



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Ré-irradiation stéréotaxique de rattrapage d'une récurrence locale dans la loge prostatique après prostatectomie radicale ; étude rétrospective multicentrique

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 Septembre 2022 à 18h00 au Pôle Recherche

Par Paul ARCHER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnaud 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.

SOMMAIRE

AVERTISSEMENT	2
REMERCIEMENTS	4
INTRODUCTION GENERALE	12
EPIDEMIOLOGIE	12
TRAITEMENTS DES FORMES LOCALISEES.....	13
<i>Prostatectomie totale</i>	13
<i>Radiothérapie stéréotaxique de prostate</i>	15
TRAITEMENT DE RATTRAPAGE D'UNE RECIDIVE BIOCHIMIQUE APRES PROSTATECTOMIE	18
NOUVELLE RECIDIVE DE LOGE EN TERRITOIRE IRRADIE APRES PROSTATECTOMIE ET RADIOThERAPIE.....	22
ARTICLE EN ANGLAIS	28
ABSTRACT.....	29
INTRODUCTION.....	31
MATERIALS AND METHODS	32
<i>Inclusion/exclusion criteria</i>	32
<i>Endpoints</i>	32
<i>Statistical analysis</i>	33
<i>Data collection and regulatory aspects</i>	34
RESULTS.....	34
<i>Population</i>	34
<i>Recurrence</i>	35
<i>Stereotactic re-irradiation</i>	35
<i>Oncologic outcomes</i>	36
<i>Safety</i>	37
DISCUSSION	38
CONCLUSION	40
ACKNOWLEDGEMENTS.....	40
TABLES	41
<i>Table 1: Characteristics of the primary tumor and the disease recurrence in the prostatic bed</i>	41
<i>Table 2: Characteristics and dosimetric values of SBRT</i>	44

Table 3: Value of prognostic factors on PFS: Univariate and multivariate Cox models (N=115)	46
Table 4: Factors associated with late toxicities (any grade): cause-specific Cox models (N=115)	48
FIGURES	50
Figure 1: Progression-free survival since SBRT treatment in months	50
Figure 2: Cumulative incidence of late toxicity (any grade: all, GU, and GI)	51
SUPPLEMENTARY TABLES	52
Supplementary Table 1: Prior radiotherapy treatment of prostate cancer	52
Supplementary Table 2: Residual toxicities	54
Supplementary Table 3: Distribution of total SBRT dose by location of recurrence	55
Supplementary Table 4: Late toxicity maximum grade: overall and by type of toxicity (N=117)	56
Supplementary Table 5: Prognostic factors value on clinically meaningful late toxicities (grade ≥ 2) - cause-specific Cox models (N=115)	58
SUPPLEMENTARY FIGURES	60
Supplementary Figure 1: Boxplots of volumes and doses	60
Supplementary Figure 2: All toxicities - Sankey diagram of the maximum grade over time from the early safety period to the late safety period	61
Supplementary Figure 3: Genitourinary toxicities - Sankey diagram of the maximum grade over time from the early safety period to the late safety period	62
Supplementary Figure 4: Gastrointestinal toxicities - Sankey diagram of the maximum grade over time from the early safety period to the late safety period	63
Supplementary Figure 5: Overall survival since SBRT treatment in months	64
DISCUSSION GENERALE	65
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	69

INTRODUCTION GENERALE

EPIDEMIOLOGIE

A l'échelle mondiale, le cancer de la prostate représente le second cancer le plus fréquent après le cancer du poumon avec 1,41 million de nouveaux cas estimés en 2020. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme dans 120 pays (Figure 1). Il représente la cinquième cause de décès par cancer avec 375 304 décès par an (1).

