirurgie de rattrapage (**Figure 1**).



**Figure 1** : Tracé de bulles comparant les taux d'incontinences urinaires induits en fonction des traitements de rattrapage, issus de la méta-analyse de Philippou *et al.* (54).

La taille des bulles est déterminée en fonction de l'effectif de patient dans l'étude. SBT = Curiethérapie de rattrapage ; SCT = Cryothérapie de rattrapage ; SHIFU = Ultrasons focalisés de haute intensité de rattrapage ; SRP = Prostatectomie radicale de rattrapage.

Ainsi, la PT de rattrapage peut être proposée à des patients hautement sélectionnés, ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans avec une maladie localisée (initialement  $\leq T2$  et à la PT de rattrapage : PSA < 10 ng/mL, sans envahissement ganglionnaire et sans métastase) et peu agressive (Gleason < 7), au prix d'un risque fonctionnel accru (2,6,63). En pratique, la PT de rattrapage reste sous indiquée, notamment à cause de l'âge avancé des patients au moment de la récurrence (65,66). Elle doit néanmoins être réalisée par une équipe entraînée (6).

## 2) La cryothérapie

La cryothérapie crée une destruction localisée du tissu par congélation à très basse température suivie d'une décongélation amenant à une dénaturation protéique, une rupture des membranes cellulaires, des micro-thromboses vasculaires puis la nécrose (67). Des aiguilles de cryothérapie sont introduites par voie périnéale sous contrôle échographique transrectal, le plus souvent sous anesthésie générale. Un cathéter de réchauffement permet de préserver l'urètre et le sphincter urinaire. Elle pourrait permettre une efficacité équivalente à la PT avec de moindres morbidités (6). En effet, dans différentes études, la SSRB après cryothérapie de rattrapage varie de 50 à 70 % à 5 ans (2,53,68). Son intérêt semble plus important chez les patients présentant initialement un CaP de FR. En effet, dans une étude prospective portant sur 100 patients, les patients avec un CaP de FR avaient un taux de SSRB de 73 % à 5 ans, avec un plateau obtenu dès 1 an (69). Une étude multicentrique, rapportant les résultats de la cryothérapie après RT chez 279 patients, estimait la SSRB à 5 ans à 54.5 % selon les critères de Phoenix (70). Avec un suivi médian de 21.6 mois, le profil de toxicité semblait meilleur que la chirurgie avec 4.4 % d'incontinences urinaires de grade 2, 1.2 % de fistules rectales, 3.2 % de résections trans-urétrales de prostate secondaires et 69.2 % de dysfonctions érectiles. Les nouvelles techniques de cryothérapie permettent de réduire les effets indésirables (2,6).

Les contre indications à ce type de traitement sont une fistule recto-urétrale, une incontinence urinaire, une rectite majeure, des antécédents de résection trans-urétrale de prostate ou de traumatisme pelvien et un envahissement des vésicules séminales.

Selon le CCAFU et l'EAU, la cryothérapie de rattrapage est à proposer aux patients avec peu de comorbidités, une espérance de vie supérieure à 10 ans, un CaP initialement localisé ( $\leq$  cT2), avec un score de Gleason initial faible ( $< 7$ ) et porteur d'un CaP faiblement évolutif à la récurrence (PSA pré cryothérapie  $< 10$  ng/mL et TD PSA  $> 16$  mois) (2,6).



### 3) La curiethérapie à haut débit de dose (HDR) ou bas débit de dose (LDR)

La curiethérapie de rattrapage à haut débit de dose (HDR) ou bas débit de dose (LDR) s'ajoute à l'arsenal thérapeutique existant pour des patients sélectionnés présentant une récurrence localisée de CaP (71). Les études publiées sont des retours d'expériences, de faible niveau de preuve, qui montrent néanmoins que son efficacité semble bonne et son profil de toxicité acceptable (72,73). En effet, le **Tableau 5**, adapté de l'étude de Créhange *et al.* (41), montre que les différentes études de curiethérapie de rattrapage avaient des taux de contrôle biochimique comparables aux autres techniques.

Références	Nombre de patients	Débit de dose	Traitement focal / toto prostatique	Suivi médian (mois)	Contrôle biochimique	Toxicités tardives
Grado <i>et al.</i> (74) 1999	49	LDR	Toto prostatique	64	34 % (5 ans)	GU : 4% hématuries ; 6% douleurs et dysuries GI : 4% ulcérations rectales ; 2% colostomies
Burri <i>et al.</i> (72) 2010	37	LDR	Toto prostatique	86	54 % (10 ans)	GU : 5% RTUP ; 3% fistules ; 3% hématuries
Chen <i>et al.</i> (73) 2013	52	HDR	Toto prostatique	60	51 % (5 ans)	GU : 2% gr 3 GI : pas de gr ≥ 3
Henriquez <i>et al.</i> (75) - 2014	56	LDR HDR	Toto prostatique	48	77 % (5 ans)	GU gr 3: 21% (HDR) et 24% (LDR) GI gr 3: 2% (HDR) et 2.7% (LDR)
Yamada <i>et al.</i> (76) 2014	42	HDR	Toto prostatique	36	68 % (5 ans)	GU : 1 gr 3 GI : 1 gr 3
Peters <i>et al.</i> (77) 2016	62	LDR	Toto prostatique	74	28 % (5 ans)	GU : 30 % de gr ≥ 3 GI : 20% gr 3
Wojcieszek <i>et al.</i> (78) - 2016	103	HDR	Toto prostatique	41	67 % (5 ans)	GU : 13% gr 3
Baumann <i>et al.</i> (79) 2017	33	HDR	Toto prostatique	61	79 % (5 ans) 67 % (7 ans)	GU : 15% gr 3 GI : pas de gr ≥ 2

**Tableau 5 : Curiothérapie de rattrapage pour la prise en charge d'une récurrence prostatique après radiothérapie: Données de la littérature avec n > 30. Adapté d'après Créhange *et al.* (80).**

HDR : Haut débit de dose ; GU : Génito-Urinaires ; GI : Gastro-Intestinales ; gr : grade ; IU : Incontinence Urinaire ; LDR : Bas débit de dose.

La curiethérapie de rattrapage est à réserver dans des centres entraînés (6). Le profil de tolérance, selon l'EAU, semblait meilleur dans les séries les plus récentes (6).

La curiethérapie LDR permet de limiter le volume ré-irradié à forte dose. Elle a montré une efficacité dans le traitement de la récurrence prostatique après RTE avec des taux de contrôle biochimique prometteurs, mais au prix d'une toxicité locale sévère non négligeable (74,77). La curiethérapie HDR a un meilleur profil de tolérance à moyen terme et permet également un bon contrôle biochimique (73,76). Néanmoins, la curiethérapie de prostate HDR est une technique invasive, très spécialisée et encore peu répandue en France (81).

#### **4) Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité**

Cette technique utilise des ultrasons de haute intensité, d'énergie élevée, émis par impulsion au moyen d'une sonde endorectale. Ces ultrasons se focalisent sur la prostate et permettent une lyse tumorale par effet thermique brutal. Cette technique devient une alternative thérapeutique pour le traitement de la récurrence locale d'un CaP traité par RT et a été développée afin de réduire les toxicités post thérapeutiques (2,6). Les études rapportant les données de l'HIFU de rattrapage et incluant plus de 80 patients ont été résumées dans le **Tableau 6**. Les facteurs prédictifs indépendants d'échec de l'HIFU étaient la présence d'une récurrence antérieure et le taux de PSA supérieure à 8 ng/mL (53).

La plus grande série publiée (82), montrait, un taux de SS par CaP de 80 % et un taux de SSM de 79.6 % à 7 ans de suivi. Cette technique reste peu développée et utilisée en pratique seulement dans des centres experts.

Références	Nombre de patients	Ttt antérieur	Suivi médian (mois)	Survie sans progression	Taux biopsies négatives post HIFU	Toxicités tardives
Crouzet <i>et al.</i> (82) - 2012	290	RTE	48	A 5 ans : - 45% (pour FR) - 31% (pour RI) - 21% (pour HR)	81 % (169/208)	IU: 46 % (dont 8 % gr3) Sténose urétrale : 16.9 % Fistule recto-urétrale: 0.4 %
Ahmed <i>et al.</i> (83) - 2012	84	RTE	19.8	59 % (n=50) à 1 an 43 % (n=36) à 2 ans	57 % (28/49)	IU : 38 %
Siddiqui <i>et al.</i> (84) - 2007	81	/	53.5	Survie sans récurrence biochimique médiane : 63 mois	65 % (41/63) à 6 mois	Fistulisation rectale : 3.7 % IU sévère : 3.7 % 223 complications (dans les 6 mois): 195 gr 1 ; 20 gr 2 ; 7 gr 3 ; 1 gr 4.

**Tableau 6 : HIFU de rattrapage pour la prise en charge d'une récurrence prostatique d'un CaP : Données de la littérature (avec n > 80).** Adapté d'après Golbari *et al* (85).

FR : Faible risque ; GU : Génito-Urinaires ; GI : Gastro-Intestinales ; gr : grade ; HR : Haut Risque ; IU : Incontinences Urinaires ; RI : Risque Intermédiaire ; RTE : Radiothérapie externe ; Ttt : Traitement.

## 5) Surveillance

La surveillance est une possibilité de suivi pour les patients à faible risque (TD PSA > 12 mois, temps avant récurrence biochimique > 3 ans, score de Gleason < 7 et stade < T3a) ou les patients refusant un traitement ou avec une espérance de vie < 10 ans (2,6).

## IV) Ré-irradiation stéréotaxique pour CaP

### a. Intérêts radio-biologiques de l'hypofractionnement

L'hypofractionnement est l'utilisation de doses par fraction supérieures à 2 Gy. La sensibilité des tissus au fractionnement est représentée par le rapport  $\alpha/\beta$  qui est obtenu à partir du modèle linéaire quadratique modélisant la survie cellulaire en fonction de la dose

d'irradiation reçue. Les études retrouvent des valeurs de rapport  $\alpha/\beta$  très différentes, mais il semblerait que la valeur du rapport  $\alpha/\beta$  soit faible, ce qui rend cette maladie sensible à l'hypofractionnement (86,87). Il semblerait aussi qu'il y ait une hétérogénéité du rapport  $\alpha/\beta$  au sein d'un même CaP (88). C'est donc sur des valeurs basses du rapport  $\alpha/\beta$  qu'ont reposé les différents essais cliniques d'hypofractionnement.

Ainsi, plusieurs essais de non infériorité publiés récemment ont démontré que la RT hypofractionnée avec des doses par fraction de 2.5 à 3.5 Gy permettait d'obtenir un contrôle biochimique non-inférieur, sans augmentation notable de la toxicité (89–91). Ces schémas d'hypofractionnement « modérés » sont à distinguer des schémas « extrêmes », en conditions stéréotaxiques, avec des doses par fraction de 6 à 10 Gy pour lesquels les limites du modèle linéaire quadratique sont atteintes (86). L'hypofractionnement permet aussi aux patients de limiter le nombre de déplacements vers le centre de radiothérapie et ainsi de contribuer à l'amélioration de leur qualité de vie.

De plus, l'utilisation de très fortes doses par fraction nécessite une excellente conformité et précision dans la distribution de la dose. Des études dosimétriques ont montré que la distribution de la dose à la cible pouvait être considérée comme identique entre la curiethérapie HDR et la RS par CyberKnife® (92,93). Par ailleurs, il existe une mobilité prostatique inter et intra fraction d'environ 5 mm autour de la position initiale de la prostate (94). Ces éléments cliniques préconisent que la RS soit réalisée par une machine de traitement dédiée, comme le CyberKnife®, utilisant des fiduciels radio-opaques de repérage, un repositionnement par l'image (IGRT = *Image-Guided Radiation Therapy*), un *tracking* avec repérage de la position de la prostate en temps réel.

L'objectif est de réaliser une escalade de dose importante, selon les schémas d'hypofractionnement « extrême » dans de bonnes conditions, grâce à sa précision millimétrique

permettant de réduire les marges (6,86,87,95,96). Le suivi de la position de la prostate est ainsi possible avant et pendant le traitement par le système d'imagerie intégré (97). Ces innovations technologiques sont primordiales pour délivrer un traitement de qualité.

### **b. Apport de la radiothérapie stéréotaxique (RS) dans le traitement initial du CaP**

L'irradiation stéréotaxique est une technique émergente et innovante de très haute précision qui, par un nombre important de microfaisceaux convergents (150 à 200), permet d'irradier à forte dose de petits volumes (87). Elle nécessite un système de repositionnement de précision millimétrique, elle permet de diminuer le nombre de fractions et d'augmenter la dose par fraction (98). Elle peut être délivrée par des accélérateurs linéaires classiques ou par des machines dédiées, telles que le CyberKnife®. Les avancées dans la planification de traitement, dans la délivrance de la dose, dans le respect de la conformité et dans l'amélioration de la précision, permet aujourd'hui de traiter plus sereinement selon des schémas d'hypofractionnement « extrême » et de réaliser des ré-irradiations (99).

#### **Données d'efficacité**

Aucun essai randomisé n'a comparé la RS à un traitement standard en première intention pour la prise en charge du CaP. Les plus grandes études ( $n > 100$ ) de traitement de première intention du CaP publiées ont été résumées dans le **Tableau 7**, adapté d'après la revue d'Henderson *et al.* (87).

La plupart des patients inclus dans ces études ont été repris dans l'étude de King *et al.* (100). Avec un suivi médian de 36 mois, cette étude rapportait des taux de SSRB à 5 ans de 95 %, 84 % et 81 % respectivement pour des CaP de FR, RI et HR. Une HT courte a été prescrite chez 38

% des patients avec un CaP à HR, qui ne représentaient que 11 % de l'effectif total (n=125), et chez moins de 20 % des patients avec un CaP de FR ou RI. La RS a en effet été principalement évaluée chez les patients avec un CaP de FR ou RI. L'efficacité était bonne, et, dans certaines études, le contrôle biochimique semblait même similaire à une irradiation selon un schéma normofractionné. De plus, une récente revue de la littérature portant sur 16 études d'hypofractionnement et 2007 patients (1281 FR, 622 RI, 104 HR) a montré des taux de SSRB de 77 à 100 % avec un suivi de 2 à 7 ans (101). Dans cette étude les patients traités par RS avaient moins de toxicités aiguës que les patients traités selon un schéma normofractionné. Avec la RS, un effet rebond était observé chez 16 % des patients (100). Dans ces études, les schémas de RS s'étaient de 35 à 50 Gy en 5 à 10 fractions (87,100) et le plus souvent, la dose délivrée était de 35 à 36.25 Gy en 5 fractions quotidiennes ou toutes les 48 heures.

Les recommandations actuelles préconisent de ne pas dépasser 9 Gy par séance et 45 Gy en dose totale, selon un essai de phase I - II (102).

Référence	Nombre de patients	Technique	Repositionnement	Dose (Gy)	Nombre de fractions	Délivrance du traitement	HT	Suivi médian (mois)	SSRB	Toxicités urinaires aiguës	Toxicités urinaires tardives	Toxicités digestives aiguës	Toxicités digestives tardives
<b>Chen et al. (108) 2013</b>	100	CK	Fiduciels	36,25	5	1 jour sur 2	11%	27,6	99%	35% gr 2	31% gr 2 1% gr 3	5% gr 2	1% gr 2
<b>Bolzicco et al. (109) 2013</b>	100	CK	Fiduciels	35	5	Quotidienne	29%	36	95%	12% gr 2	3% gr 2 1% gr 3	18% gr 2	1% gr 2
<b>Katz et al. (103) 2013</b>	304	CK	Fiduciels	36,25	5	Quotidienne	19%	60	74 à 97%	5% gr 2	9% gr 2 2% gr 3	4% gr 2	5% gr 2
<b>King et al. (100) 2013</b>	1100	CK	Fiduciels	35-36,25	5	Quotidienne (95%)	14%	36	95,5% 93% à 5 ans	NR	NR	NR	NR
<b>Davis et al. (110) 2015</b>	437	SBRT	Fiduciels	36,25 (78%) (35-38)	5 (4-5)	/	11%	20	96,1% (2 ans)	4% gr 2	8% gr 2	1% gr 2	2% gr 2
<b>Katz et al. (111) 2018</b>	230 (FR)	CK	Fiduciels	35 - 36,25	5	Quotidienne	NR	120	77 à 100%	78% gr ≤2	9% gr 2 3% gr 3	59% gr ≤2	1.7% gr 2
<b>Quon et al. (112) 2018</b>	152 - QW : 75  - EOD : 77	RCMI	Fiduciels	40	5	QW : 1/sem  EOD : 1 tous les 1.5 à 4 jours	4.6%	QW: 48  EOD: 46	NR  NR	QW: 30% gr1 34% gr 2 3% gr 3 EOD: 38% gr 1 32% gr 2 1% gr 3	QW: 14% gr 1 59% gr 2 3% gr 3 EOD : 17% gr 1 45% gr 2 7% gr 3	QW: 41% gr 1 11% gr 2 EOD : 65% gr 1 18% gr 2	QW: 51% gr 1 23% gr 2 1% gr 3 et 4 EOD: 52% gr 1 16% gr 2 1% gr 3

**Tableau 7 : Séries publiées de radiothérapie stéréotaxique (n>100) de première intention pour la prise en charge d'un cancer de prostate localisé. Adapté d'après Henderson et al (87).**

CBCT : Cone Beam CT ; CK : CyberKnife® ; EOD : 1 fraction tous les 1.5 à 4 jours ; FR : Faible Risque (D'Amico) ; Gg : Ganglions pelviens ; gr : Grade ; Hebdo : Hebdomadaire ; HR : Haut Risque (D'Amico) ; HT : Hormonothérapie ; N+ : Atteinte ganglionnaire ; NR : Non Rapporté ; QW : 1 fraction par semaine ; RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité ; RI : Risque Intermédiaire (D'Amico) ; SSRB: Survie sans récurrence biochimique ; THR : Très Haut Risque (D'Amico) ; Tomo : Tomothérapie.