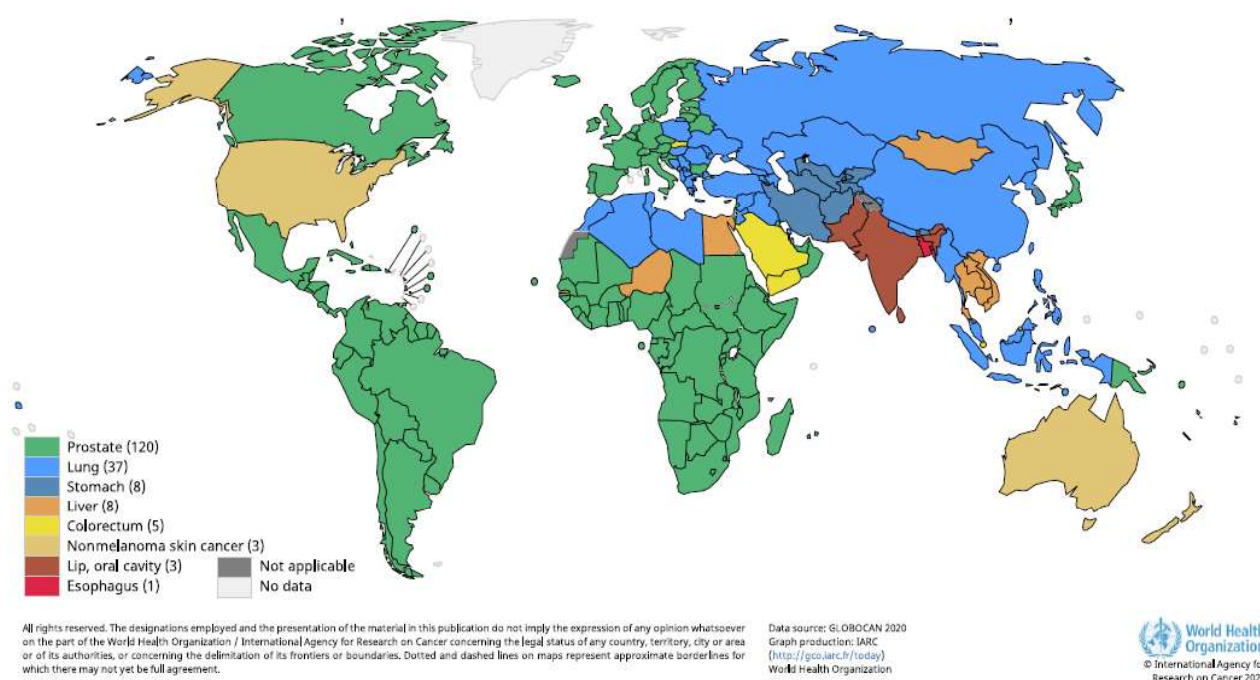


Figure 1 – Cancer le plus fréquent par pays, taux d'incidence estimés normalisés pour l'âge chez les hommes en 2020 (1)

En France métropolitaine en 2015, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme avec 50 430 nouveaux cas, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans. Son incidence est en diminution après avoir connu entre 1990 et 2005 une forte augmentation du fait d'une utilisation plus large du dosage du prostate-specific antigen (PSA) (Figure 2). Il s'agit du 3^{ème} cancer en termes de mortalité chez l'homme avec 8 512 décès estimés en

2015. La mortalité est globalement en diminution depuis 1990 mais augmente avec l'âge (2).

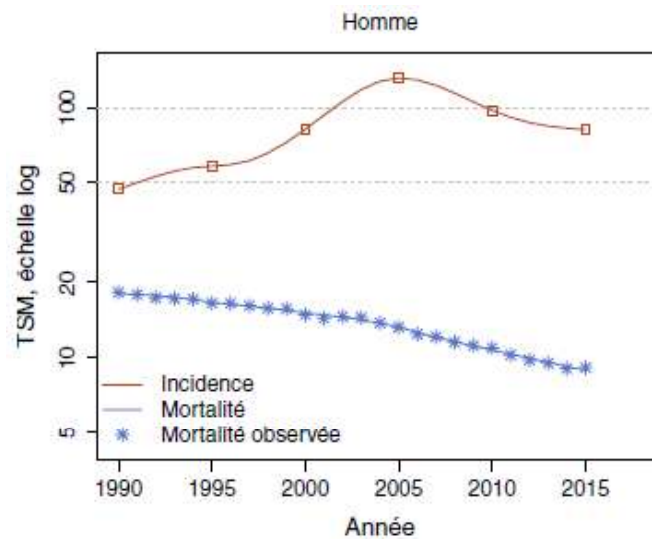


Figure 2 – Taux d'incidence et de mortalité du cancer de prostate en France selon l'année (taux standardisés monde) - échelle logarithmique (2)

TRAITEMENTS DES FORMES LOCALISEES

Il existe deux grandes catégories de traitement à visée curative du cancer de la prostate localisé : la chirurgie par prostatectomie totale et la radiothérapie et ce quel que soit le risque selon la classification de D'Amico (3–6).

PROSTATECTOMIE TOTALE

La prostatectomie totale est le traitement curatif le plus fréquemment utilisé en France avec un peu plus de 20 000 interventions par an, qu'elle soit réalisée par voie ouverte, par voie laparoscopique ou par voie robot-assistée (Figure 3). La voie robot-assistée est la technique chirurgicale la plus fréquente avec 52,6% des prostatectomies radicales réalisées selon cette approche en 2019 (7).