## Données de tolérance

Les données de toxicités des différentes études ont été résumées dans le **Tableau 8**. Hormis quelques cas de toxicités excessives à des doses élevées (102), la tolérance semble comparable à celle observée au décours d'une RTE initiale avec escalade de dose. La toxicité urinaire semblait plus limitante que la toxicité rectale (87). Néanmoins ces études ont des délais de suivi limités. Des suivis plus longs sont nécessaires pour estimer les toxicités tardives (103).

	Toxicités Urinaires Aigües	Toxicités Digestives Aigües	Toxicités Urinaires Tardives	Toxicités Digestives Tardives
<b>Grade 2</b>	4 – 40 %	1 – 21 %	0 – 45 %	1 – 13 %
<b>Grade 3</b>	0 – 4 %	0 – 10 %	0 – 7 %	0 – 4.4 %
<b>Grade 4</b>	0	0 – 1.1 %	0	0 – 2.2 %

**Tableau 8 : Résumé des toxicités de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement initial du cancer de prostate, issu du Tableau 7. Adapté d'après Henderson et al (87).**

Au total, selon ces données de la littérature, la SSRB semble équivalente entre la RS et les autres traitements conventionnels (PT, RTE, curiethérapie) avec de faibles taux de toxicités rectales et urinaires tardives (66,100,104–106). Ainsi, les recommandations américaines du NCCN proposent la RS comme une option de traitement pour des patients sélectionnés atteints d'un CaP de FR ou RI (107). Le CCAFU et l'EAU, quant à eux, ne préconisent pas la réalisation d'une RS dans le traitement initial du CaP en dehors d'un essai clinique (2,6).



### **c. Données de la radiothérapie stéréotaxique dans la prise en charge de la récidive locale du CaP**

Seules 8 études de faibles effectifs ( $n \leq 34$ ), évaluant la ré-irradiation stéréotaxique pour la prise en charge d'une récidive locale d'un CaP traité initialement par RT, ont été publiées à notre connaissance. Leurs résultats sont résumés dans le **Tableau 9**. Trois d'entre elles (65,113,114) ont été publiées par la même équipe de Milan, et reprennent tout ou partie des patients de ces études. Seule l'étude de Fuller *et al.* est prospective (phase II).

Au total, seule une centaine de cas de ré-irradiation stéréotaxique par CyberKnife® a été publiée dans la littérature sur la prostate en place, et seuls 34 patients issus d'études rétrospectives ont été biopsiés (58,65). De plus, les critères de sélection des patients (IRM, TEP Choline, preuve anatomopathologique) et les modalités de traitement et de suivi étaient différents. Les premières études se sont basées sur l'expérience de l'irradiation stéréotaxique par CyberKnife® en traitement initial, en utilisant des schémas de dose équivalente ou inférieure, et sur la curiethérapie de rattrapage.

Malgré l'existence d'un contingent intra-prostatique potentiellement plus radio-résistant lors d'une récidive locale par rapport à l'irradiation initiale, la ré-irradiation n'est pas vouée à l'échec (65,81). Comme vu précédemment, les schémas d'hypofractionnement pourraient agir selon des particularités radio-biologiques différentes, ce qui permettrait de conserver l'efficacité de la RT. Ainsi, des études (81,114) ont montré qu'avec une dose plus faible dans le cadre de la ré-irradiation, une réponse thérapeutique et des taux de contrôle de la maladie satisfaisants sont obtenus.

Références	Nombre de patients	Délai méd réc (mois)	PSA réc (ng/mL)	Toxicités séquellaires du 1 <sup>er</sup> traitement	Anapath	Tech	Dose (Gy) / Nombre fractions	Suivi médian (mois)	HT	SSRB	Récidives Locales	Toxicités tardives (> gr 1)
<b>*Vavassori et al. (113) 2010</b> Milan	6 (2007-08) FR : 1 HR: 3 THR : 2	NR	3,65  PSADT méd : 6.5	NR	6/6 100%	CK 3 Fidu (n=6)	30 / 5 ttt quotidien	11.2	66% n=4	33% PFS médian: 8,4 mois	0	<u>GU</u> : Aucune tox ≥ gr 3 <u>GI</u> : Aucune tox ≥ gr 3 Douleurs modérées transitoires : 33% (n=2)
<b>*Jereczek-Fossa et al. (65) – 2012</b> Milan	15 / 34 (2007-09)	66	3,51	< gr 3	15/15 100%	CK 3 Fidu (n=14)	30 / 5	9.5	33% n=5 Durée méd :	67% PFS méd : 13 mois PFS à 30 mois: 22%	7% n=1	<u>GUA</u> : 33% (n=5) 13% gr1 ; 13 % gr 2 ; <b>7 % gr 3</b> <u>GIA</u> : 0 <u>GUT</u> : 20% (n=3) 7% gr 1 ; 7% gr 2 ; <b>7% gr 3</b> <u>GIT</u> : 0
<b>Fuller et al. (81) – 2015</b> Phase II San Diego	29 (2009-14)	88	3,1	14 (48%) tox GU ou GI gr 1	29/29 100%	CK	34 / 5	24	0	82% à 2 ans	0	<u>GUA</u> : <b>3% gr 3</b> <u>GUT</u> : 10 % gr 2 ; <b>3% gr 3 ; 3% gr 4</b> <u>GI</u> : 0
<b>*Zerini et al. (114) 2015</b> Milan	22/32 (2008-13)	115	3,9	NR	13/22 59%	IG-3D-CRT IG-IMRT SBRT CK (n=2)	25 (25-30) / 5 (5-10)	21.3	36% (n=8)	41% (13/32)	12,5% (4/32)	<u>GUA</u> : 23% gr 1 ; 9% gr 2 <u>GIA</u> : 14% gr 1 <u>GUT</u> : 30% gr1 <u>GIT</u> : 20 % gr 2
<b>Janoray et al. (66) 2016</b> Tours	11/21 (2011-14) C+RTE:10 RTE: 11	111	3,2	NR	NR	CK 3 ou 4 Fidu	36,25/5 (n=6) 35/5 (n=2) 36/6 (n=3)	11.7	9% (n=1) pd 6 mois	83% à 1 an	5% (1/21)	<u>GUA</u> : 14% gr 1 ; 5% gr 2 <u>GIA</u> : 5 % gr 1 <u>GUT</u> : 0 <u>GIT</u> : 0

Références	Nombre de patients	Délai méd réc (mois)	PSA réc (ng/mL)	Toxicités séquellaires du 1 <sup>er</sup> traitement	Anapath	Tech	Dose (Gy) / Nombre fractions	Suivi médian (mois)	HT	SSRB	Récidives Locales	Toxicités tardives (> gr 1)
<b>Mbeutcha et al. (115) 2017</b> Nice	18/28 (2007-09) HDR: 10 CK: 18	49	4,5	GU: 16,7% gr 2 5,6% gr 3 GI: 11,1% gr 2	NR	CK 3 Fidu minimum	35 / 5 ttt quotidiens	14.5	55,6 % (n=10)	55,6% à 14,5 mois	20% (loco-régionale) à 5 mois (3/15)	GUA : 56% gr 1 ; 22% gr 2 GIA : 12% gr 1 ; 25% gr 2 GUT : 33% gr 1 ; 8% gr 2 ; <b>8% gr 4</b> GIT: 6% gr 2
<b>Leroy et al. (58) – 2017</b> Lille	23 (2011-14)	65	4	GU: 21% gr 1 et 13% gr 2 GI: 9% gr 1 et 4% gr 2	19/23 83%	CK Fidu	36 / 6	22.6	61% (n=14)	61% à 22,6 mois 54% à 2 ans Median DFS de 27 mois	21% (n=5) à 22.6 mois	GU : 47% gr 1 ; 30% gr 2 ; <b>9% gr 3</b> GI : 9% gr 1 et 9% gr 2 Névrite : <b>4% gr 3</b>
<b>Loi et al. (116) – 2018</b> Florence	28/50 (2012-16)	74	2.6	NR	0	CK 3 à 4 Fidu	30 / 5	21.3	22 % (n=11/50)	80 % à 1 an	NR	GUA : 2% gr 2, 2% gr 3 GIA : 0 GUT : 6% gr 2, 2% gr 3 GIT : 4% gr 2

**Tableau 9 : Radiothérapie stéréotaxique de rattrapage dans le cadre de la prise en charge d'une récidive prostatique après radiothérapie d'un cancer de prostate : Données de la littérature.**

Anapath : Anatomopathologie ; CK: CyberKnife® ; Fidu : Fiduciels ; GI : Gastro-Intestinales ; GIA : Gastro-Intestinales Aigües ; GIT : Gastro-Intestinales Tardives ; gr : grade ; GU : Génito-Urinaires ; GUA : Génito-Urinaires Aigües ; GUT : Génito-Urinaires Tardives ; Méd : Médian ; NR : Non rapporté ; Réc : Récidive ; SBRT : *Stereotactic Body Radiation Therapy* ; SSRB: Survie sans récidive biochimique ; ttt : traitement.

\* Publications issus de la même équipe de Milan, avec recrutement de patients communs.

## Sélection des patients et conditions de traitement

Il apparaît primordial de ne proposer un nouveau traitement focal qu'aux patients sans évolution à distance (65,113). Ainsi, dans les études, une TEP Choline était réalisée chez tous les patients (66,113,115) ou chez la plupart (58,65). Néanmoins en ce qui concerne les critères définissant la récurrence locale, les pratiques étaient différentes. En effet, certains patients ont eu une confirmation histologique et une IRMmp tandis que d'autres n'ont bénéficié que d'un seul de ces examens. Une confirmation histologique était systématiquement réalisée chez l'ensemble des patients dans certaines études (65,81,113) alors que dans d'autres études, le taux de confirmation histologique était faible voire inconnu (66,115). Par ailleurs, alors que l'IRMmp était peu utilisée dans les premières études (65,113,114), elle l'était constamment pour les études les plus récentes (58,66,115,116).

Les études n'ont pas permis d'identifier de caractéristiques spécifiques permettant de prédire une meilleure réponse à la ré-irradiation, notamment le score de Gleason, le stade T et le taux de PSA (81,116). Ces études ont néanmoins montré que ce traitement de rattrapage pouvait être réalisé après RTE ou curiethérapie, même chez des patients très âgés. En effet, l'âge médian des patients traités dans l'étude de Janoray *et al.* était de 80 ans, avec un âge extrême à 86 ans (66).

En outre, il est important de tenir compte des toxicités séquellaires de la RT initiale. En effet, après une RT pour un CaP localisé, les taux de complications urinaires tardives de grade 1-2 et 3-4 sont respectivement de 17 % et 3 %, et les taux de complications digestives tardives de grade 1-2 et 3-4 sont respectivement de 15 % et 2 % (117). Les patients éligibles à une ré-irradiation sont ceux avec peu ou pas de toxicités séquellaires de la RT initiale (58,81).

## Modalités de retraitement

La définition des volumes de traitement est une thématique majeure en RT. La définition du volume tumoral macroscopique (GTV), volume cible anatomo-clinique (CTV) et volume cible prévisionnel (PTV) diffère selon les études. Certaines études (65,81,113,114) n'ont réalisé que des traitements *toto* prostatiques, alors que d'autres ont intégré des traitements hémiprostatiques ou focaux (58,115). Les traitements focaux de ré-irradiation stéréotaxique (115) se basent sur les résultats des traitements focaux par HIFU ou cryothérapie, qui offriraient des résultats oncologiques comparables aux traitements *toto* prostatique tout en diminuant les toxicités (118). Ainsi, les travaux de notre équipe ont montré que 58 % des patients traités sur la glande en totalité (n=19) ont développé une toxicité de grade 2 ou plus et qu'aucun patient traité de manière focale (n=3) n'a développé de telle toxicité (58). Néanmoins, la principale difficulté d'un traitement focal est de bien déterminer la localisation précise de la récurrence et le volume cible. En RS, des fusions d'images entre le scanner de centrage, l'IRMmp et la TEP Choline peuvent être réalisées, mais la sensibilité et la spécificité de ces examens ne sont pas optimales pour définir avec exactitude les volumes de récurrences.

Les schémas de dose d'irradiation utilisés étaient très différents selon les équipes. Aucun consensus n'a été établi à ce sujet. Les schémas étaient d'une dose équivalente ou inférieure aux schémas d'irradiation prostatique initiaux par RS et s'étalaient de 25 à 36.25 Gy en 5 à 10 fractions. Les schémas les plus utilisés étaient 34 Gy en 5 fractions (81), 36 Gy en 6 fractions (58,66), 35 Gy en 5 fractions (66,115) et 30 Gy en 5 fractions (65,113,116). Ils sont résumés dans le **Tableau 10** et leurs doses équivalentes en 2 Gy par fraction (EQD2) ont été calculées selon la formule  $EQD2 = D((\alpha/\beta + d)/(\alpha/\beta + 2))$  où D est la dose totale prescrite et d la dose par fraction (113). Ces EQD2 ont été calculées pour 3 valeurs du rapport  $\alpha/\beta$  (1.85 ; 2.4 ; 3.1) qui semblent les plus probables pour le CaP (113). A partir de cette analyse, nous pouvons

déterminer les schémas de ré-irradiation délivrant des doses inférieures à un traitement curatif initial (25 Gy en 5 fractions, 30 Gy en 6 fractions et 30 Gy en 5 fractions) et les schémas qui semblent délivrer une dose presque équivalente, voire supérieure à une dose curative initiale (36 Gy en 6 fractions, 34 Gy en 5 fractions, 35 Gy en 5 fractions et 36.25 Gy en 5 fractions). Si l'on considère le rapport  $\alpha/\beta$  à 1.85, ces 2 catégories de schémas de dose sont séparées par la dose biologique efficace de 130 Gy.

Schémas de ré-irradiation utilisés	Rapport $\alpha/\beta = 1.85$ (119)	Rapport $\alpha/\beta = 2.4$ (91)	Rapport $\alpha/\beta = 3.1$ (120)
<b>25 Gy / 5 fr (114)</b>	44 Gy	42 Gy	40 Gy
<b>30 Gy / 6 fr (114)</b>	53 Gy	50 Gy	48 Gy
<b>30 Gy / 5 fr (65,113,114,116)</b>	61 Gy	57 Gy	54 Gy
<b>36 Gy / 6 fr (58,66)</b>	73 Gy	69 Gy	64 Gy
<b>34 Gy / 5 fr (81)</b>	76 Gy	71 Gy	66 Gy
<b>35 Gy / 5 fr (66,115)</b>	80 Gy	75 Gy	69 Gy
<b>36.25 / 5 fr (66)</b>	86 Gy	80 Gy	74 Gy

**Tableau 10 : Equivalent de dose en 2 Gy par fraction (EQD2) des différents schémas de ré-irradiation utilisés, en fonction de différents rapports  $\alpha/\beta$ .**

Les schémas de dose en vert correspondent aux schémas de ré-irradiation délivrant des doses inférieures à un traitement curatif initial et les schémas de dose en orange correspondent aux schémas de dose qui délivrent une dose presque équivalente, voire supérieure à une dose curative initiale.

Aucune analyse comparative n'a pu être réalisée à partir de la littérature, mais les tendances montrent que les schémas délivrant de plus fortes doses induiraient plus de toxicités tout en semblant permettre un meilleur taux de contrôle local et biologique (81). En effet, les schémas de 36.25 Gy en 5 fractions (66) et 34 Gy en 5 fractions (81) permettaient, respectivement, des taux de SSRB de 83 % à 1 an et de 82 % à 2 ans, avec des taux de récurrences locales respectivement de 5 et 0 %, tandis que les schémas déposant une dose plus faible (65,114) offraient des taux de SSRB de 41 % à 21 mois (114) et 22 % à 30 mois (65). De ce fait,

les schémas de traitement de Zerini *et al.* (114) (25 à 30 Gy en 5 à 10 fractions) semblent sous dosés car responsables de 12.5 % de récives locales, 41 % de contrôle biochimique à 21 mois et peu de toxicités, notamment pas de toxicité sévère, alors que toute la glande était ré-irradiée. Fuller *et al.* (81) ont rapporté que le schéma de 30 Gy en 5 fractions utilisé par Jereczek-Fossa *et al.* (65) était également sous dosé.

L'intérêt d'une HT associée à la ré-irradiation est inconnu. En effet, aucune étude n'a évalué l'intérêt d'associer une HT lors de la ré-irradiation stéréotaxique prostatique (65). De plus, aucune règle de prescription n'a été suivie dans les études (65), et celle-ci n'a pas permis d'améliorer le temps jusqu'à progression (11 mois avec HT contre 10 mois sans) dans l'étude de Fossa *et al.* En revanche, celle-ci peut engendrer une diminution du volume prostatique et ainsi faciliter et améliorer la dosimétrie (58).