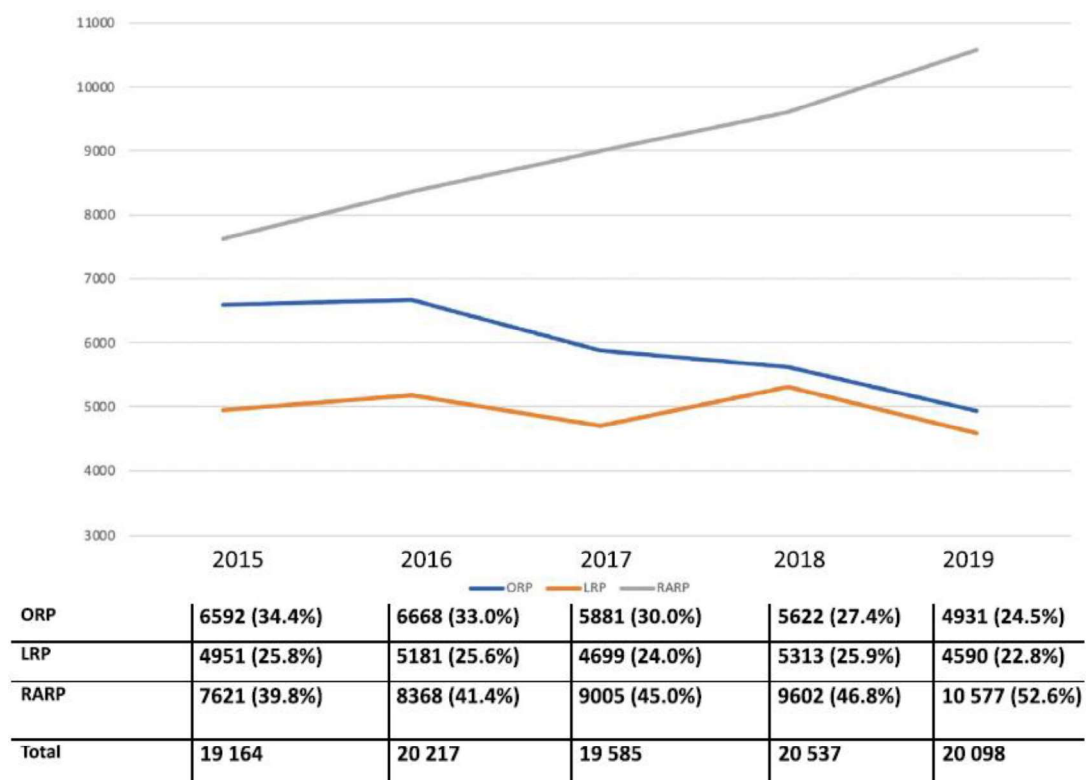


Figure 3 – Evolution au fil du temps du nombre de prostatectomies totales en France par voie ouverte (ORP), par voie laparoscopique (LRP) et par voie robot-assistée (RARP) (7)

La prostatectomie radicale a démontré un bénéfice en survie globale, en survie spécifique et en survie sans métastases par rapport à une stratégie d’abstention-surveillance dans des essais contrôlés et randomisés de forte puissance (8,9).

Dans la publication des résultats actualisés de l’étude PIVOT à 18 ans de suivi médian, les auteurs concluent à une différence faible en survie globale mais présente entre la prostatectomie radicale et une stratégie d’abstention-surveillance pour les cancers de la prostate localisés tous risques confondus. Une diminution du risque relatif de décès de 8% est estimée avec une survie moyenne augmentée d’une année (8).

L’étude SPCG-4, quant à elle, montre après un suivi médian de 23,6 ans un bénéfice en survie globale, en survie spécifique et en survie sans métastases en faveur de la prostatectomie radicale en comparaison à une stratégie d’abstention-surveillance dans le traitement du cancer de la prostate localisé tous risques confondus. Le bénéfice est plus

important chez les patients de moins de 65 ans. La survie moyenne est augmentée de 2,9 ans dans le groupe prostatectomie totale en comparaison à l'abstention-surveillance (9).

RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE DE PROSTATE

La radiothérapie représente un des traitements standards des cancers de prostate localisés de tous risques (4–6). Plusieurs schémas de dose et de fractionnement ont été développés et validés notamment des schémas dits modérément hypofractionnés. En effet, l'hypofractionnement modéré consistant à délivrer des doses par fraction > 2 Gy mais < 6 Gy est particulièrement intéressant dans le cancer de la prostate car ce dernier présente un rapport α/β relativement faible mais dont la valeur reste débattue (10–13).

Dans la lignée des irradiations avec hypofractionnement modéré, des traitements avec hypofractionnement extrême consistant à délivrer des doses par fraction ≥ 6 Gy ont été développés sur le même rationnel clinique et radiobiologique. Les modalités de prescription et de report de dose de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques sont détaillées au sein du rapport ICRU 91 (14). Elle permet de délivrer de fortes doses par fraction en utilisant un très grand nombre de faisceaux de rayons X qui vont converger vers le volume cible induisant d'une part une dose hétérogène au sein de celui-ci et d'autre part un haut gradient de dose en périphérie permettant donc d'épargner les tissus sains environnants.

Le Cyberknife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) est un appareil dédié à la radiothérapie stéréotaxique. Il s'agit d'un accélérateur linéaire délivrant des photons de 6 Méga électronvolt (MeV) monté sur un bras robotisé à 6 axes de liberté (Figure 4). Le Cyberknife® a la capacité d'effectuer un repositionnement millimétrique grâce à plusieurs algorithmes différents adaptés aux localisations cibles. Dans le traitement des cancers de la prostate par exemple, les repositionnements inter et intra-fraction sont réalisés au moyens de fiduciaires implantés dans la prostate (Figure 5) (15).



Figure 4 – Architecture du Cyberknife®

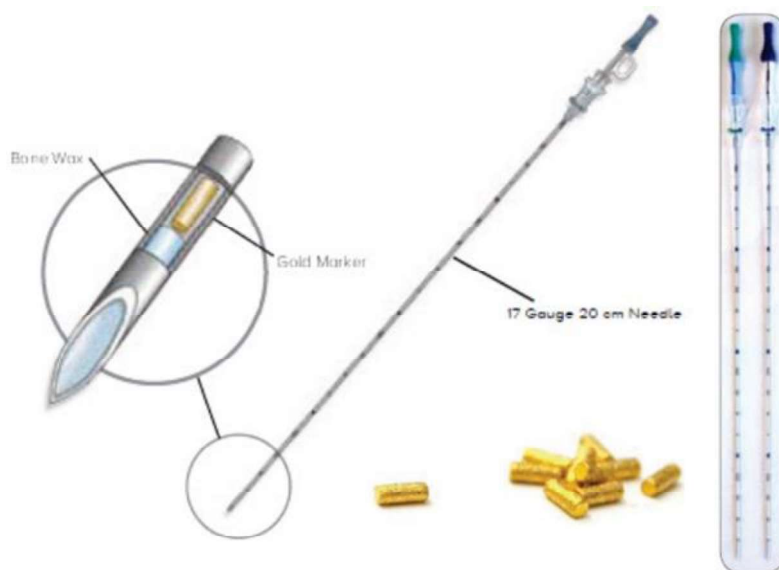


Figure 5 – Marqueurs fiduciaires et dispositif d'implantation

L'hypofractionnement « profond » utilisant ou non des techniques de radiothérapie stéréotaxique a été évalué dans des essais prospectifs randomisés pour le traitement du cancer de la prostate localisé. L'étude HYPO-RT-PC a démontré qu'un traitement de radiothérapie délivrant 42,7 Gy en 7 fractions, avec des techniques de type