#### **Données d'efficacité et de tolérance :**

La ré-irradiation stéréotaxique semble permettre une bonne efficacité. En effet, l'étude lilloise a montré un taux de réponse biochimique de 83 % (n=19/23), avec un nadir de PSA à 0.35 ng/mL, obtenu à un délai médian de 8 mois (58). Dans d'autres études, le nadir du PSA pouvait être obtenu plus tardivement. En effet, dans l'étude de Fuller *et al.*, le PSA médian pré traitement était à 3.1 ng/mL, et passait à 0.65 ng/mL à 1 an et à 0.16 ng/mL à 2 ans après la ré-irradiation. Le nadir du PSA après ré-irradiation pourrait avoir un impact prédictif chez ces patients (81).

Les taux de contrôle local étaient très différents entre les différentes études et s'échelonnaient de 33 à 90 % à 1 an (81,113), et se maintenaient jusqu'à 82 % à 2 ans (81). Le faible effectif des études (Vavassori *et al.* n = 6) n'accorde néanmoins que peu de puissance à ces résultats. Tandis que certains auteurs ont retrouvé une efficacité qu'ils ont jugée similaire à celle d'une irradiation stéréotaxique initiale pour CaP (81), d'autres ont conclu plus prudemment à des résultats

encourageants (58,66,114,115). Les hétérogénéités majeures entre les études ne permettent pas pour le moment de déterminer avec précision le niveau d'efficacité de la RS de rattrapage. Il semblerait néanmoins que le contrôle biochimique soit satisfaisant, comparable aux autres traitements de rattrapage et avoisinant les 50 % à 2 ans (58,114). Le contrôle local serait lui bien meilleur, de 79 à 100 % selon les études (58,65,66,113–115).

Il n'existe pas de définition claire de la récurrence après ré-irradiation, en effet, la conférence de consensus du RTOG-ASTRO (12), a redéfini la récurrence biochimique seulement après irradiation initiale. La plupart des études utilisent néanmoins ces mêmes critères de Phoenix afin de définir la récurrence après ré-irradiation (58,66,81,113–115).

Les différentes études ont rapporté des profils de toxicités urinaires et digestives acceptables. Celles-ci sont résumées dans le **Tableau 11**. Les taux de toxicité urinaire tardive de grade 2, 3 et 4 s'échelonnaient respectivement entre 0 et 30 %, entre 0 et 9 % et entre 0 et 8 %. Les toxicités digestives tardives de grade 2, 3 et 4 étaient elles de 0 à 20 %, 0 % et 0 % respectivement. Le caractère rétrospectif de ces études, le faible délai de suivi, et les méthodes statistiques utilisées sous évaluent possiblement ces toxicités. Néanmoins, ces études ont déjà montré une sur-toxicité urinaire à long terme par rapport aux séries de RS prostatique pour le traitement initial. Ces toxicités paraissent rester néanmoins moins importantes qu'après curiethérapie ou prostatectomie de rattrapage (58,65,66,113,114). Ceci est à nuancer avec le suivi court des études.

	Toxicités Urinaires Aigües	Toxicités Digestives Aigües	Toxicités Urinaires Tardives	Toxicités Digestives Tardives
<b>Grade 2</b>	5 – 22 %	0 – 25 %	0 – 30 %	0 – 20 %
<b>Grade 3</b>	0 – 7 %	0	0 – 9 %	0
<b>Grade 4</b>	0	0	0 – 3 %	0

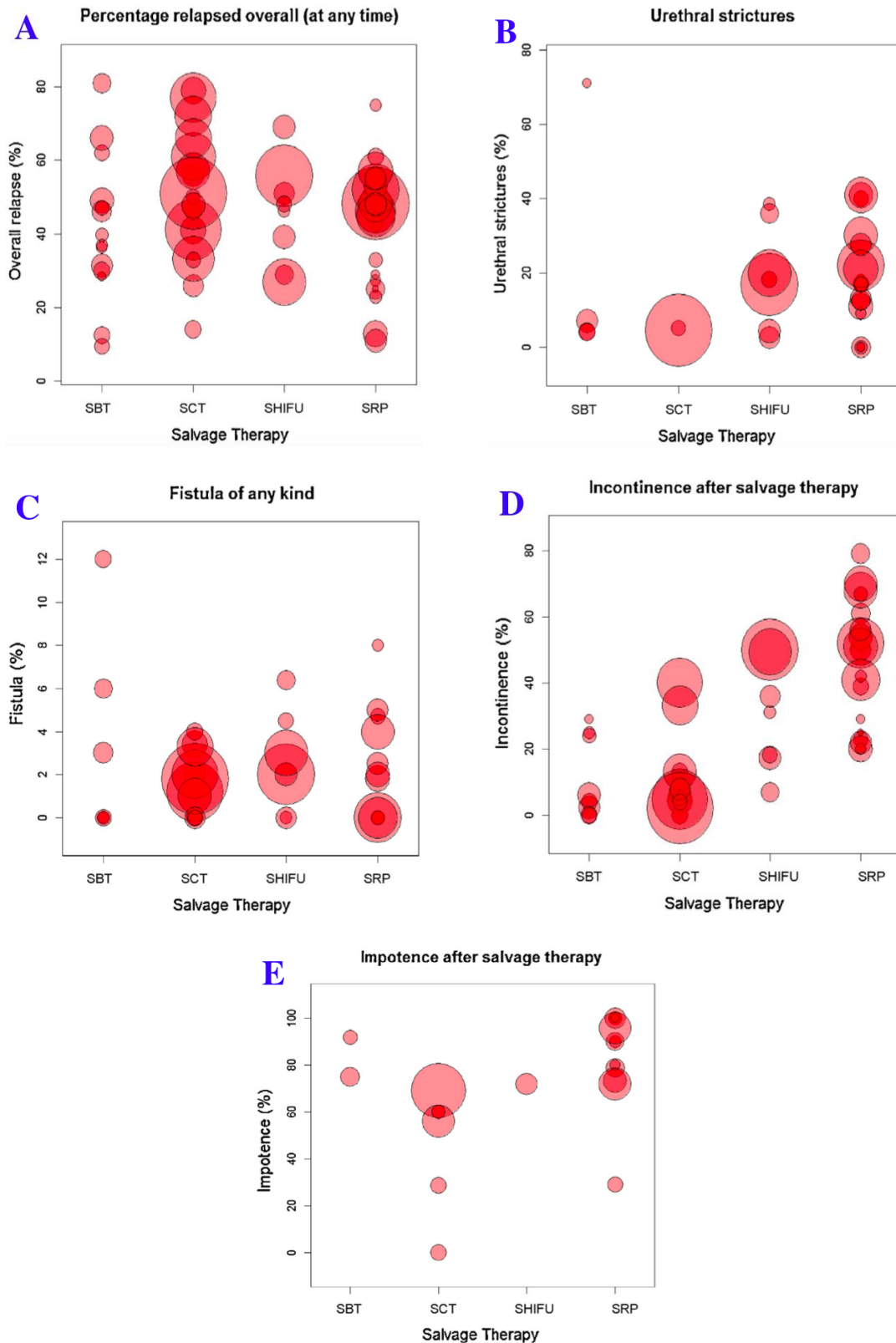
**Tableau 11** : Résumé des toxicités issues des séries de ré-irradiation stéréotaxique.



Il semblerait que les volumes traités et la dose de RS aient un rôle sur le profil de toxicité (58,81). En effet, 58 % des patients traités sur la glande en totalité (n=19) ont développé une toxicité de grade  $\geq 2$  alors qu'aucun patient traité de manière plus focale (n=4) n'a développé de toxicité de grade  $\geq 2$  dans la série lilloise (58). Par ailleurs, Fuller *et al.* ont évoqué le fait que les patients traités initialement par curiethérapie pouvaient avoir plus de complications urinaires que ceux traités initialement par RTE (81). Ces données n'ont néanmoins pas été confirmées dans les autres études (58). De plus, les facteurs dosimétriques, ou la présence d'une toxicité séquellaire à l'irradiation initiale n'ont pas été retrouvés associés à une majoration de la toxicité au décours de la ré-irradiation. Dans le cadre de la ré-irradiation, la mise en place d'un espaceur inter prostatorectal a pu être utilisé pour assurer une protection supplémentaire de la paroi rectale (121).

### **Confrontation aux autres traitements de rattrapage**

Il n'existe actuellement pas de standard thérapeutique concernant la prise en charge de la récurrence locale du CaP (2,6). La chirurgie de rattrapage reste peu réalisée en raison de l'âge avancé des patients et des taux majorés de morbidité péri- et post-opératoire (114). Une récente méta-analyse (54) de 63 études a comparé l'efficacité et la tolérance des traitements locaux de rattrapage après échec de la RT initiale pour CaP. Elle a inclus 25 études de PT, 8 d'HIFU, 14 de curiethérapie et 16 de cryothérapie. La ré-irradiation stéréotaxique n'y a pas été comparée. Cette étude a montré qu'il n'y avait pas de différence en termes de récurrence biochimique, entre les patients bénéficiant d'une chirurgie par rapport aux patients bénéficiant d'un traitement non chirurgical (**Figure 2**). Il n'y avait pas de différence entre les types de traitement en termes de contrôle biochimique, de risque de sténose urétrale ou de fistule. En revanche, la chirurgie de rattrapage était associée à un sur-risque de développer des incontinences urinaires. Le traitement le plus protecteur concernant le risque d'incontinence urinaire était la cryothérapie (54).



**Figure 2 :** Tracés de bulles comparant les traitements de rattrapage en termes de (A) récurrence globale, (B) sténose urétrale, (C) fistule, (D) incontinence urinaire et (E) d'impotence fonctionnelle, issus de la méta-analyse de Philippou *et al.* (54).

La taille des bulles est déterminée en fonction de l'effectif de patients dans l'étude. SBT = Curiothérapie de rattrapage ; SCT = Cryothérapie de rattrapage ; SHIFU = Ultrasons focalisés de haute intensité de rattrapage ; SRP = Prostatectomie radicale de rattrapage.

Alors que la chirurgie et la curiethérapie sont des traitements invasifs, que l'HIFU induit plus de fistules rectales et que la cryothérapie engendre un taux important de dysfonctions érectiles, la ré-irradiation stéréotaxique est faiblement invasive et semble bien tolérée (65,114,122). De plus, les études dosimétriques ont montré des dosimétries semblables entre la curiethérapie HDR et la RS par CyberKnife®. Cette technique est donc très intéressante dans cette indication (65). En effet, dans les différentes études de ré-irradiation stéréotaxique, le taux de contrôle de la maladie semblait correct en comparaison aux autres traitements de rattrapage, voire de traitements initiaux (81) au prix d'une toxicité acceptable.

## V) Problématique de la thèse

La récurrence locale après RT d'un CaP est fréquente. Elle reste accessible à un traitement curatif et apparaît chez des patients avec une longue espérance de vie.

A l'heure actuelle, une évaluation plus approfondie de la RS reste primordiale afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance à plus grande échelle et à plus long terme.

L'objectif principal de ce travail est donc d'évaluer l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique de rattrapage après échec de l'irradiation chez les patients présentant une récurrence locale histologiquement prouvée de leur cancer de prostate. Une analyse de la tolérance de ce traitement de rattrapage sera également réalisée.



## MATERIELS ET METHODES

### I) Population concernée

Le travail présenté est une évaluation des pratiques de l'efficacité et de la tolérance de la ré-irradiation stéréotaxique par CyberKnife® dans la prise en charge d'une récurrence locale exclusive d'un CaP initialement irradié à visée curative. Cette évaluation a été réalisée dans les centres français disposant de cette technique de ré-irradiation, ainsi que dans le centre de Milan qui possède une expertise dans ce domaine.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge  $\geq$  18 ans,
- Antécédent de CaP prouvé histologiquement, initialement irradié à visée curative,
- Récurrence locale prouvée histologiquement, respectant les critères de Phoenix et discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire,
- Absence de métastase pelvienne ou extra pelvienne (TEP-Choline ou, à défaut TDM TAP),
- Intervalle libre entre le traitement initial et la récurrence supérieur à 2 ans,
- Bon état général au moment de la récurrence (score OMS 0 à 2),
- Traitement par RS par CyberKnife® à la récurrence,
- Patient non opposé à l'utilisation de ses données médicales,

Les centres participants à l'étude étaient le Centre Eugène Marquis (CEM) de Rennes, le Centre François Baclesse (CFB) de Caen, les Centres Hartmann de Levallois-Perret ou Antoine-Lacassagne (CH-CAL) de Nice, le Centre Oscar Lambret (COL) de Lille, le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours (CHRU de Tours) et l'*European Institute of Oncology* (EIO) de

Milan.

Les patients inclus ont été ré-irradiés de manière stéréotaxique entre Avril 2010 (date du début de ces pratiques) et Janvier 2017.

Les critères de non inclusion étaient :

- Patient présentant une toxicité sévère urinaire ou digestive ( $\geq$  grade 3) séquellaire de la RT initiale,
- Récidive prostatique non prouvée histologiquement,
- Chirurgie prostatique antérieure.

Les centres participants pouvaient avoir recours à un registre spécifique ou aux bases de données PMSI pour recueillir les patients. A titre d'exemple, les patients du COL ont été sélectionnés à partir d'un registre prospectif référencé auprès de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI).

## II) Objectifs et critères d'évaluation

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la RS de rattrapage chez les patients présentant une récurrence locale histologiquement prouvée après irradiation à visée curative de leur CaP. Le critère de jugement principal était la SSRB à 24 mois. La SSRB correspondait au délai entre la pose des fiduciels et la récurrence biochimique, définie selon les critères de Phoenix ou le décès de toute cause.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance précoce et tardive de la ré-irradiation stéréotaxique, la SG, la SSR et la survie sans récurrence locale (SSRL) de ces patients. Les critères de jugement secondaires étaient :

- le grade des toxicités précoces (dans les 18 semaines après le début de la RS), en particulier toxicités génito-urinaires et gastro-intestinales évaluées selon la classification

*Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.03 (CTCAE v 4.03),

- le grade des toxicités tardives (plus de 18 semaines après le début de la RS), en particulier génito-urinaires et gastro-intestinales évaluées selon la classification CTCAE v4.03,
- l'incidence des toxicités tardives,
- le statut vivant ou décédé,
- la récurrence locale ou à distance lors du suivi.

La SG était définie par le délai entre la pose de fiduciels et le décès de toute cause. La SSR était un critère composite défini par le délai entre la pose de fiduciels et la récurrence biochimique, ou la récurrence clinique ou à l'imagerie ou le décès de toute cause. La SSRL correspondait au délai entre la pose de fiduciels et la suspicion à l'imagerie (lors du bilan d'une récurrence biochimique) d'une récurrence prostatique ou d'un décès de toute cause.

### **III) Modalités de ré-irradiation stéréotaxique**

Les patients ont été traités dans l'un des centres participants par RS utilisant un accélérateur dédié type CyberKnife®. La pose de 4 fiduciels était réalisée préalablement au traitement, possiblement de manière concomitante à la biopsie prostatique. Certains patients traités initialement par curiethérapie pouvaient bénéficier d'un *tracking* à partir des implants permanents sans nécessiter la pose de fiduciels. La délimitation était réalisée sur le scanner de centrage en utilisant une fusion d'image avec l'IRMmp. La TEP Choline pouvait également être utilisée pour aider à la délimitation.

En fonction des données pré-thérapeutiques, notamment la dosimétrie antérieure et la localisation précise de la récurrence, la ré-irradiation pouvait concerner toute la prostate, l'hémi-prostate ou n'être que focale. Le CTV correspondait alors respectivement à la glande prostatique en totalité, l'hémi-prostate, ou au GTV avec éventuellement une extension millimétrique. Le

CTV tenait compte des données anatomopathologiques et d'imagerie. Pour le traitement focal, un GTV était utilisé et était défini comme le volume de récurrence observé à l'IRMmp en s'aidant des résultats des biopsies prostatiques. Il était délimité avec l'aide de radiologues experts en utilisant les séquences de l'IRMmp (séquences T2, de perfusion et de diffusion) dans lesquelles la lésion était la mieux visible. Le PTV était obtenu comme une extension de 2 mm autour du CTV dans la plupart des centres.

Au COL, un schéma de 36 Gy en 6 fractions était prescrit sur l'isodose 80 % (95 % de couverture du PTV). En fonction du profil tumoral, du patient et des toxicités séquellaires, le radiothérapeute avait le choix de prioriser la couverture des organes cibles ou la protection des organes à risque. Les contraintes de dose utilisées sont résumées dans le **Tableau 12**. Les doses délivrées au col vésical et à l'urètre étaient rapportées. Un *tracking* en temps réel a été réalisé. Les séances de radiothérapie ont été réalisées toutes les 48 heures, avec un étalement total de 12 à 14 jours.

Organes à risque	Contraintes de dose
<b>Rectum</b>	V 27 < 2 cc V 12 < 20%
<b>Vessie</b>	V 27 < 5 cc V 12 < 15 %
<b>Urètre intra-prostatique</b>	V 24 < 30 % V 36 < 1 cc

**Tableau 12 : Contraintes de dose de la ré-irradiation stéréotaxique.**

Vx correspond au volume recevant x Gy.



#### IV) Méthodes d'observation

Comme il s'agit d'une étude non interventionnelle, sur données rétrospectives, une information individuelle préalable a été envoyée aux patients et leur non opposition a été recueillie. L'étude a été référencée selon la MR 003 de la DRCI du COL. Les données ont été collectées à partir du dossier médical informatisé dans l'ensemble des centres sous la forme d'un CRF anonymisé et d'un tableur de correspondance des identités patients.

Le CRF comportait :

- des données relatives aux patients, comme le mois et l'année de naissance, le sexe, le score OMS,
- des données relatives à la maladie initiale et sa prise en charge, comme le score de Gleason, le stade TNM initial, la dose de RT, l'association d'une HT initiale, sa durée et le grade des toxicités séquellaires de la première irradiation,
- des données relatives à la récurrence comme la date de la biopsie, le TD PSA, les critères morphologiques en IRM et métaboliques en TEP Choline,
- les données de ré-irradiation, comme la dose de RS, le fractionnement, les volumes cibles, les doses reçues aux organes cibles et aux organes à risque et l'adjonction d'une HT,
- et les données de suivi, comme les concentrations sériques de PSA successifs, le nadir du PSA, la date de la récurrence biochimique selon les critères de Phoenix et le statut vivant ou décédé aux dernières nouvelles.

Le TD PSA pouvait être déterminé via l'algorithme du MSKCC disponible sur leur site internet (123). Le rebond de PSA était défini comme une majoration du PSA > nadir de PSA + 0.4 ng/mL suivie d'une décroissance spontanée.

## V) Méthodes statistiques

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique d'évaluation des pratiques professionnelles. Les caractéristiques ont été décrites selon les méthodes classiques de la statistique descriptive. Les variables quantitatives ont été résumées sous forme de médiane, extrêmes, moyenne et d'écart-type. Les variables qualitatives ont été analysées sous forme de tables de contingence avec la fréquence et le pourcentage par modalité.

Le suivi médian des patients a été estimé par la méthode du Kaplan-Meier inversé. Les différentes courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier à partir de la date de pose des fiduciels (ou la date de début de la RS pour 2 patients). Le délai de SG était calculé jusqu'à la date de décès toute cause. Les patients vivants aux dernières nouvelles ont été censurés à cette date. Le délai de SSRB a été calculé jusqu'à la date de première récurrence biochimique ou jusqu'au décès toute cause. Le délai de SSR a été calculé jusqu'à la date de première récurrence biochimique, clinique ou en imagerie ou jusqu'au décès de toute cause. Les patients vivants sans récurrence biochimique aux dernières nouvelles ont été censurés à cette date. Les taux de SSRB, SSR et SG, ont été estimés de manière annuelle avec leurs intervalles de confiance à 95%.

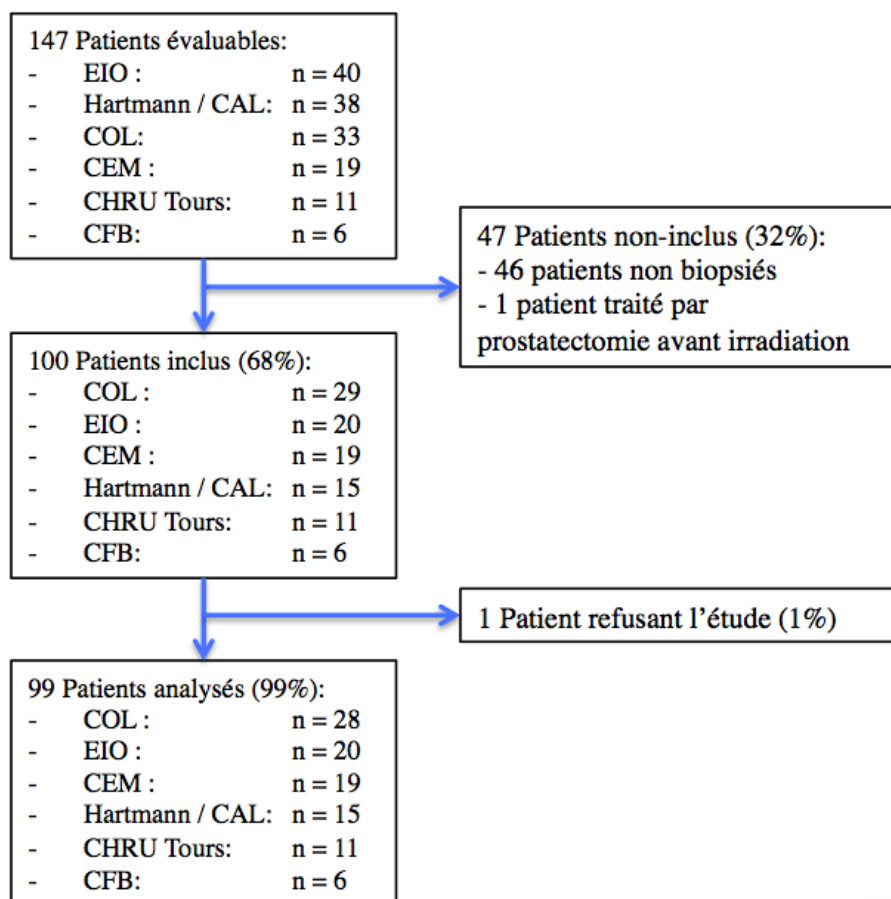
L'impact du TD PSA a été analysé par un modèle de Cox univarié. Les toxicités ont été décrites en termes de grade maximal par patient, d'une part de manière globale et d'autre part de manière isolée pour les toxicités aiguës et tardives. Le grade maximal par type de toxicité a également été présenté sous forme de tableau. Le logiciel utilisé était Stata v13.1 (*StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP*).

*Remarque : il n'a pas été possible de calculer l'incidence cumulée de toxicités sévères au cours du temps en raison du manque de données concernant la date de survenue des toxicités.*



## RESULTATS

Au total, les données de 147 patients étaient évaluables, 100 patients respectaient les critères d'inclusion, 1 patient a exprimé son refus de participer à l'étude. Il s'agit donc ici d'un recueil rétrospectif multicentrique portant sur 99 patients, issus du COL (n=28), de l'EIO (n=20), du CEM (n=19), des CH-CAL (n=15), du CHRU de Tours (n=11) et du CFB (n=6) (**Figure 3**).



**Figure 3** : Diagramme de flux de l'étude CK-rétro-PRO.

CAL : Centre Antoine Lacassagne de Nice ; CEM : Centre Eugène Marquis de Rennes ; CFB : Centre François Baclesse de Caen ; CHRU Tours : Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours ; COL : Centre Oscar Lambret de Lille ; EIO : *European Institute of Oncology* de Milan.

## I) Description de la population et du traitement initial

### a. Caractéristiques de la population et de la maladie au diagnostic initial

Le **Tableau 13** présente les caractéristiques de la population et de la maladie au moment du diagnostic initial. La plupart des patients (80 %) ont été traités dans un centre de référence français et l'âge médian était de 62 ans. Plus de la moitié des patients (n=45, soit 55 %) avaient un score de Gleason  $\leq 6$ . Néanmoins, 39 patients (41 %) étaient porteurs d'un CaP de HR, contre 34 (36 %) de RI et seulement 21 (22 %) de FR. Trois patients (5 %), avaient un envahissement ganglionnaire à l'imagerie initiale.

Caractéristiques (n=99)	n	%	Caractéristiques (n=99)	n	%
<b>Centres</b>			- T3	22	25%
1 – Oscar Lambret	28	28%	<i>Données Manquantes</i>	12	
2 – European Institute of Oncology	20	20%	<b>Stade N</b>		
3 – Eugène Marquis	19	19%	N0	63	95%
4 – Hartmann / Antoine Lacassagne	15	15%	N+	3	5%
5 – CHRU Tours	11	11%	<i>Données Manquantes</i>	33	
6 – François Baclesse	6	6%	<b>Gleason</b>		
<b>Age au diagnostic initial (années)</b>			Médiane - (Extrêmes)	6	(4 ; 8)
Médiane - (Extrêmes)	62	(47 ; 78)	Moyenne - ET	6.4	0.8
Moyenne - ET	62.9	6.8	<i>Données Manquantes</i>	11	
<i>Données Manquantes</i>	4		<b>Nouveau Groupe Gleason</b>		
<b>OMS au diagnostic initial</b>			Gleason $\leq 6$	45	55%
0	45	94%	Gleason 7	31	38%
1	3	6%	Gleason 8	4	5%
<i>Données Manquantes</i>	51		Gleason 9-10	2	2%
<b>PSA diagnostic initial (ng/mL)</b>			<i>Données Manquantes</i>	17	
Médiane - (Extrêmes)	10.1	(2.3 ; 120)	<b>Classification de D'Amico</b>		
Moyenne - ET	14.8	15.2	- Faible Risque	21	22%
<i>Données Manquantes</i>	4		- Risque Intermédiaire	34	36%
<b>Stade T</b>			- Haut Risque	39	41%
- T1	29	33%	<i>Données Manquantes</i>	5	
- T2	36	41%			

**Tableau 13 : Caractéristiques de la population et de la maladie au moment du diagnostic initial.**  
ET : Ecart Type ; N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire en imagerie ; N+ Atteinte ganglionnaire en imagerie.

### b. Caractéristiques du traitement initial

Le **Tableau 14** résume les caractéristiques du traitement initial. La plupart des patients (n=79, 80 %) ont été traités par RTE exclusive, 17 (17 %) par curiethérapie exclusive et 3 (3 %) par RTE et curiethérapie de surimpression. La dose médiane de RTE délivrée était de 74 Gy (66.8 – 80 Gy). Le nadir médian du PSA était de 0.4 ng/mL (0 – 7.1 ng/mL), et était obtenu à un délai médian de 25 mois. Parmi les patients évaluables, 21 (29 %) et 2 (3 %) avaient une toxicité urinaire séquellaire de grade 1 et 2, respectivement, **Tableau 15**. Seuls 7 patients (10 %) et 1 patient (1 %), avaient une toxicité digestive séquellaire de grade 1 et 2, respectivement. La majorité des patients (53 %) n'avaient pas de dysfonction érectile séquellaire, mais seuls 40 patients (40 %) avaient des données disponibles pour ce critère.

Caractéristiques de l'irradiation initiale (n=99)	n	%
<b>Type</b>		
RTE	79	80%
Curiothérapie	17	17%
RTE + curiethérapie	3	3%
<b>Âge lors de la RT initiale</b>		
Médiane - (Extrêmes)	63	(47 ; 79)
Moyenne - ET	63.5	6.9
<i>Données Manquantes</i>	5	
<b>Étalement de la RTE (jours)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	57	(0 ; 67)
Moyenne - ET	53.9	12.3
<i>Données Manquantes</i>	26	
<b>Dose de RTE (Gy)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	74	(66.8 ; 80)
Moyenne - ET	74.5	3.5
<i>Données Manquantes</i>	5	

Caractéristiques de l'irradiation initiale (n=99)	n	%
<b>Nombre de fractions en RTE</b>		
Médiane - (Extrêmes)	38	(26 ; 42)
Moyenne - ET	37.7	3.2
<i>Données Manquantes</i>	12	
<b>Nadir du PSA (ng/mL)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	0.4	(0 ; 7.1)
Moyenne - ET	0.7	0.9
<i>Données Manquantes</i>	9	
<b>Délai RT – Nadir PSA (mois)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	25	(4 ; 128)
Moyenne - ET	28.6	21
<i>Données Manquantes</i>	28	

**Tableau 14 : Caractéristiques et toxicités séquellaires de l'irradiation initiale.**

ET: Ecart type; RT: Radiothérapie; RTE: Radiothérapie Externe

	Toxicités séquellaires urinaires (n=72)	Toxicités séquellaires digestives (n=69)	Dysfonctions érectiles séquellaires (n=40)
<b>Grade 0 (%)</b>	49 (68 %)	61 (88 %)	21 (53 %)
<b>Grade 1 (%)</b>	21 (29 %)	7 (10 %)	10 (25 %)
<b>Grade 2 (%)</b>	2 (3 %)	1 (1 %)	8 (20 %)
<b>Grade 3 (%)</b>	0	0	1 (3 %)

**Tableau 15** : Toxicités séquellaires de la radiothérapie initiale, selon la classification CTCAE v4.03.

Une HT initiale a été prescrite chez 37 patients (48 % des 77 patients évaluables pour ce critère), et sa durée médiane de prescription était de 33 mois, **Tableau 16**.

Caractéristiques de l'hormonothérapie initiale	n	%
<b>Hormonothérapie initiale</b>	37/77	48%
<i>Données Manquantes</i>	22	
<b>Durée (mois)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	33	(3 ; 72)
Moyenne – ET	29.1	22.5
<i>Données Manquantes</i>	10	

**Tableau 16** : Caractéristiques de l'hormonothérapie initiale.

ET: Ecart Type

## II) Caractéristiques à la récurrence et caractéristiques du traitement de rattrapage

### a. Caractéristiques à la récurrence

Le délai médian entre la fin de la RT initiale et la récurrence histologique était de 6.7 ans (1.8 – 17.4) (**Tableau 17**). L'analyse anatomopathologique a confirmé la récurrence locale chez l'ensemble des patients et a montré une atteinte bilatérale pour 35 (42 %) d'entre-eux. La plupart des patients ont bénéficié d'un bilan supplémentaire local par IRMmp (n=86, soit 87 %)

et un bilan d'extension par TEP Choline (n=93, soit 94 %). Neuf patients issus de l'EIO, soit 45 % des patients italiens, n'avaient pas d'IRM à la récurrence. L'IRM montrait une effraction capsulaire chez 17 patients, soit 25 % des cas. La TEP Choline montrait une hyperfixation prostatique chez 88 patients, soit 95 % des cas. Le PSA médian avant traitement était de 4.6 ng/mL. Le TD PSA médian était de 12 mois. Un tiers (34 %) des patients ont reçu une HT à la récurrence, la durée médiane de prescription était de 13.2 mois (2.7 – 72) (**Tableau 18**).

<b>Données à la récurrence (n=99)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Âge à la récurrence (années)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	71	(55 ; 87)
<b>Score OMS à la récurrence</b>		
0	62	87%
1	9	13%
<i>Données Manquantes</i>	28	
<b>Délai fin de RT initiale et récurrence histologique (années)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	6.7	(1.8 ; 17.4)
Moyenne - ET	7.5	3.4
<i>Données Manquantes</i>	5	
<b>Patients biopsiés</b>	99	100%
<b>Nombre de biopsies</b>		
Médiane - (Extrêmes)	12	(2 ; 27)
Moyenne - ET	12.6	3.9
<i>Données Manquantes</i>	15	
<b>Biopsie(s) dirigée(s)</b>	45/77	59%
<i>Données Manquantes</i>	22	
<b>Nombre de biopsies atteintes</b>		
Médiane - (Extrêmes)	4	(1 ; 13)
Moyenne - ET	4.4	3.4
<i>Données Manquantes</i>	15	
<b>Atteinte en anatomopathologie</b>		
Unilatérale	48	58%
Bilatérale	35	42%
<i>Données Manquantes</i>	16	



<b>Données à la récurrence (n=99)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Score de Gleason à la récurrence</b>		
Gleason 6 (3 + 3)	10	14%
Gleason 7 (3 + 4)	18	25%
Gleason 7 (4 + 3)	20	27%
Gleason 8 (4 + 4)	19	26%
Gleason 9 - 10	6	8%
<i>Données Manquantes</i>	26	
<b>IRM à la récurrence</b>	86/99	87%
<b>Délai IRM - Biopsie à la récurrence (mois)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	-1	(-20 ; 84)
Moyenne - ET	0.1	11.5
<i>Données Manquantes</i>	28	
<b>Lésion Unilatérale / Bilatérale en IRM</b>		
Unilatérale	45	64%
Bilatérale	25	36%
<i>Données Manquantes</i>	29	
<b>Effraction capsulaire</b>	17/68	25%
<i>Données Manquantes</i>	31	
<b>TEP Choline à la récurrence</b>	93/99	94%
<b>Atteinte à la TEP</b>		
TEP normale	4	4%
Prostatique unilatérale	71	77%
Prostatique bilatérale	12	13%
Autre	5	5%
<i>Données Manquantes</i>	1	
<b>PSA référence avant nouveau ttt (CK, HT)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	4.6	(2 ; 38.3)
<b>Temps de doublement du PSA (mois)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	12	(3 ; 82)
<i>Données Manquantes</i>	41	

**Tableau 17 : Données cliniques, histologiques, biologiques, morphologiques et fonctionnelles à la récurrence.**

CK : CyberKnife® ; ET : Ecart Type ; HT : Hormonothérapie ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; TEP : Tomographie par Emission de Positons ; ttt : traitement.

Caractéristiques de l'hormonothérapie à la récurrence	n	%
<b>Hormonothérapie à la récurrence</b>	33/96	34%
<i>Données Manquantes</i>	3	
<b>Durée hormonothérapie (mois)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	13.2	(2.7 ; 72)
Moyenne - ET	22.1	26.3
<i>Données Manquantes</i>	1	

**Tableau 18 : Caractéristiques de l'hormonothérapie à la récurrence.**

ET : Ecart Type.

### b. Caractéristiques du traitement de rattrapage

Le schéma de ré-irradiation stéréotaxique le plus fréquemment utilisé était 36 Gy en 6 fractions (n=62, soit 63 %) et correspondait à 78 % des schémas de prescription en France, **Tableau 19**. La ré-irradiation débutait à un délai médian de 7.5 ans de la fin de la RT initiale et à un délai médian de 2.6 mois de la récurrence histologique. L'étalement médian de la RS était de 12 jours. Neuf patients (9 %), ont bénéficié de la pose d'un espaceur de type ballonnet. Le volume de traitement correspondait à toute la glande prostatique pour 48 patients (48 % de l'effectif), une hémiprostata chez 18 patients (18 %), exclusivement focal chez 32 patients (32 %), et les vésicules séminales seules pour 1 patient (1 %). La valeur médiane de l'isodose de prescription était de 82 %.