conformationnelle avec et sans modulation d'intensité, était non inférieur à une radiothérapie normofractionnée de 78 Gy en 39 fractions en termes de survie sans récurrence à 5 ans pour les cancers de prostate de risque intermédiaire pour la majorité. Les données de toxicités suggéraient une augmentation légère des toxicités aiguës de grade ≥ 2 dans le groupe délivrant la radiothérapie hypofractionnée mais avec des toxicités tardives similaires (16).

L'étude PACE-B est une étude de non infériorité randomisant un schéma normofractionné ou modérément hypofractionné à un schéma expérimental délivrant 36,25 Gy en 5 fractions dans le traitement des adénocarcinomes prostatiques de faible risque et de risque intermédiaire. Les données de toxicités aiguës sont les seules publiées à ce jour et ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre les 2 bras de traitement (17).

Ces résultats contrastent donc avec ceux de l'étude HYPO-RT-PC. Néanmoins dans cette dernière, la radiothérapie était réalisée dans 80% des cas selon une technique conformationnelle 3D. Cette technique offre une moins bonne couverture aux organes à risque que la modulation d'intensité ou la radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife® (figure 6). La technique de traitement utilisée peut potentiellement expliquer la différence statistiquement significative des toxicités aiguës observées dans l'étude HYPO-RT-PC.

Une méta-analyse d'essais prospectifs avec une majorité d'essais de phase II a permis de pooler les données de plus de 6 000 patients (18). Cette étude confirme les excellents résultats en termes de contrôle biochimique de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement du cancer de prostate localisé. Elle confirme également une proportion très faible d'effets indésirables urinaires et digestifs de grade ≥ 3 à long terme.

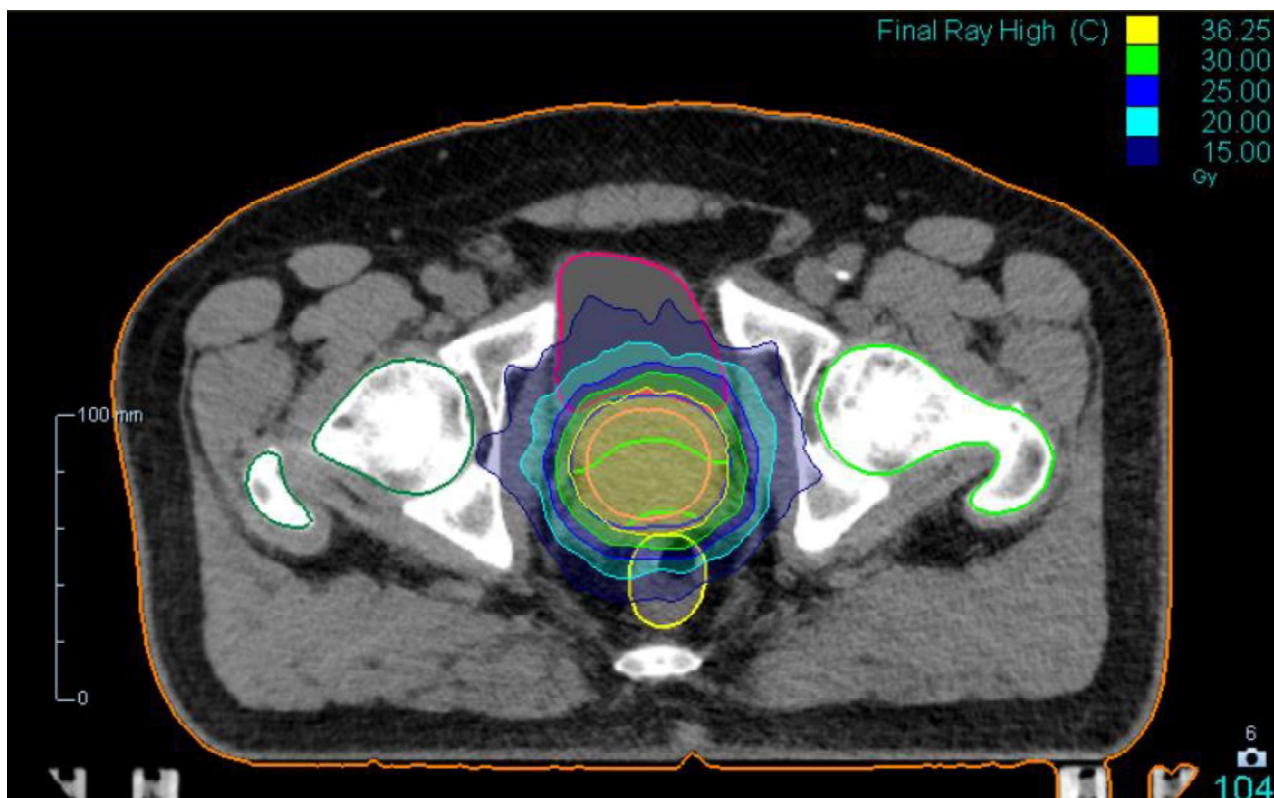


Figure 6 – Exemple de plan de traitement d'une radiothérapie stéréotaxique au Cyberknife® d'un adénocarcinome prostatique

TRAITEMENT DE RATTRAPAGE D'UNE RÉCIDIVE BIOCHIMIQUE APRES PROSTATECTOMIE

Les patients traités par prostatectomie radicale pour un cancer de la prostate localisé peuvent être amenés à présenter une récurrence biochimique. Le risque de récurrence augmente selon le niveau de groupe de D'Amico, et peut s'étaler de 10% à plus de 50% (19,20). La récurrence biochimique après prostatectomie radicale est définie par une augmentation du taux de PSA au-dessus de 0,2 ng/mL et confirmé par 2 dosages successifs et en ascension (4,21). Elle apparaît comme un facteur de risque indépendant de l'apparition de métastases, de survie spécifique et de survie globale du cancer de la prostate. Les principaux facteurs pronostiques sont le temps de doublement du PSA inférieur à 1 an, un score de Gleason \geq

8 sur la pièce opératoire et un intervalle entre la chirurgie et la récurrence biochimique inférieur à 18 mois (22,23).

La radiothérapie de loge a dans un premier temps démontré son intérêt dans plusieurs essais prospectifs randomisés en situation adjuvante dans le traitement des cancers de la prostate à haut risque de récurrence locale à savoir une extension extra-prostatique, ou un envahissement des vésicules séminales et/ou des marges positives (24–26). L'étude SWOG 8794 a montré la supériorité d'une radiothérapie adjuvante de 60 à 64 Gy contre une stratégie de surveillance active chez les patients opérés d'un cancer de la prostate localisé et présentant des facteurs de risque de récurrence (un stade pT3a ou pT3b ou une résection classée R1) et ce en termes de survie sans métastases et de survie globale (24). Néanmoins, la radiothérapie de rattrapage était utilisée tardivement dans cette étude, pour un taux médian de PSA de 0,75 ng/mL. L'étude de l'ARO 96-02 retrouvait une supériorité de la radiothérapie adjuvante à 60 Gy contre une stratégie de surveillance chez les patients opérés d'un cancer de la prostate de stade pT3pN0 en termes de survie sans récurrence biochimique, avec un bénéfice marqué en cas de marges chirurgicales atteintes (25). L'essai de l'EORTC 22911 est une autre étude randomisée retrouvant une supériorité de la radiothérapie adjuvante à 60 Gy contre une surveillance chez les patients opérés d'un cancer de la prostate de stade pT2-T3a-bN0 ou une résection classée R1 et ce en termes de survie sans récurrence biochimique (26).

Dans un second temps, 3 autres essais randomisés ont comparé une radiothérapie adjuvante à une radiothérapie de rattrapage chez les patients à haut risque de récurrence locale (27–29). L'étude GETUG-AFU 17 n'a pas montré de différence statistiquement significative entre une radiothérapie adjuvante et une radiothérapie de rattrapage en termes de survie sans récurrence biochimique ou clinique dans le traitement des cancers de la prostate de stade pT3-4 pNx-0 et en résection R1. La radiothérapie adjuvante était en revanche associée à une augmentation de la toxicité urinaire et de la dysfonction érectile. Les auteurs

décrivaient néanmoins un manque de puissance de leur étude (27). L'étude RADICALS-RT n'a pas montré non plus de différence statistiquement significative entre une radiothérapie adjuvante et une radiothérapie de rattrapage dans ce contexte. A nouveau la radiothérapie adjuvante était pourvoyeuse de toxicités urinaires et digestives plus importantes (28). L'étude RAVES, quant à elle était une étude de non infériorité s'intéressant à ces deux modalités thérapeutiques dans la même population et dont le critère de jugement principal était la survie sans progression biochimique (29). Malgré des résultats globalement similaires, la radiothérapie de rattrapage n'apparaissait pas comme statistiquement non inférieure à une radiothérapie adjuvante dans ce contexte. Ces résultats sont néanmoins à pondérer par le fait que cette étude manquait de puissance.

La méta-analyse de ces 3 études, ARTISTIC, a conclu à l'absence de différence statistiquement significative entre une radiothérapie adjuvante et de rattrapage dans cette population (30). Le critère de jugement principal de cette méta-analyse était un critère composite de survie sans évènement ayant pour but d'harmoniser la survie sans récurrence biochimique, clinique, radiologique, la survie spécifique et celle sans traitement systémique. Les évènements validant ce critère étaient en pratique des récurrences biochimiques pour la majorité.

Trois études randomisées ont étudié l'ajout d'une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie de rattrapage (31–34). L'étude GETUG-AFU 16 avec des résultats actualisés à près de 10 ans de suivi a montré un bénéfice à l'ajout d'une hormonothérapie par Gosérelina à la radiothérapie de rattrapage (66 Gy) avec 2 injections trimestrielles chez les patients en récurrence biochimique porteurs d'une lésion classée pT2–pT4a, pNx ou pN0, et en résection R0 ou R1. Ce bénéfice était retrouvé en survie sans progression (clinique, biochimique ou combinée), et en survie sans métastase avec à 120 mois de suivi, 75% des patients sans métastase dans le bras avec hormonothérapie concomitante contre 69% dans

le groupe radiothérapie seule. A noter que la radiothérapie était majoritairement de type conformationnelle 3D (31,32).