Ré-irradiation stéréotaxique (n=99)	n	%
<b>Âge lors de la pose des fiduciels (années)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	72	(57 ; 87)
Moyenne - ET	71.6	6.4
<b>Délai 1<sup>ère</sup> irradiation et ré-irradiation (années)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	7.5	(2 ; 18)
Moyenne - ET	8.1	3.5
<i>Données Manquantes</i>	5	

<b>Étalement du CK (jours)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	12	(4 ; 23)
Moyenne - ET	11.7	3.3
<i>Données Manquantes</i>	12	
<b>Utilisation d'un espaceur</b>		
Non	87	91%
Oui (ballonnet)	9	9%
<i>Données Manquantes</i>	3	
<b>Traitement</b>		
Focal (<50% de la prostate)	32	32%
Hémi-prostatique	18	18%
Toto-prostatique	48	48%
Vésicules Séminales seules	1	1%
<b>Dose (Gy)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	36	(25 ; 36.25)
Moyenne - ET	34.1	3.5
<b>Nombre de fractions</b>		
5	35	35%
6	64	65%
<b>Schéma de ré-irradiation</b>		
36.25 Gy en 5 fr	5	5%
36 Gy en 6 fr	62	63%
35 Gy en 5 fr	9	9%
30 Gy en 6 fr	2	2%
30 Gy en 5 fr	13	13%
25 Gy en 5 fr	8	8%
<b>Isodose de prescription (%)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	82	(68 ; 93)
Moyenne - ET	81.6	5.6
<i>Données Manquantes</i>	31	
<b>Volume prostatique (cm<sup>3</sup>)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	33.1	(12.7 ; 87.2)
Moyenne - ET	37.1	15.4
<i>Données Manquantes</i>	47	
<b>Volume GTV (cm<sup>3</sup>)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	15.6	(0.6 ; 87.2)
Moyenne - ET	19.8	17.7
<i>Données Manquantes</i>	24	

<b>D 98 GTV (Gy)</b>	
Médiane - (Extrêmes)	35.7 (6 ; 41)
<i>Données Manquantes</i>	19
<b>D 50 GTV (Gy)</b>	
Médiane - (Extrêmes)	39.3 (17.4 ; 48.8)
<i>Données Manquantes</i>	19
<b>Volume PTV (cm<sup>3</sup>)</b>	
Médiane - (Extrêmes)	33.9 (2.6 ; 131)
<i>Données Manquantes</i>	6
<b>D 98 PTV (Gy)</b>	
Médiane - (Extrêmes)	31.9 (3.8 ; 36.3)
<i>Données Manquantes</i>	16
<b>D 50 PTV (Gy)</b>	
Médiane - (Extrêmes)	38 (15.4 ; 45.1)
<i>Données Manquantes</i>	16
<b>D 2% Rectum (Gy)</b>	n=87
Médiane - (Extrêmes)	26.2 (6.8 ; 34.5)
<i>Données Manquantes</i>	16
<b>D 2% Paroi rectale (Gy)</b>	n=11
Médiane - (Extrêmes)	31.5 (4.8 ; 37.4)
<b>D 2% Vessie (Gy)</b>	n=88
Médiane - (Extrêmes)	23.4 (2.6 ; 36)
<b>D 2% Paroi vésicale (Gy)</b>	n=10
Médiane - (Extrêmes)	31.6 (22 ; 38.7)
<b>D 2% urètre (Gy)</b>	
Médiane - (Extrêmes)	36.4 (11.3 ; 43.2)
<i>Données Manquantes</i>	76

**Tableau 19 : Caractéristiques du traitement de rattrapage.**

CK : CyberKnife® ; CTV : Volume Cible Anatomo-Clinique ; ET : Ecart Type ; GTV : Volume Tumoral Macroscopique ; PTV : Volume Cible Prévisionnel ; RTE : Radiothérapie Externe.

Dx% : Dose reçue par x % de l'organe d'intérêt.

### III. Données biologiques de suivi

Le délai médian de suivi était de 22.8 mois (2.4 – 88.8) (**Tableau 20**). Le nadir médian du PSA était de 0.5 ng/mL, et était obtenu à un délai médian de 10.7 mois à partir de la ré-irradiation. Sept patients (9 %) ont présenté un rebond de PSA. La valeur médiane du rebond était de 1.8 ng/mL et était obtenu à un délai médian de 20.2 mois après la ré-irradiation.

Données biologiques de suivi	n	%
<b>Nadir PSA (ng/mL)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	0.5	(0 ; 17)
Moyenne - ET	1.3	2.7
Données Manquantes	10	
<b>Délai CK-nadir PSA (mois)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	10.7	(1.5 ; 40.8)
Données Manquantes	12	
<b>Effet rebond</b>	7/76	9%
Données Manquantes	23	
<b>PSA max au rebond (ng/mL)</b>	n=7	
Médiane - (Extrêmes)	4.4	(1.1 ; 20.2)
<b>Valeur du rebond</b>	n=7	
Médiane - (Extrêmes)	1.8	(0.4 ; 5.2)
<b>Délai d'apparition du rebond (mois)</b>	n=7	
Médiane - (Extrêmes)	20.2	(5.4 ; 55)
<b>Dernier PSA (ng/mL)</b>		
Médiane - (Extrêmes)	1.4	(0 ; 101)
Données Manquantes	8	

**Tableau 20 : Données biologiques de suivi au décours du traitement de rattrapage.**

CK : CyberKnife® ; ET : Ecart Type ; RTE : Radiothérapie Externe.

## IV. Analyse de l'efficacité du traitement de rattrapage

### a. Données d'efficacité

Durant le suivi, 7 patients (7 %) sont décédés et un seul décès était lié au CaP. De plus, 32 patients (32 %) ont présentés un événement du critère SSRB, dont 29 récidives sans décès ultérieur (**Tableau 21**). Sept patients ont présenté une évolution à distance durant le suivi.

Données de suivi	n	%
<b>Statut aux DN</b>		
Décédé	7	7%
<i>Décès lié au cancer</i>	1	1%
Vivant	92	93%
<b>Récidive biochimique *</b>	32/99	32%
<b>OMS à la 2<sup>ème</sup> récidive</b>		
0	20	83%
1	3	13%
3	1	4%
<b>Type de récidive à la TEP Choline</b>	n=32	
Locale (PTV)	4	4%
Prostatique autre	6	7%
Ganglionnaire pelvienne **	7	8%
Ganglionnaire autre	2	2%

Osseuse	4	4%
Diffuse (os + viscérale +/- gg)	1	1%
Imagerie normale	1	1%
Imagerie non réalisée	1	1%
<i>Données Manquantes</i>	6	7%
<b>Grade de la toxicité digestive aux DN</b>		
0	76	87%
1	10	11%
2	1	1%
<i>Manquant</i>	12	
<b>Grade de la toxicité urinaire aux DN</b>		
0	46	55%
1	27	32%
2	11	13%
<i>Manquant</i>	15	

**Tableau 21 : Données de suivi des patientes aux décours de la ré-irradiation.**

DN : Dernières Nouvelles ; PTV : Volume Cible Prévisionnel ; TEP : Tomographie par Emission de Positons.

\* 2 patients ne respectant pas les critères de Phoenix ont pourtant été considérés en récidive biochimique, car l'un a été traité précocement par HT pour une récidive après sa ré-irradiation et l'autre a bénéficié d'un traitement ciblé sur sa lésion osseuse avant d'atteindre les critères de Phoenix.

\*\* 2 patients avaient une récidive de type « ganglionnaire pelvienne » avant la récidive biochimique. Il n'ont pas été considéré en récidive biochimique car ont bénéficié d'une nouvelle irradiation stéréotaxique permettant le contrôle de la maladie (ces 2 types de récidives ne sont pas pris en compte dans ce tableau).

### b. Analyse des taux de survie

Le **Tableau 22** présente, pour chaque type de survie, le nombre d'événements survenus, la médiane et le taux de survie en fonction du temps. Les taux de SG à 2, 3 et 5 ans étaient respectivement de 96 % [IC95% : 87-99], 91 % [IC95% : 80-96], et 87 % [IC95% : 71-95]. Les taux de SSRB à 2, 3 et 5 ans étaient respectivement de 72 % [IC 95% : 60–81%], 52 % [IC 95% : 39–64%], et 31 % [IC 95% : 15–49%].

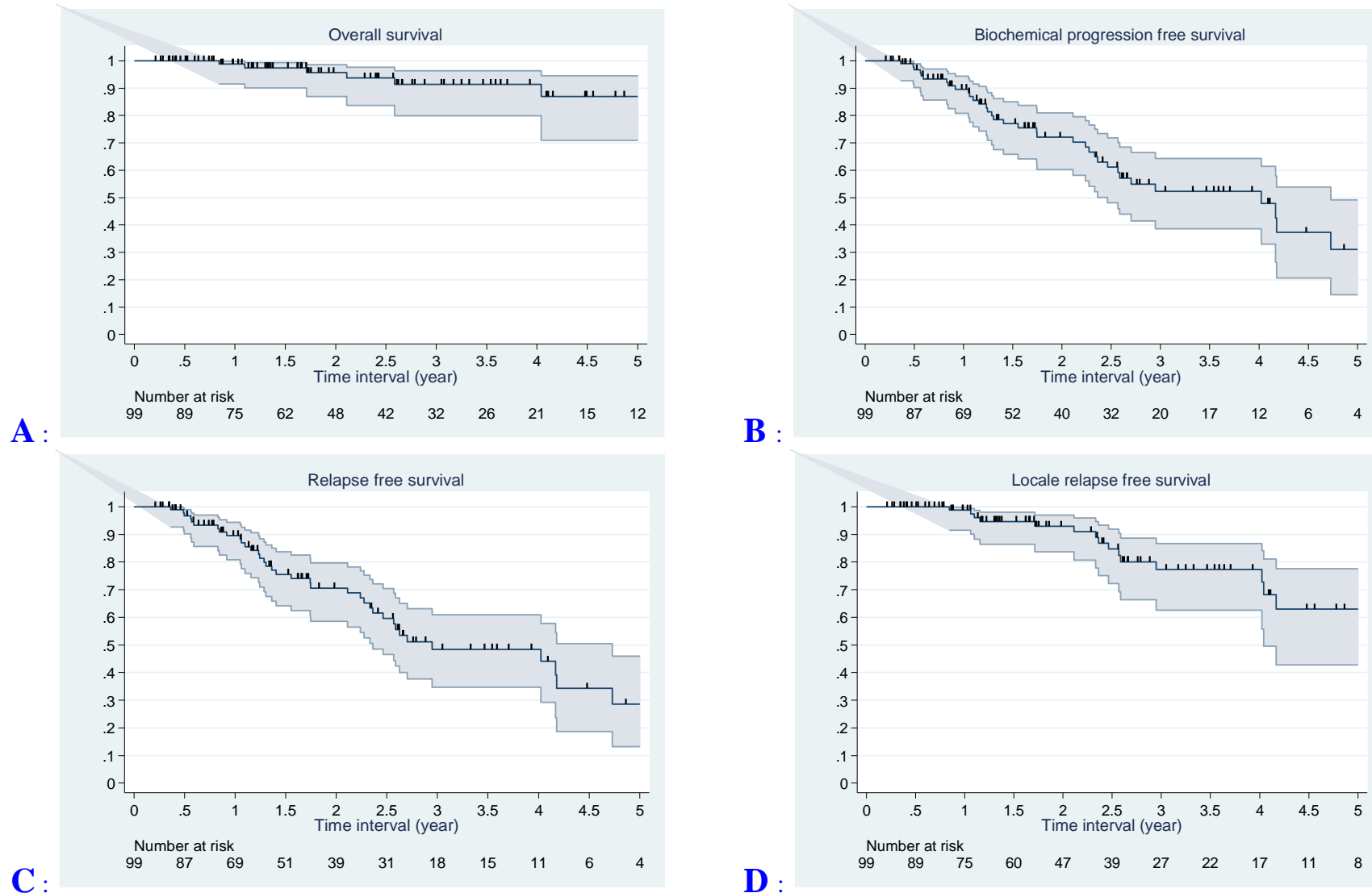
Critère de survie	SG	SSRB	SSR	SSRL
<b>Médiane (année et IC95%)</b>	<i>Non atteinte</i>	4.0 2.5-4.7	2.9 2.4-4.7	5.5 4.0-...
<b>Taux de survie</b>	<b>% [IC95%]</b>	<b>% [IC95%]</b>	<b>% [IC95%]</b>	<b>% [IC95%]</b>
1 an	99 92-100	90 81-94	90 81-94	99 92-100
<b>2 ans</b>	<b>96 87-99</b>	<b>72 60-81</b>	<b>71 59-80</b>	<b>93 84-97</b>
3 ans	91 80-96	52 39-64	48 35-61	77 63-87
4 ans	91 80-96	52 39-64	48 35-61	77 63-87
5 ans	87 71-95	31 15-49	29 13-46	63 43-78

**Tableau 22 : Analyse des différentes survies.**

[IC95%] : Intervalle de Confiance à 95% ; SG : Survie Globale ; SSR : Survie Sans Récidive ; SSRL : Survie Sans Récidive Locale ; SSRB : Survie Sans Récidive Biologique

### c. Analyse des courbes de survie

Les courbes de survie sont présentées en **Figure 4**.



**Figure 4 :** Courbe de (A) survie globale, (B) survie sans récurrence biochimique, (C) survie sans récurrence et (D) survie sans récurrence locale des patients de l'étude CK-rétro-PRO, avec leurs intervalles de confiance à 95%.



#### d. Facteurs pronostiques de survie

Les modèles de Cox univariés ont montré que seule la classification de D'Amico initiale était pronostique de la SSRB (p=0.025) et de la SSR (p=0.037), **Tableau 23**. Par ailleurs, le score de Gleason tendait à être un facteur pronostique de SSRB (p=0.059), et de SSR (p=0.05) sans atteindre le seuil de significativité, mais était lié à la classification de D'Amico initiale. De ce fait, le modèle multivarié n'a pas d'intérêt.

De plus, le schéma d'irradiation, la dose de RS et le volume traité n'étaient pas associés à un pronostic particulier de SSRL dans notre étude. Le TD PSA a été analysé sur la SSRB par un modèle de Cox et n'apparaissait pas comme facteur pronostique, qu'il soit considéré comme une variable quantitative continue (HR=1.00 [IC95% : 0.97-1.03], P=0.95) ou discontinue <10 mois vs ≥10 mois (HR=1.56 [IC95% : 0.51-4.77], P=0.43).

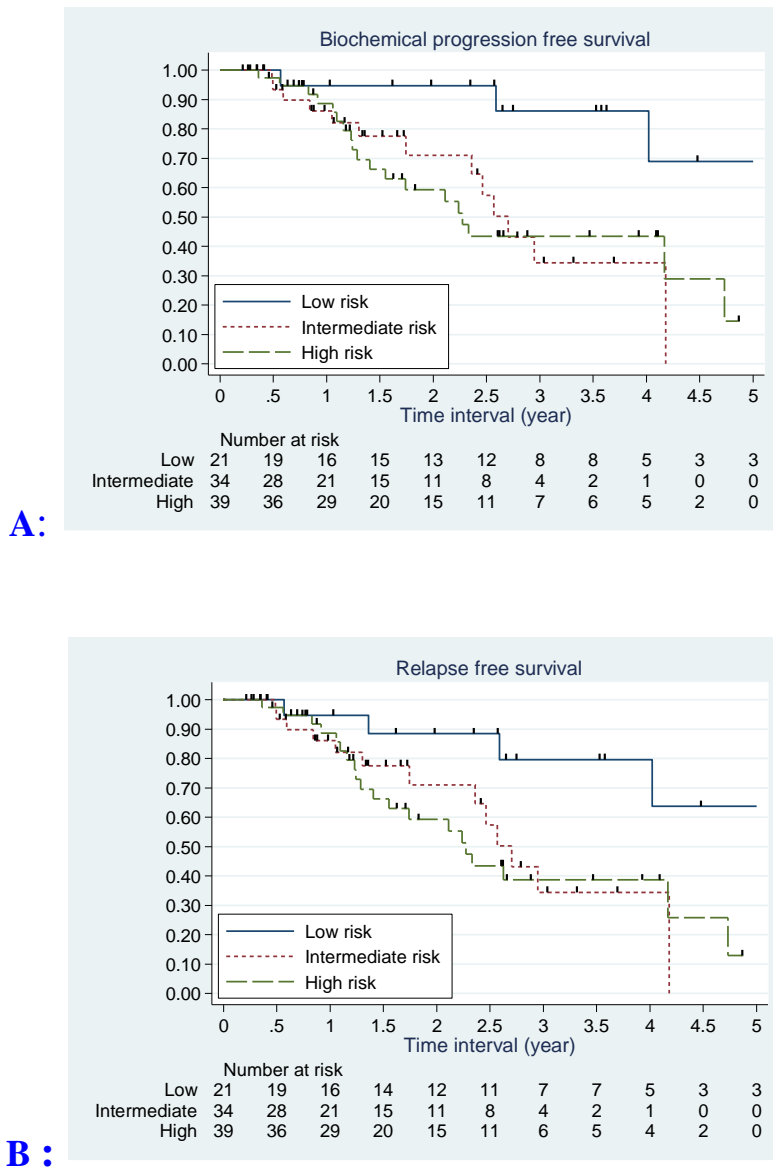
Facteur	SSRB		SSR		SSRL	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
<b>Gleason initial</b>	1.59 (0.98-2.56)	0.059	1.58 (1-2.5)	0.050	1.35 (0.71-2.58)	0.359
<b>Gleason initial</b>		0.051		0.054		0.606
≤ 6	1		1		1	
7	2.56 (1.14-5.72)		2.5 (1.15-5.44)		1.42 (0.51-3.96)	
≥ 8	3.36 (0.73-15.5)		2.98 (0.65-13.6)		2.59 (0.31-21.5)	
<b>Classification de D'Amico</b>		<b>0.025</b>		<b>0.037</b>		
Faible Risque	1		1		-	
Risque Intermédiaire	5.2 (1.45-18.6)		3.73 (1.19-11.6)		-	
Haut Risque	5.27 (1.55-17.9)		4.06 (1.38-12)		-	
<b>Dose RTE initiale</b>	-		-		0.91 (0.8-1.03)	0.128
<b>PSA avant second ttt (CK, HT)</b>	1.03 (0.98-1.08)	0.264	1.02 (0.97-1.07)	0.441	-	
<b>PSA avant second ttt (CK, HT)</b>		0.209		0.307		
<10	1		1		-	
[10-20]	2.11 (0.92-4.88)		1.89 (0.83-4.35)		-	
>20	0.92 (0.12-6.8)		0.83 (0.11-6.15)		-	

<b>Temps de doublement PSA</b>	1 (0.97-1.03)	0.953	1 (0.97-1.02)	0.788	-
<b>Temps de doublement PSA</b>		0.432		0.932	
<10 mois	1		1		-
≥10 mois	1.56 (0.51-4.77)		1.05 (0.38-2.9)		-
<b>Hormonothérapie</b>		0.312		0.625	
Non	1		1		-
Oui	0.7 (0.35-1.4)		0.85 (0.44-1.65)		-
<b>Schéma</b>		0.165		0.283	0.903
Faible dose	1		1		1
Forte dose	0.62 (0.32-1.22)		0.7 (0.36-1.35)		0.94 (0.34-2.56)
<b>Traitement</b>					0.379
Focal	-		-		1
Hémi-prostatique	-		-		1.42 (0.32-6.37)
Toto-prostatique	-		-		0.58 (0.17-1.96)

**Tableau 23 : Analyse univariée de facteurs pronostiques de survie selon le modèle de Cox.**

HR : Hazard Ratio ; Réf : référence ; SSR : Survie Sans Récidive ; SSRB : Survie Sans Récidive Biologique ; SSRL : Survie Sans Récidive Locale ; tt : traitement.

Les courbes de survie selon les facteurs pronostiques significatifs au seuil  $p < 0.05$  en analyse univariée sont présentées dans la **Figure 5**.



**Figure 5 : Courbes de survie à la récurrence en fonction de la classification de D'Amico initiale.**

Courbe de survie sans récurrence biochimique (A) et de survie sans récurrence (B) en fonction de la classification de D'Amico initiale.

## V. Tolérance aigüe et tardive de la ré-irradiation

Les toxicités aigües étaient évaluables pour 98 patients et les toxicités tardives l'ont été pour 93 patients en raison d'un manque de donnée. 8 % et 1 % des patients ont présenté une toxicité aigüe évaluable de grade 2 et 3, respectivement et 24 % et 2 % des patients ont présenté une toxicité tardive évaluable de grade 2 et 3, respectivement, **Tableau 24**.

Grade maximal (n = 99)	Toxicités aigües		Toxicités tardives	
	n	%	n	%
<b>0</b>	52	53%	38	41%
<b>1</b>	37	38%	31	33%
<b>2</b>	<b>8</b>	<b>8%</b>	<b>22</b>	<b>24%</b>
<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1%</b>	<b>2</b>	<b>2%</b>
<i>Patients inévaluables</i>	<i>1</i>		<i>6</i>	

**Tableau 24 : Toxicités globales maximales par patient gradées selon la classification CTCAE v4.03.**

*Remarque : Les 6 patients évaluables pour la toxicité aigüe mais inévaluables pour la toxicité tardive ont été considérés comme évaluables pour la toxicité globale. Pour ces 6 patients, le grade maximal pour les toxicités aigües était considéré comme nul. La dysfonction érectile tardive n'était évaluable que chez 16 patients, pour les autres patients le grade maximal était considéré comme nul.*

**Toxicités aiguës :**

Aucun patient n'a développé de toxicité digestive aiguë de grade > 1, 8 patients (8 %) ont développé une toxicité urinaire aiguë de grade 2 et 1 patient (1 %) a développé une toxicité urinaire aiguë de grade 3, **Tableau 25**.

<b>Toxicités aiguës (Grade maximal) n = 98</b>	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>NR</b>
<b>Digestives</b>	<b>85 87%</b>	<b>13 13%</b>	<b>0 0%</b>	<b>0 0%</b>	<b>0 0%</b>
Rectites	90 92%	8 8%	0	0	
Rectorragies	94 96%	4 4%	0	0	
Obstructions rectales	97 99%	1 1%	0	0	
<b>Urinaires</b>	<b>54 56%</b>	<b>34 35%</b>	<b>8 8%</b>	<b>1 1%</b>	<b>1 1%</b>
Cystites / Douleurs / Urgences urinaires	68 70%	25 26%	4 4%	0	
Obstructions / Rétentions urinaires	90 93%	4 4%	3 3%	0	
Hématuries	92 95%	3 3%	1 1%	1 1%	
Incontinences urinaires	96 99%	1 1%	0	0	

**Tableau 25 : Toxicités aiguës de la ré-irradiation gradées selon la classification CTCAE v4.03.**

NR : Non Rapporté

**Toxicités tardives :**

La dysfonction érectile tardive n'était rapportée que chez 16 patients ; 8 ont présenté une toxicité de grade  $\geq 2$  (grade 2 : n=7 soit 44 % ; grade 3 : n=1 soit 6 %). Seulement 2 patients (2%) ont présenté une toxicité digestive tardive de grade 2, mais 15 patients (16 %) ont présenté au moins une toxicité urinaire de grade 2, 1 patient (1 %) a présenté des toxicités urinaires de grade 3 (cystite et fistule) et 1 patient (1 %) a présenté une névrite de grade 3, **Tableau 26**.

<b>Toxicités tardives (Grade maximal) n = 93</b>	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>NR</b>
<b>Digestives</b>	<b>78 84%</b>	<b>13 14%</b>	<b>2 2%</b>	<b>0 0%</b>	<b>0 0%</b>
Rectites / Douleurs rectales	84 90%	10 11%	1 1%	0	
Rectorragies	89 96%	3 3%	1 1%	0	
<b>Dysfonctions érectiles</b>	<b>5 31%</b>	<b>3 19%</b>	<b>7 44%</b>	<b>1 6%</b>	<b>77 83%</b>
<b>Urinaires</b>	<b>41 44%</b>	<b>36 38%</b>	<b>15 16%</b>	<b>1 1%</b>	<b>0 0%</b>
Cystites / Douleurs / Urgences urinaires	53 57%	30 32%	9 10%	1 1%	
Obstructions / Rétentions urinaires	89 96%	2 2%	2 2%	0	
Hématuries	88 95%	3 3%	2 2%	0	
Incontinences urinaires	89 96%	2 2%	2 2%	0	
Fistules urinaires	92 99%	0	0	1 1%	
Autre	92 99%	0	1 1%	0	
<b>Névrites</b>	<b>92 99%</b>	<b>0 0%</b>	<b>0 0%</b>	<b>1 1%</b>	

**Tableau 26 : Toxicités tardives au décours de la ré-irradiation gradées selon la classification CTCAE v4.03.**

G : Grade ; NR : Non Rapporté.

**Toxicités globales :**

Le **Tableau 27** rapporte les profils de toxicité globale aigüe et tardive par patient.

<b>Toxicités globales aigües et tardives (Grade maximal) n = 98</b>	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>NR</b>
<b>Digestives</b>	<b>74 76%</b>	<b>22 22%</b>	<b>2 2%</b>	<b>0 0%</b>	<b>0 0%</b>
Rectites / Douleurs rectales	81 83%	16 16%	1 1%	0	
Rectorragies	90 92%	7 7%	1 1%	0	
Obstructions rectales	97 99%	1 1%	0	0	
<b>Dysfonctions érectiles</b>	<b>5 5%</b>	<b>3 3%</b>	<b>7 7%</b>	<b>1 1%</b>	<b>82 84%</b>
<b>Urinaires</b>	<b>30 31%</b>	<b>44 45%</b>	<b>21 21%</b>	<b>2 2%</b>	<b>1 1%</b>
Cystites / Douleurs / Urgences urinaires	43 44%	43 44%	10 10%	1 1%	
Obstruction / Rétentions urinaires	88 91%	4 4%	5 5%	0	
Hématuries	87 90%	6 6%	3 3%	1 1%	
Incontinences urinaires	92 95%	3 3%	2 2%	0 0%	
Fistules urinaires	96 99%	0	0	1 1%	
Autre	96 99%	0	1 1%	0	
<b>Névrites</b>	<b>96 99%</b>	<b>0 0%</b>	<b>0 0%</b>	<b>1 1%</b>	<b>0 0%</b>

**Tableau 27 : Toxicités globales aigües et tardives par patient gradées selon la classification CTCAE v4.03.**

G : Grade ; NR : Non Rapporté.

**Facteurs de toxicité maximale (urinaire et digestive) :**

Aucun facteur n'apparaît comme significativement associé à la sévérité de la toxicité évalué par le grade maximal de toxicités, **Tableau 28**. On observe cependant que les schémas de ré-irradiation à forte dose auraient tendance à engendrer un grade maximal de toxicité plus important (31 % contre 9 % de toxicités grade 2-3) que les schémas de ré-irradiation à faibles doses  $p=0.053$  selon le test de Fisher.

Caractéristiques	Grade max 0-1 n=73	Grade max 2-3 n=25	Total n=98	p
<b>Traitement</b>				0.617 (Fisher)
Focal (<50% de la prostate)	21 68%	10 32%	31 100%	
Hémi-prostatique	14 78%	4 22%	18 100%	
Toto-prostatique	37 77%	11 23%	48 100%	
<i>Vésicules Séminales seules *</i>	0	1	1	
<b>Schéma</b>				0.053 (Fisher)
Faible dose (25/5 ou 30/5 ou 30/6)	21 91%	2 9%	23 100%	
Forte dose (35/5 ou 36/6 ou 36.25/5)	52 69%	23 31%	75 100%	
<b>Volume PTV (cm3)</b>				0.882
Median - (Range)	34.5 (2.6 ; 131)	32.9 (10.5 ; 118.6)	33.9 (2.6 ; 131)	(Wilcoxon)
Moyenne – Ecart Type	42.2 30.7	38.9 24.6	41.1 29.2	
<i>Manquant</i>	4	2	6	

**Tableau 28** : Relation entre le grade maximal des toxicités urinaires et digestives et les données de ré-irradiation.

\* le traitement « Vésicules Séminales seules » n'a pas été pris en compte dans calcul du test de Fisher exact car 1 seul patient était représenté dans cette catégorie

Remarque : dans ce tableau, le grade des dysfonctions érectiles n'est pas pris en compte en raison d'un nombre trop important de données manquantes





## DISCUSSION

Le traitement local de rattrapage lors d'une récurrence locale d'un CaP après irradiation a pour objectif d'être curatif. Dans notre étude, nous avons recueilli les données de la plus grande cohorte de ré-irradiation stéréotaxique pour les CaP. Cette étude montre un taux de SSRB de 72 % à 2 ans et de 52 % à 4 ans avec une médiane de SSRB de 4 ans [IC 95% : 2.5 – 4.7 ans].

Ce taux de contrôle de la maladie est parmi les plus importants rapporté dans la littérature après une ré-irradiation stéréotaxique pour un CaP. En effet, la plupart des études (58,65,66,113–115) ont rapporté des taux de SSRB inférieurs. Ainsi, dans la dernière étude italienne, Zerini *et al.* rapportaient un taux de contrôle biochimique de 41 % à 21 mois (114) et dans l'étude lilloise, Leroy *et al.* rapportaient un contrôle biochimique de 54 % à 2 ans (58). Seule l'étude américaine de Fuller *et al.* retrouvait un contrôle biochimique plus satisfaisant de 82 % à 2 ans (81). Dans notre étude, 2 patients ne respectant pas les critères de Phoenix ont été considérés en récurrence biochimique car l'un a été traité par HT pour une récurrence précoce et l'autre a bénéficié d'un traitement ciblé sur une lésion osseuse apparue. Dans notre série, la SSRB à 5 ans était estimée à 31 % [IC 95% : 15 – 49%].

Les estimations de suivi à long terme semblent montrer que le contrôle biochimique est comparable voire légèrement inférieur à celui obtenu par les autres traitements de rattrapage. En effet, la SSRB à 5 ans était de 47 à 82 % après prostatectomie de rattrapage dans une large méta-analyse (63), de 28 à 77 % après curiethérapie de rattrapage (75,77), de 50 à 70% après cryothérapie de rattrapage (69,70) et de 20 à 55 % après HIFU de rattrapage (82,84). Ces résultats sont à nuancer par les facteurs de mauvais pronostic de notre population. En effet, l'âge médian à la récurrence était élevé, 72 ans avec un âge extrême de 87 ans, et le décès de toute cause

était un évènement pris en compte dans la SSRB. De plus, 17 patients (25%) avaient un CaP avec effraction capsulaire à l'IRMmp et 78 % des patients étaient atteints d'un CaP de HR ou de RI initialement (HR : n=39, 41 % ; RI : n=34, 36 %), alors que l'EAU (6) recommande de réaliser les traitements de rattrapage par chirurgie et cryothérapie pour des patients hautement sélectionnés, de FR. De plus, notre étude retrouve que la classification de D'Amico est le seul facteur pronostique de la SSRB, avec un *hazard ratio* de 5.2 [IC95% : 1.45 – 18.6] pour les RI et de 5.27 [IC 95% : 1.55 – 17.9] pour les HR. C'est d'ailleurs la première et la seule étude de ré-irradiation stéréotaxique qui montre que ce facteur est pronostique de SSRB et de SSR.

Cette étude montre également des taux de SG et SSR intéressants, respectivement de 96% et 71 % à 2 ans et de 91 et 48 % à 4 ans. La médiane de SSR était de 2.9 ans [IC95% : 2.4 – 4.7], tandis que la médiane de SG n'était pas atteinte. De la même manière, les taux de SSR se retrouvaient parmi les plus importants rapportés dans la littérature (58,65,66,113–115). En effet, dans l'étude de Jereczek-Fossa *et al.*, la médiane de SSR était de 13 mois et le taux de SSR à 30 mois était de 22 % (65). Dans notre étude, la SSR était voisine de la SSRB car seuls 2 patients avaient présenté une rechute clinique ou en imagerie qui ne respectait pas les critères de Phoenix. Ces 2 patients ont en effet développé une récurrence ganglionnaire pelvienne détectée très précocement par la TEP Choline. Ils ont bénéficié d'une nouvelle irradiation stéréotaxique ciblée par CyberKnife<sup>®</sup> permettant au décours un contrôle de leur maladie.

Dans notre série, le taux de contrôle local était également très satisfaisant, avec 93 % de contrôle local à 2 ans et 77 % à 4 ans. Ces valeurs sont en accord avec les données de la littérature. En effet, dans les précédentes études de ré-irradiation stéréotaxique, 0 à 21 % de récurrences locales après 1 à 2 ans de suivi étaient observées (58,66,81). Seule l'étude Américaine de Fuller *et al.* avait retrouvé un meilleur contrôle local (100 %) à 2 ans (81). Dans cette étude, ces très bons résultats peuvent être expliqués par une ré-irradiation précoce avec une faible

charge tumorale et l'utilisation d'un schéma de ré-irradiation (34 Gy en 5 fractions) qui délivre une EQD2 plus élevée que le schéma le plus couramment utilisé dans notre étude (36 Gy en 6 fractions) (*cf* Tableau 10). Pourtant, dans notre série, il n'a pas été démontré que le score de Gleason ou le PSA initial, le schéma de ré-irradiation, la dose de ré-irradiation ou le traitement (toto-prostatique, hémi-prostatique ou focal) étaient liés à la SSRL, probablement par manque de puissance statistique.

La tolérance aigüe de la ré-irradiation était excellente. Seuls 8 % et 1 % des patients ont présenté une toxicité aigüe urinaire de grade 2 et 3, respectivement. Aucun patient n'a présenté de toxicité aigüe digestive de grade > 1. Ces taux de toxicités aigües sont en accord avec les résultats rapportés dans la littérature (66,114). Néanmoins, certaines études ont rapporté des toxicités aigües plus importantes avec jusque 22 % de toxicités urinaires aigües de grade 2 (115) et 7 % de grade 3 (65), et jusque 25 % de toxicités digestives de grade 2 (115).