L'essai RTOG 9601 a démontré en contexte de récurrence biochimique l'intérêt de l'ajout d'une hormonothérapie par Bicalutamide pendant 2 ans à la radiothérapie de rattrapage de loge par rapport à la radiothérapie seule. Les patients étaient porteurs de lésions classées pT2N0R1 ou pT3N0R0 ou R1 et la radiothérapie était délivrée à la dose de 64,8 Gy. A 12 ans de suivi, il est retrouvé un bénéfice en survie globale à l'ajout du Bicalutamide à la radiothérapie, en particulier en cas de PSA > 1,5 ng/mL. Il existait également un bénéfice en survie spécifique et en survie sans métastase (33).

Enfin, l'essai SPPORT est une large étude de phase III randomisée en 3 bras réalisée pour préciser non seulement le rôle d'une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie de rattrapage de loge mais aussi pour préciser le rôle d'une irradiation ganglionnaire pelvienne associée. Les patients inclus avaient un cancer de prostate classé pT2-T3 pNx-N0 en résection R0-R1, et en récurrence biochimique. Ils étaient donc randomisés entre une radiothérapie de loge, une radiothérapie de loge associée à une hormonothérapie (4 à 6 mois) et une radiothérapie de loge élargie aux aires ganglionnaires pelviennes associée à une hormonothérapie (4 à 6 mois). La radiothérapie était majoritairement délivrée selon une technique en modulation d'intensité, et l'hormonothérapie associait un anti-androgène et un analogue de la LHRH. Cette étude a mis en évidence une amélioration de la survie sans récurrence biochimique et du contrôle loco-régional de la radio-hormonothérapie de loge contre une radiothérapie de loge seule. De manière générale, la radio-hormonothérapie élargie au pelvis apparaissait supérieure à la radiothérapie de loge seule en termes de survie sans progression, de survie spécifique, de contrôle loco-régional ainsi que dans l'apparition de métastases. Néanmoins, la différence entre une radio-hormonothérapie de loge et d'une radio-hormonothérapie élargie au pelvis semble plus incertaine. A noter que la définition de la récurrence biochimique suivait les critères de Phoenix (PSA nadir + 2 ng/mL) (34).

Les études du GETUG-AFU 16 et du RTOG 9601 ont permis à l'Association Française d'Urologie (AFU) de recommander une hormonothérapie concomitante courte à la radiothérapie de rattrapage pour les patients à haut risque, à savoir un temps de doublement du PSA court, un score de Gleason élevé et un taux de PSA $\geq 0,7$ ng/mL (4).

NOUVELLE RECIDIVE DE LOGE EN TERRITOIRE IRRADIE APRES PROSTATECTOMIE ET RADIOTHERAPIE

Dans l'histoire naturelle du cancer de la prostate, on estime que jusqu'à 50% des patients présenteront une progression biochimique après prostatectomie radicale et radiothérapie de rattrapage (35,36). Cette seconde récurrence peut être amenée à être diagnostiquée dans la loge prostatique en territoire irradié. Les techniques d'imagerie actuelles de plus en plus performantes permettent de rencontrer plus fréquemment ces situations.

Le diagnostic d'une récurrence macroscopique locale dans la loge de prostatectomie est possible depuis le développement de l'IRM multiparamétrique associant des séquences de diffusion (DWI) et de perfusion (DCE) aux séquences pondérées, avec une sensibilité et une spécificité excellentes de plus de 90 % (37–39).

A cela s'associent les progrès en médecine nucléaire avec l'émergence de nouveaux radiotraceurs depuis plusieurs années. La Tomographie par Emission de Positrons (TEP) à la choline est indiquée après prostatectomie radicale en cas de récurrence biochimique avec un PSA > 1 ng/mL (4). Elle a d'excellentes performances diagnostiques notamment pour la détection de récurrences ganglionnaires et métastatiques (40,41). D'autres radiotraceurs comme le Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) a une sensibilité encore plus marquée pour des valeurs de PSA plus faibles (42–44).

Face à une récurrence locale en territoire irradié, la radiothérapie stéréotaxique comme technique de ré-irradiation apparaît comme un traitement intéressant en termes de contrôle

biochimique et avec un profil de toxicité tolérable. Pasquier *et al.* ont mis en évidence chez les patients ré-irradiés pour une récurrence locale intra-prostatique une médiane de survie sans récurrence biochimique de 48 mois avec un profil de tolérance acceptable (45). La méta-analyse de Corkum *et al.* montre que la radiothérapie stéréotaxique apparaît comme un traitement de rattrapage intéressant dans ce contexte en termes d'objectifs oncologiques et avec un profil de toxicité tolérable (46).

Une étude prospective de phase I–II de ré-irradiation stéréotaxique d'une récurrence intraprostatique, l'essai GETUG-AFU 31, est actuellement en cours d'inclusion (47).

Dans ce contexte de récurrence dans la loge prostatique après traitement par prostatectomie radicale et radiothérapie adjuvante ou de rattrapage, plusieurs séries rétrospectives ont exploré l'impact d'une ré-irradiation stéréotaxique de cette récurrence dont les principaux résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous (tableau 1-2) (48–55).