La tolérance tardive de la ré-irradiation était bonne. En effet, seuls 24 % et 2 % des patients ont présenté une toxicité de grade 2 et 3 respectivement, toutes toxicités tardives confondues (urinaires, digestives ou sexuelles) avec un suivi médian de 22.8 mois. Les toxicités urinaires étaient plus fréquentes que les toxicités digestives. Ainsi, 16 % et 1 % des patients ont rapporté une toxicité urinaire tardive de grade 2 et 3, respectivement, et seulement 2 % des patients ont présenté une toxicité digestive tardive de grade 2. Un patient (1 %) a développé une névrite de grade 3. Parmi les patients évaluables pour la dysfonction érectile (n=16), 44 % et 6 % ont présenté des toxicités de grade 2 et 3, respectivement. Les toxicités tardives constatées dans notre étude sont comparables aux données de la littérature. Néanmoins, 2 études ont rapporté 3 et 8 % de toxicités urinaires tardives de grade 4 (81,115). Ces 2 études utilisaient des

schémas de dose de 34 Gy en 5 fractions et 35 Gy en 5 fractions, délivrant tous deux des EQD2 élevées sur la glande prostatique en totalité, ce qui peut expliquer les sur-toxicités observées.

Notre étude n'a pas retrouvé de facteurs cliniques ou dosimétriques prédictifs de toxicité, probablement en raison du faible nombre de patients développant une toxicité. Il en était de même dans les autres séries (116).

Comparativement aux autres traitements de rattrapage, il semblerait que la ré-irradiation stéréotaxique soit légèrement mieux tolérée. La chirurgie et la curiethérapie de rattrapage sont des traitements invasifs. Après chirurgie de rattrapage, les taux de complications sévères (grade 3 à 5) sont importants et s'étalent de 0 à 25 % (63). La majorité des patients (21 à 90 %) développent au décours de la chirurgie une incontinence urinaire et une majoration de leur dysfonction érectile (80 à 100 %) (63). Les complications post-opératoires semblent moins importantes dans les publications les plus récentes sauf en termes de sténose anastomotique avec des taux stables, allant jusqu'à 41 % (63). La curiethérapie de rattrapage engendre des taux de toxicité tardive urinaire de grade 2 et 3, respectivement de 0 à 24 % et de 0 à 12 %, supérieurs aux taux de toxicité digestive tardive, d'après Créhange *et al.* (80).

Les autres traitements de rattrapage, comme la cryothérapie et l'HIFU, ont montré une tolérance tardive comparable à celle de la ré-irradiation stéréotaxique. En effet, dans une large étude portant sur 279 patients, traités par cryothérapie de rattrapage, 11.2 % (6.8 % de rétentions urinaires et 4.4 % d'incontinences urinaires) et 3.2 % des patients ont présenté une toxicité urinaire de grade 2 et 3 respectivement. De plus, la plus large étude d'HIFU de rattrapage, incluant 290 patients rapportait des taux d'incontinence urinaire de grade 2 et 3 de 14 % et 9 % respectivement (82). Par ailleurs, 16 % des patients avaient développé des signes obstructifs vésicaux, 2 % une fistule uréthro-rectale, 0.7 % une incontinence anale, 2.7 % une ostéite pubienne et 1.3 % ont reçu une déviation urinaire pour sténose persistante. Au regard des autres

traitements de rattrapage, la RS semble bien tolérée, néanmoins dans notre étude les données de toxicités à long terme ne sont pas disponibles compte tenu du délai de suivi médian de 22.8 mois.

Nos résultats montrent que la prise d'une HT à la récurrence n'était pas un facteur pronostique de SSRB ( $p=0.312$ ) alors que l'étude de Loi *et al.* avait montré que les patients recevant une HT avaient une moins bonne survie sans métastases à distance ( $p=0.0089$ ) (116). Ceci était expliqué par le fait que cette HT était prescrite pour les patients de moins bon pronostic, avec un TD PSA plus court et possiblement des lésions métastatiques infracliniques. Il pourrait donc s'agir d'un facteur confondant. Par ailleurs, probablement par manque de puissance statistique, ni le score de Gleason, ni le schéma d'irradiation, ni le PSA de référence avant le nouveau traitement n'étaient significativement associés à la SSRB.

Notre analyse, a séparé les schémas de faibles doses des schémas de doses élevées avec une limite de dose biologique efficace de 130 Gy avec comme rapport  $\alpha/\beta = 1.85$  Gy. Elle n'a pas trouvé de différence en terme de SSRB dans les 2 groupes ( $p=0.165$ ). A l'inverse, une présentation, de l'équipe de Milan, à l'ESTRO 2018 évaluant 64 patients ré-irradiés de manière stéréotaxique pour un CaP a montré que les patients traités par une dose biologique efficace supérieure à 130 Gy avaient significativement une meilleure SSRB ( $p=0.0036$ ). Le schéma de dose de 30 Gy en 5 fractions était considéré comme inférieur au schéma 35 Gy en 5 fractions (résultats soumis pour publication).

La réalisation d'une IRM prostatique et d'une TEP Choline est jugée comme cruciale. Dans l'étude, 87 % des patients ( $n=86$ ) et en particulier 95 % des patients français ( $n=75/79$ ) ont bénéficié d'une IRM prostatique à la récurrence et 94 % ( $n=93$ ) ont bénéficié d'une TEP Choline à la récurrence. L'émergence et l'amélioration des techniques de la TEP et de l'IRM peuvent

permettre de mieux sélectionner les patients. En effet, de nouveaux traceurs TEP, plus spécifiques de la prostate, émergent comme le *prostate-specific membrane antigen* (PMSA) dont les évaluations précoces sont prometteuses. Ainsi, une étude australienne a évalué l'intérêt de la TEP PMSA de manière prospective chez 38 patients présentant une récurrence biochimique de CaP après traitement curatif (PT exclusive : n=22 ; PT+RTE : n=12 ; RT exclusive : n=4) (52). Les patients avaient une TEP Choline, une TEP PMSA et une TDM au moment de leur récurrence biochimique. De manière très intéressante, il a été montré que 26 patients (68 %) avaient au moins une lésion hyperfixante en TEP, 11 avaient à la fois une TEP Choline et une TEP PMSA positives, 14 avaient exclusivement une TEP PMSA positive et seulement 1 patient avait une TEP Choline positive exclusivement. Les taux de positivité des TEP Choline et PMSA étaient respectivement de 12.5 % et 50 % lorsque le taux de PSA était  $<0.5$  ng/mL ( $p=0.03$ ), 31 % et 69 % lorsque le taux de PSA était compris entre 0.5 et 2 ng/mL ( $p=0.02$ ) et 57 % et 86 % lorsque le taux de PSA était  $> 2.0$  ng/mL ( $p=0.18$ ). De plus, la biopsie de 9 lésions hyperfixantes exclusivement en TEP PMSA a confirmé l'atteinte tumorale alors que l'analyse anatomopathologique de la seule lésion hyperfixante exclusivement en TEP Choline a infirmé l'atteinte néoplasique. Ces résultats préliminaires montrent la supériorité de la TEP PMSA par rapport à la TEP Choline, prédominant surtout en cas de faibles taux de PSA. Or, le diagnostic de lésions à distance lors de la récurrence précoce est un enjeu majeur pour ces patients. La plus large étude évaluant la TEP PMSA lors d'une récurrence biochimique après traitement local d'un CaP retrouvait des taux de détection de lésions de 33 % lorsque le taux de PSA était  $< 0.5$  ng/mL, 71.4 % lorsqu'il était compris entre 0.5 et 1 ng/mL, 93.3 % lorsqu'il était compris entre 1 et 2 ng/mL et 100 % lorsqu'il était  $> 2$  ng/mL (124).

De plus, l'IRM spectroscopique peut être utilisée en adjonction à l'IRMmp. Pucar *et al.* ont évalué de manière prospective l'apport de l'IRM spectroscopique dans une petite série de 9

patients. Ces patients ont ensuite été traités par prostatectomie de rattrapage pour une récurrence locale après irradiation. L'IRM spectroscopique prostatique avait une sensibilité de 77 % et une spécificité de 78 % (125). Néanmoins, la résolution spatiale de l'IRM spectroscopique reste faible et sa technique est difficile. Il n'existe que peu de données dans la littérature et elle reste peu utilisée en pratique. Celle-ci n'est d'ailleurs pas évoquée dans les recommandations du CCAFU (2).

Certains aspects de la RS sont encore à préciser. En effet, les effets radiobiologiques des hypofractionnements extrêmes sont encore mal connus. Les connaissances actuelles sont limitées concernant le retentissement d'un temps par séance supérieur à 30 minutes sur la réparation des lésions sublétales, l'étalement extrêmement raccourci sur la ré-oxygénation et le retentissement de l'utilisation de très fortes doses par séance sur le micro-environnement, notamment immunitaire ou vasculaire (86).

L'utilisation d'une machine dédiée à la RS semble aujourd'hui nécessaire lors d'une ré-irradiation prostatique. En effet, Zilli *et al.* (126) avaient montré dans une série de 14 patients ré-irradiés de manière non stéréotaxique, avec *boost* en curiethérapie pour 10 patients, des taux de toxicités sévères extrêmement importants. Ainsi, à 5 ans de suivi, il avait été observé 43 % de toxicités digestives de grade  $\geq 3$  et 22 % de toxicités urinaires de grade  $\geq 3$ . A la fin du suivi, 4 patients (29%) avaient présenté à la fois une toxicité urinaire et une toxicité digestive de grade 4.

Plusieurs questions primordiales restent ouvertes dans la mise en œuvre de la RS de rattrapage concernant les CaP, comme la sélection des patients (selon l'espérance de vie, les symptômes urinaires), le bilan pré-thérapeutique à réaliser et la définition des volumes (traitement glande entière ou traitement partiel), la délimitation du volume cible en cas de



traitement partiel, la dose prescrite et les doses aux organes à risque. Une problématique commune aux différents traitements focaux est la délimitation des volumes cibles.

Cette étude possède de nombreux points forts. D'abord, elle rapporte, à notre connaissance, la plus grande série de ré-irradiation stéréotaxique pour un CaP. Ensuite, elle a analysé les données de patients très sélectionnés. Ici, tous les patients (n=99) ont eu une confirmation histologique de leur récurrence locale, alors que dans la littérature, seuls 34 cas rétrospectifs de ré-irradiation stéréotaxique avec preuve histologique de récurrence ont été rapportés. De plus, la plupart des patients ont bénéficié d'une TEP Choline afin de s'assurer de l'absence d'évolution à distance et d'une IRMmp dans le cadre du bilan local.

Néanmoins, les limites de ce travail sont nombreuses. Il s'agit en effet de données rétrospectives, avec un manque de données lié à un défaut d'informations dans les dossiers médicaux. Ensuite, le suivi médian est limité, ce qui nous permet d'estimer l'efficacité à court et moyen terme ainsi que les toxicités aiguës, mais les toxicités à long terme ne sont pas encore obtenues. La sélection des patients est encore à améliorer et la TEP PMSA pourrait jouer un rôle clef.

Les résultats de ce travail, permettront d'uniformiser nos pratiques pour la réalisation d'essais cliniques d'escalade de dose ou d'études prospectives randomisées contenant un grand nombre de patients. Cette voie nous permettrait ensuite d'aboutir à des référentiels de prise en charge qui n'existent pas aujourd'hui. Ainsi, Une étude lilloise de phase I-II (AFU-GETUG-31 - NCT03438552), financée par un PHRC K et soutenue par UNICANCER, débutera en juin 2018 pour aider à répondre à cette question (127).



## CONCLUSION

Ce travail suggère que la ré-irradiation stéréotaxique par CyberKnife® d'une récurrence locale de CaP traitée initialement par RT permet d'obtenir une efficacité qui semble comparable aux autres thérapeutiques (chirurgie, cryothérapie, curiethérapie, HIFU). La tolérance aiguë et à moyen terme semble aussi bonne que les autres traitements de rattrapage. Néanmoins, ce travail n'a qu'un suivi à court terme et l'élaboration d'études cliniques prospectives avec de longs suivis est nécessaire.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-386.
2. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2016 Nov;27 Suppl 1:S95-143.
3. Grosclaude P, Remontet L, Daubisse-Marliac L, Velten M, Uhry Z, Leone N, et al. PROSTATE CANCER: INCIDENCE, SURVIVAL AND MORTALITY IN FRANCE. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016 Jul 1;
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
5. de Crevoisier R, Pommier P, Latorzeff I, Chapet O, Chauvet B, Hennequin C. [Prostate cancer external beam radiotherapy]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2016 Sep;20 Suppl:S200-209.
6. Morote J, Comas I, Planas J. Re: Nicolas Mottet, Joaquim Bellmunt, Erik Briers, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2017. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>: How to Assess the Efficacy of Medical Castration. *Eur Urol*. 2018 Feb 13;
7. Dewas S, Lartigau E. [Which follow-up program after radiotherapy?]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2011 Oct;15(6-7):536-9.
8. Denham JW, Lamb DS, Joseph D, Matthews J, Atkinson C, Spry NA, et al. PSA response signatures - a powerful new prognostic indicator after radiation for prostate cancer? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009 Mar;90(3):382-8.
9. Riedinger J-M, Eche N, Bachaud J-M, Crehange G, Fulla Y, Thuillier F. [PSA kinetics after radiotherapy]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009 Aug;67(4):395-404.
10. Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jun 1;53(2):297-303.
11. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA, Holladay CT. The PSA nadir that indicates potential cure after radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 1997 Mar;49(3):322-6.
12. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining

biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965–74.

13. Rouvière O. Imaging techniques for local recurrence of prostate cancer: for whom, why and how? *Diagn Interv Imaging*. 2012 Apr;93(4):279–90.
14. Toledano A, Chauveinc L, Flam T, Thiounn N, Solignac S, Timbert M, et al. PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure: a study of 295 patients with a minimum 3-year followup. *Brachytherapy*. 2006 Jun;5(2):122–6.
15. Romesser PB, Pei X, Shi W, Zhang Z, Kollmeier M, McBride SM, et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Bounce After Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy Is an Independent Predictor of PSA Recurrence, Metastasis, and Survival in Prostate Adenocarcinoma Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jan 1;100(1):59–67.
16. Mitchell DM, Swindell R, Elliott T, Wylie JP, Taylor CM, Logue JP. Analysis of prostate-specific antigen bounce after I(125) permanent seed implant for localised prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2008 Jul;88(1):102–7.
17. Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1085–9.
18. Pickles T, British Columbia Cancer Agency Prostate Cohort Outcomes Initiative. Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations: which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Apr 1;64(5):1355–9.
19. Peng LC, Narang AK, Gergis C, Radwan NA, Han P, Marciscano AE, et al. Effects of perineural invasion on biochemical recurrence and prostate cancer-specific survival in patients treated with definitive external beam radiotherapy. *Urol Oncol*. 2018 Mar 15;
20. Zelefsky MJ, Kattan MW, Fearn P, Fearon BL, Stasi JP, Shippy AM, et al. Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2007 Aug;70(2):283–7.
21. Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE. Perineural invasion and Gleason 7-10 tumors predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA <10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1998 Jul 15;41(5):1087–92.
22. Rodrigues G, Lukka H, Warde P, Brundage M, Souhami L, Crook J, et al. The prostate cancer risk stratification project: database construction and risk stratification outcome analysis. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2014 Jan;12(1):60–9.
23. Warner A, Pickles T, Crook J, Martin A-G, Souhami L, Catton C, et al. Development of ProCaRS Clinical Nomograms for Biochemical Failure-free Survival Following Either Low-Dose Rate Brachytherapy or Conventionally Fractionated External Beam Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Cureus [Internet]*. [cited 2018 Mar 22];7(6). Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494461/>

24. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol*. 2011 Dec;60(6):1133–9.
25. Potters L, Roach M, Davis BJ, Stock RG, Ciezki JP, Zelefsky MJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):1061–5.
26. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Kollmeier M, et al. Anatomic Patterns of Recurrence Following Biochemical Relapse in the Dose-Escalation Era for Prostate Patients Undergoing External Beam Radiotherapy. *J Urol*. 2015 Dec;194(6):1624–30.
27. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1106–11.
28. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):1990–6.
29. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jan 1;70(1):67–74.
30. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007 Jun;8(6):475–87.
31. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4):1056–63.
32. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The Natural History and Predictors of Outcome Following Biochemical Relapse in the Dose Escalation Era for Prostate Cancer Patients Undergoing Definitive External Beam Radiotherapy. *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1009.
33. Benchikh AEF, Villers A, Moreau JL, Richaud P, Rebillard X, Beuzeboc P. [PSA and follow-up after treatment of prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2008 Mar;18(3):137–44.
34. 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*. 1994 May;43(5):649–59.
35. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural

History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1591–7.

36. Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1997 Sep;44(3):213–21.

37. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol*. 1995 Oct;154(4):1412–7.

38. Crook JM, Choan E, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology*. 1998 Apr;51(4):566–72.

39. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):1127–33.

40. Marigliano C, Donati OF, Vargas HA, Akin O, Goldman DA, Eastham JA, et al. MRI Findings of Radiation-Induced Changes in the Urethra and Periurethral Tissues after Treatment for Prostate Cancer. *Eur J Radiol*. 2013 Dec;82(12):e775–81.

41. Renard-Penna R, Michaud L, Cormier L, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Imagery of treated prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2015 Mar;25(3):128–37.

42. Kim CK, Park BK, Lee HM. Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3T diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2009 Feb;29(2):391–7.

43. Morgan VA, Riches SF, Giles S, Dearnaley D, deSouza NM. Diffusion-weighted MRI for locally recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):596–602.

44. Rud E, Baco E, Lien D, Klotz D, Eggesbø HB. Detection of radiorecurrent prostate cancer using diffusion-weighted imaging and targeted biopsies. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Mar;202(3):W241–246.

45. Pickett B, Ten Haken RK, Kurhanewicz J, Qayyum A, Shinohara K, Fein B, et al. Time to metabolic atrophy after permanent prostate seed implantation based on magnetic resonance spectroscopic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jul 1;59(3):665–73.