Tableau 1 – Comparaison des études évaluant la ré-irradiation stéréotaxique pour une récurrence de loge de prostatectomie – résultats oncologiques

Etude	Nombre de patients	Suivi médian (mois)	Taux de réponse biochimique (%)	Survie sans récurrence biochimique (%)
Olivier <i>et al.</i> (49)	12	34,2	83	79% à 1 an et 56% à 2 ans
Janoray <i>et al.</i> (51)	10	11,7	90	80% à 1 an
Detti <i>et al.</i> (52)	8	10	87.5	NA
Jereczek-Fossa <i>et al.</i> (50)	19	26,1*	NA	40% à 2 ans*
Zerini <i>et al.</i> (48)	10	21,3*	NA	NA
Loi <i>et al.</i> (53)	22	21,3*	86*	80% à 1 an*
D'Agostino <i>et al.</i> (54)	8	33*	100*	81,6% à 1 an et 41,7% à 2 ans*
Perennec <i>et al.</i> (55)	48	22	88	80% à 1 an et 52% à 2 ans

* : résultats incluant des données combinées de ré-irradiation d'une récurrence de loge ou intra-prostatique

Tableau 2 – Comparaison des études évaluant la ré-irradiation stéréotaxique pour une récurrence de loge de prostatectomie – schémas de dose et données de toxicité

Etude	Dose / nombre de fractions	Toxicité tardives urinaires grade 1-2 (%)	Toxicité tardives digestives grade 1-2 (%)	Toxicité tardives grade 3-4 (%)
Olivier <i>et al.</i> (49)	36 Gy/6 Fr	12,5	0	0
Janoray <i>et al.</i> (51)	36,25 Gy/5 Fr	0	0	0
Detti <i>et al.</i> (52)	30 Gy/5 Fr	0	0	0
Jereczek-Fossa <i>et al.</i> (50)	Variable ^{§*}	26,4	10,6	0
Zerini <i>et al.</i> (48)	Variable ^{£*}	25*	15,6*	0*
Loi <i>et al.</i> (53)	30 Gy/5 Fr*	24*	6*	2*
D'Agostino <i>et al.</i> (54)	25 Gy/5 Fr	17,4*	NA	4,3*
Perennec <i>et al.</i> (55)	30 Gy/5 Fr ou 36 Gy/6 Fr en majorité	[22 – 27] en fonction de la toxicité étudiée	15.9	[7 – 11] en fonction de la toxicité étudiée

* : résultats incluant des données combinées de ré-irradiation d'une récurrence de loge ou intra-prostatique

§ : 30 Gy/10 Fr ; 25 Gy/5 Fr ; 30 Gy/6 Fr ; 30 Gy/5 Fr ; 20 Gy/2 Fr ou 24 Gy/2 Fr

£ : 30 Gy/5 Fr ; 25 Gy/5 Fr ou 30 Gy/10 Fr

Une ré-irradiation stéréotaxique d'une récurrence de loge est un enjeu technique et dosimétrique important pour permettre une couverture adéquate des volumes cibles tout en épargnant convenablement les tissus sains (figure 7 et 8).



Figure 7 – Exemple de plan de traitement d'une ré-irradiation stéréotaxique au Cyberknife® d'une récurrence proche de l'anastomose vésico-urétrale