46. Donati OF, Jung SI, Vargas HA, Gultekin DH, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology*. 2013 Aug;268(2):440–50.

47. Arumainayagam N, Kumaar S, Ahmed HU, Moore CM, Payne H, Freeman A, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting recurrent prostate cancer after radiotherapy. *BJU Int*. 2010 Oct;106(7):991–7.

48. 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*. 2013 May;38(5):305–14.
49. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan;43(1):55–69.
50. 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*. 2014 May;52(5):725–33.
51. Chondrogiannis S, Marzola MC, Ferretti A, Maffione AM, Rampin L, Grassetto G, et al. Role of <sup>18</sup>F-choline PET/CT in suspicion of relapse following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Sep;40(9):1356–64.
52. Morigi JJ, Stricker PD, Leeuwen PJ van, 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*. 2015 Jan 8;56(8):1185–90.
53. Dupic G, Hennequin C. Suivi après radiothérapie des cancers de prostate : évaluation et prise en charge de la toxicité et de la récurrence. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdata/revues/12783218v19i6-7S127832181500133X](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2/fr/data/revues/12783218v19i6-7S127832181500133X) [Internet]. 2015 Sep 29 [cited 2018 Mar 11]; Available from: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1005311/resultatrecherche/13](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/1005311/resultatrecherche/13)
54. Philippou Y, Parker RA, Volanis D, Gnanapragasam VJ. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Meta-Regression Analysis. *Eur Urol Focus*. 2016 Jun;2(2):158–71.
55. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):467–79.
56. Kanoun S, Walker P, Vrigneaud J-M, Depardon E, Barbier V, Humbert O, et al. 18 F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Early Local Recurrence of Prostate Cancer Initially Treated by Radiation Therapy: Comparison With Systematic 3-Dimensional Transperineal Mapping Biopsy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 01;97(5):986–94.
57. Pollack A, Zagars GK, Antolak JA, Kuban DA, Rosen II. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Nov 1;54(3):677–85.
58. Leroy T, Lacornerie T, Bogart E, Nickers P, Lartigau E, Pasquier D. Salvage robotic SBRT for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: preliminary results of the Oscar Lambret Center. *Radiat Oncol Lond Engl* [Internet]. 2017 Jun 9 [cited 2018 Feb 19];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466739/>



59. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun 1;17(6):727–37.
60. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent Androgen Suppression for Rising PSA Level after Radiotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 6;367(10):895–903.
61. van den Bergh RCN, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WKM, Stewart F, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2016;69(5):802–20.
62. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol.* 2011 Jun;59(6):893–9.
63. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):961–71.
64. Gotto GT, Yunis LH, Vora K, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol.* 2010 Jul;184(1):136–42.
65. Jerezek-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.* 2012 Feb 1;82(2):889–97.
66. Janoray G, Reynaud-Bougnoix A, Ruffier-Loubière A, Bernadou G, Pointreau Y, Calais G. Stereotactic body re-irradiation therapy for locally recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy: Initial report. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2016 Jun;20(4):275–81.
67. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD005010.
68. Gevorgyan A, Hétet J-F, Robert M, Duchattelle-Dussaule V, Corno L, Boulay I, et al. [Salvage cryotherapy of prostate cancer after failed external radiotherapy and brachytherapy: Morbidity and mid-term oncological results]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* 2018 Mar 15;
69. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):760–4.
70. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol.* 2008 Aug;180(2):559–63; discussion 563-564.
71. Cosset J-M, Créhange G. [Salvage prostate brachytherapy: A solution for local failures after a primary radiation therapy?]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2017

Dec;21(8):799–803.

72. Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Aug 1;77(5):1338–44.

73. Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, Roach M, Nash M, Gottschalk A, et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jun 1;86(2):324–9.

74. Grado GL. Benefits of brachytherapy as salvage treatment for radiorecurrent localized prostate cancer. *Urology*. 1999 Aug;54(2):204–7.

75. Henríquez I, Sancho G, Hervás A, Guix B, Pera J, Gutierrez C, et al. Salvage brachytherapy in prostate local recurrence after radiation therapy: predicting factors for control and toxicity. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2014 Apr 30;9:102.

76. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, Kan CC, Cohen GN, Donat SM, et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy*. 2014 Apr;13(2):111–6.

77. Peters M, van der Voort van Zyp JRN, Moerland MA, Hoekstra CJ, van de Pol S, Westendorp H, et al. Development and internal validation of a multivariable prediction model for biochemical failure after whole-gland salvage iodine-125 prostate brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Brachytherapy*. 2016 May;15(3):296–305.

78. Wojcieszek P, Szlag M, Głowacki G, Cholewka A, Gawkowska-Suwińska M, Kellas-Ślęczka S, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after primary radiotherapy failure. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2016 Jun;119(3):405–10.

79. Baumann BC, Baumann JC, Christodouleas JP, Soffen E. Salvage of locally recurrent prostate cancer after external beam radiation using reduced-dose brachytherapy with neoadjuvant plus adjuvant androgen deprivation. *Brachytherapy*. 2017 Apr;16(2):291–8.

80. Créhange G, Roach III M, Martin É, Cormier L, Peiffert D, Cochet A, et al. Salvage reirradiation for locoregional failure after radiation therapy for prostate cancer: Who, when, where and how? *Cancer/Radiothérapie*. 2014 Oct;18(5–6):524–34.

81. Fuller DB, Wurzer J, Shirazi R, Bridge SS, Law J, Mardirossian G. High-dose-rate stereotactic body radiation therapy for postradiation therapy locally recurrent prostatic carcinoma: Preliminary prostate-specific antigen response, disease-free survival, and toxicity assessment. *Pract Radiat Oncol*. 2015 Nov 1;5(6):e615–23.

82. Crouzet S, Murat F-J, Pommier P, Poissonnier L, Pasticier G, Rouviere O, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Nov;105(2):198–202.

83. Ahmed HU, Cathcart P, McCartan N, Kirkham A, Allen C, Freeman A, et al. Focal salvage therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy: a pilot study. *Cancer*. 2012 Sep 1;118(17):4148–55.

84. Siddiqui KM, Billia M, Arifin A, Li F, Violette P, Chin JL. Pathological, Oncologic and Functional Outcomes of a Prospective Registry of Salvage High Intensity Focused Ultrasound Ablation for Radiorecurrent Prostate Cancer. *J Urol*. 2017 Jan;197(1):97–102.
85. Golbari NM, Katz AE. Salvage Therapy Options for Local Prostate Cancer Recurrence After Primary Radiotherapy: a Literature Review. *Curr Urol Rep*. 2017 Aug;18(8):63.
86. Irradiation hypofractionnée du cancer de prostate : quelles connaissances radiobiologiques en 2017 ? *Cancer/Radiothérapie*. 2017 Oct 1;21(6–7):447–53.
87. Henderson DR, Tree AC, van As NJ. Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2015 May;27(5):270–9.
88. Lennernäs B, Nilsson S, Levitt S. Hypofractionation for radiotherapy of prostate cancer using a low alfa/beta ratio--possible reasons for concerns? An example of five dimensional radiotherapy. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2011 Jun;50 Suppl 1:111–5.
89. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2325–32.
90. Martin J, Frantzis J, Chung P, Langah I, Crain M, Cornes D, et al. Prostate radiotherapy clinical trial quality assurance: how real should real time review be? (A TROG-OCOG Intergroup Project). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2013 Jun;107(3):333–8.
91. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1047–60.
92. Fukuda S, Seo Y, Shiomi H, Yamada Y, Ogata T, Morimoto M, et al. Dosimetry analyses comparing high-dose-rate brachytherapy, administered as monotherapy for localized prostate cancer, with stereotactic body radiation therapy simulated using CyberKnife. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2014 Nov;55(6):1114–21.
93. Sudahar H, Kurup PGG, Murali V, Mahadev P, Velmurugan J. Analysis of high-dose rate brachytherapy dose distribution resemblance in CyberKnife hypofractionated treatment plans of localized prostate cancer. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim*. 2013;38(4):385–9.
94. Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, Santhanam A, Cunningham A, Levine L, et al. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1084–90.
95. Pasquier D, Nickers P, Peiffert D, Maingon P, Pommier P, Lacornerie T, et al. Hypofractionated stereotactic boost in intermediate risk prostate carcinoma: Preliminary results of a multicenter phase II trial (CKNO-PRO). *PloS One*. 2017;12(11):e0187794.
96. Azcona JD, Xing L, Chen X, Bush K, Li R. Assessing the Dosimetric Impact of Real-Time Prostate Motion During Volumetric Modulated Arc Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Apr 1;88(5):1167.

97. Cordoba A, Pasquier D, Nickers P, Lacornerie T, Lartigau É. Fiduciels intraprostatiques dans le cadre de la radiothérapie stéréotaxique du cancer de la prostate. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Dec;20(8):815–9.
98. Thariat J, Bondiau P-Y. Radiothérapie stéréotaxique robotisée corps entier par Cyberknife®. *Bull Cancer (Paris)*. 2009 Sep 1;96(9):851–2.
99. Solberg TD, Balter JM, Benedict SH, Fraass BA, Kavanagh B, Miyamoto C, et al. Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: Executive summary. *Pract Radiat Oncol*. 2012 Jan;2(1):2–9.
100. King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol*. 2013 Nov 1;109(2):217–21.
101. Linney H, Barrett S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Early-stage Prostate Cancer. *Anticancer Res*. 2018 Jan 3;38(3):1231–40.
102. Kim DWN, Cho LC, Straka C, Christie A, Lotan Y, Pistenmaa D, et al. Predictors of Rectal Tolerance Observed in a Dose-Escalated Phase 1-2 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 2014 Jul 1;89(3):509–17.
103. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2013 May 13;8:118.
104. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 15;67(4):1099–105.
105. King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):877–82.
106. Oliari C, Lanciano R, Sprandio B, Yang J, Lamond J, Arrigo S, et al. Stereotactic body radiation therapy for the primary treatment of localized prostate cancer. *J Radiat Oncol*. 2013 Mar;2(1):63–70.
107. Mohler JL, Lee RJ, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D’Amico, AV, Davis BJ. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2018 Mar 8;
108. Chen LN, Suy S, Uhm S, Oermann EK, Ju AW, Chen V, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2013 Mar 13;8:58.
109. Bolzicco G, Favretto MS, Satariano N, Scremin E, Tambone C, Tasca A. A single-center study of 100 consecutive patients with localized prostate cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *BMC Urol*. 2013 Oct 17;13:49.
110. Davis J, Sharma S, Shumway R, Perry D, Bydder S, Simpson CK, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Toxicity and Biochemical Disease-Free

Outcomes from a Multi-Institutional Patient Registry. *Cureus* [Internet]. [cited 2017 May 14];7(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699985/>

111. Katz A. Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk Prostate Cancer: A Ten-Year Analysis. *Cureus*. 2017 Sep 9;9(9):e1668.

112. Quon HC, Ong A, Cheung P, Chu W, Chung HT, Vesprini D, et al. Once-weekly versus every-other-day stereotactic body radiotherapy in patients with prostate cancer (PATRIOT): A phase 2 randomized trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018 Mar 15;

113. Vavassori A, Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, De Cicco L, Fariselli L, Bianchi LC, et al. Image-guided robotic radiosurgery as salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam irradiation: retrospective feasibility study on six cases. *Tumori*. 2010 Feb;96(1):71–5.

114. Zerini D, Jereczek-Fossa BA, Fodor C, Bazzani F, Maucieri A, Ronchi S, et al. Salvage image-guided intensity modulated or stereotactic body reirradiation of local recurrence of prostate cancer. *Br J Radiol* [Internet]. 2015 Aug [cited 2017 Mar 21];88(1052). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651383/>

115. Mbeutcha A, Chauveinc L, Bondiau P-Y, Chand M-E, Durand M, Chevallier D, et al. Salvage prostate re-irradiation using high-dose-rate brachytherapy or focal stereotactic body radiotherapy for local recurrence after definitive radiation therapy. *Radiat Oncol Lond Engl* [Internet]. 2017 Mar 9 [cited 2017 Mar 21];12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343540/>

116. Loi M, Di Cataldo V, Simontacchi G, Detti B, Bonomo P, Masi L, et al. Robotic Stereotactic Retreatment for Biochemical Control in Previously Irradiated Patients Affected by Recurrent Prostate Cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2018 Feb;30(2):93–100.

117. Ohri N, Dicker AP, Showalter TN. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol*. 2012 Aug;19(4):6373–80.

118. Duijzentkunst DAS, Peters M, van der Voort van Zyp JRN, Moerland MA, van Vulpen M. Focal salvage therapy for local prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a comprehensive review. *World J Urol*. 2016 Nov;34(11):1521–31.

119. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 15;50(4):1021–31.

120. Daşu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2007 Jun;19(5):289–301.

121. Fiorentino A, Giaj Levra N, Mazzola R, Fersino S, Ricchetti F, Ballario R, et al. Stereotactic body radiation therapy with hydrogel spacer: a salvage reirradiation strategy for prostate cancer recurrence. *Minerva Urol E Nefrol Ital J Urol Nephrol*. 2016 Oct;68(5):464–6.

122. Ahmed HU, Ishaq A, Zacharakis E, Shaw G, Illing R, Allen C, et al. Rectal fistulae after salvage high-intensity focused ultrasound for recurrent prostate cancer after combined brachytherapy and external beam radiotherapy. *BJU Int*. 2009 Feb;103(3):321–3.

123. PSA doubling time calculator. Available at URL : <http://www.mskcc>.

org/mskcc/html/10088.cfm. 2018.

124. Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, Kua B, et al. The use of 68 Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int*. 2016 Oct 1;118(S3):49–55.

125. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Olgac S, et al. Prostate Cancer: Correlation of MR Imaging and MR Spectroscopy with Pathologic Findings after Radiation Therapy—Initial Experience. *Radiology*. 2005 Aug;236(2):545–53.

126. Zilli T, Benz E, Dipasquale G, Rouzaud M, Miralbell R. Reirradiation of Prostate Cancer Local Failures After Previous Curative Radiation Therapy: Long-Term Outcome and Tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 01;96(2):318–22.

127. Efficacy of Repeat Stereotactic Radiation in Patients With Intraprostatic Tumor Recurrence - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 May 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03438552>



**AUTEUR : Nom : MARTINAGE**

**Prénom : Geoffrey**

**Date de Soutenance : 31 Mai 2018**

**Titre de la Thèse :**

**Evaluation de la tolérance et de l'efficacité de la ré-irradiation stéréotaxique prostatique en situation de récurrence locale d'un cancer de prostate : une étude rétrospective multicentrique.**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Oncologie – Radiothérapie**

**Mots-clés : Cancer de Prostate ; Radiothérapie stéréotaxique ; Traitement de rattrapage ; Ré-irradiation.**

**Introduction :** La récurrence locale après irradiation d'un cancer de prostate (CaP) est fréquente et reste accessible à un traitement curatif. Les traitements de rattrapage sont nombreux (prostatectomie, curiethérapie, cryothérapie et ultrasons focalisés de haute intensité) mais sous utilisés. L'irradiation stéréotaxique offre des résultats prometteurs en traitement initial du CaP. L'objectif de ce travail est d'évaluer son efficacité et sa tolérance dans le cadre de la ré-irradiation.

**Méthode :** Les patients présentant une récurrence locale de CaP, histologiquement prouvée, sans signe d'évolution à distance, et ré-irradiés par radiothérapie stéréotaxique type CyberKnife® sur la prostate en totalité ou de manière focale, ont été inclus. L'efficacité a été évaluée par la survie sans récurrence (SSR) biologique (SSRB) ou locale (SSRL) selon la méthode de Kaplan-Meier et la tolérance selon la classification CTCAE v4.03.

**Résultats :** Entre avril 2010 et janvier 2017, 99 patients issus de 7 centres européens du GETUG ont été ré-irradiés par CyberKnife. Le suivi médian était de 22.8 mois. Initialement, 22% des patients présentaient un CaP de faible risque, 36% de risque intermédiaire et 41% de haut risque. La plupart des patients (80%) avaient été traités par radiothérapie externe initiale. La récurrence survenait avec un délai médian de 6.7 ans après l'irradiation initiale et à un âge médian de 71 ans. La plupart des patients avaient eu une IRM multiparamétrique (n=86) et une TEP Choline (n=93). Le PSA médian avant nouveau traitement était de 4.6 ng/mL. 34% des patients avaient eu une hormonothérapie à la récurrence. Le schéma le plus couramment utilisé était 36 Gy en 6 fractions. Le nadir médian de PSA était de 0.5 ng/mL, obtenu après un délai médian de 10.7 mois. Les taux de SSRB, SSR, SSRL et survie globale à 2 ans étaient respectivement de 72%, 71%, 93% et 96%. Seule la classification initiale de D'Amico était retrouvée pronostique de SSRB (p=0.025) et de SSR (p=0.037). Les patients ont développé 16% (n=15) et 1% (n=1) de toxicités urinaires tardives de grade 2 et 3 respectivement, 2% de toxicités digestives tardives de grade 2, et 1% (n=1) de névrite de grade 3.

**Conclusion :** La ré-irradiation stéréotaxique pour la prise en charge d'une récurrence locale d'un CaP semble être un traitement efficace, avec une tolérance acceptable, néanmoins avec un suivi court. Des évaluations prospectives avec un suivi plus long restent nécessaires.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Arnaud VILLERS, Monsieur le Professeur Philippe PUECH, Monsieur le Docteur David PASQUIER**