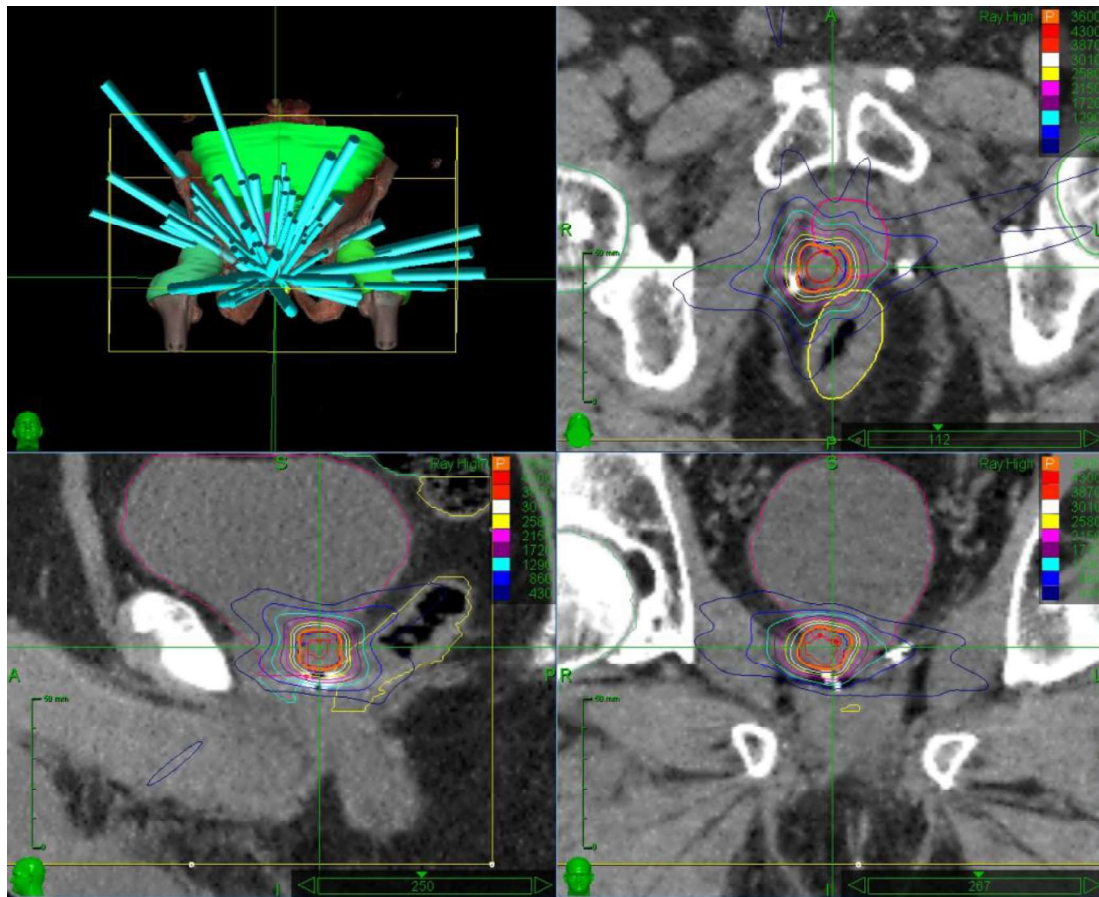


Figure 8 – Exemple de plan de traitement d’une ré-irradiation stéréotaxique au Cyberknife® d’une récurrence en position rétro-vésicale

Il s’agit au final de plusieurs études rétrospectives pour la plupart monocentriques et d’effectif modeste. C’est dans ce contexte que nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique et internationale de ré-irradiation stéréotaxique d’une récurrence de loge de prostatectomie après un traitement par prostatectomie radicale et radiothérapie adjuvante ou de rattrapage de loge. Le but de cette étude est d’évaluer l’efficacité et la toxicité d’une ré-irradiation stéréotaxique de rattrapage dans ce contexte et d’identifier les facteurs associés à une augmentation du risque de rechute et du risque de toxicité.

ARTICLE EN ANGLAIS

Article soumis dans *European Urology Oncology* en cours de relecture.

Salvage stereotactic re-irradiation for local recurrence in the prostatic bed after prostatectomy: A retrospective multicenter study

P. Archer¹; G. Marvaso^{2, 3}; B. Detti⁴; F. Colombo^{2, 3}; G. Francolini⁴; B. Vandendorpe¹; M. Albert Thananayagam⁵; M. Baty⁶; R. De Crevoisier⁶; F. Alongi^{7, 8}; L. Nicosia⁷; N. Scher^{9, 10}; A. Toledano^{9, 10}; N. Di Muzio^{11, 12}; A. Fodor¹¹; T. Zilli¹³; C. Franzese^{14, 15}; M. Scorsetti^{14, 15}; M. Shelan¹⁶; L. Triggiani¹⁷; E. Aymes⁵; MC. Le Deley⁵; BA. Jereczek-Fossa^{2, 3}; D. Pasquier^{1, 18}

1. Academic department of radiation oncology, Centre Oscar Lambret, Lille, France;
2. Division of radiation oncology, IEO European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy;
3. Department of oncology and hemato-oncology, University of Milan, Milan, Italy;
4. Radiation oncology unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence, Italy;
5. Methodology and biostatistic unit, Centre Oscar Lambret, Lille, France;
6. Department of radiotherapy, Centre Eugène Marquis, Rennes, France;
7. Advanced radiation oncology department, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella, Italy;
8. University of Brescia, Brescia, Italy;
9. Department of radiotherapy, Hartmann Institute of Radiotherapy, Levallois-Perret, France;
10. Integrative oncology, Rafael Institute, Levallois-Perret, France
11. Department of radiation oncology, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy;
12. Faculty of Medicine, Vita-Salute S. Raffaele University, Milan, Italy;

13. Radiation oncology, Geneva University Hospital, Geneva and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland;
14. Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele-Milan, Italy;
15. Radiotherapy and Radiosurgery Department, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy;
16. Department of radiation oncology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland;
17. Radiation oncology department, University and Spedali Civili, Brescia, Italy;
18. Centre de recherche en informatique, signal et automatique de Lille, Cristal UMR 9189, Lille University, Lille, France

Keywords: prostate cancer ; prostatic bed ; radical prostatectomy ; recurrence ; re-irradiation ; salvage stereotactic radiation therapy.

ABSTRACT

Background: Management of local recurrence of prostate cancer (PCa) in the prostatic bed after radical prostatectomy (RP) and radiotherapy remains challenging.

Objective: To assess the efficacy and safety of salvage stereotactic body radiotherapy (SBRT) re-irradiation in this setting and evaluate prognostic factors.

Design, setting and participants: We conducted a large multicenter retrospective series that included 117 patients who were treated with salvage SBRT for local recurrence in the prostatic bed after RP and radiotherapy in 11 centers among three countries.

Outcome measurements and statistical analysis: Progression-free survival (PFS; biochemical, clinical, or both) was estimated using the Kaplan–Meier method. Biochemical

recurrence was defined as prostate-specific antigen (PSA) nadir +0.2 ng/mL, confirmed by a second increasing measure. The cumulative incidence of late toxicities was estimated using the Kalbfleisch–Prentice method by considering recurrence or death as a competing event.

Results and limitations: Median follow-up was 19.5 months. Median SBRT dose was 35 Gy. Median PFS was 23.5 months (95% confidence interval, 95%CI, 17.6–33.2). In the multivariate models, the volume of the recurrence and its contact with the urethrovesical anastomosis were significantly associated with PFS (hazard ratio, (HR)/10 cm³=1.50; 95%CI, 1.21–1.85; $p<0.001$ and HR=2.62; 95%CI, 1.31–5.22; $p=0.006$ respectively). Late grade 3 genito-urinary (GU) and gastro-intestinal (GI) toxicities affected 4,3% and 1,7% of patients respectively. In the multivariate analysis, D2% of the bladder and a recurrence in contact with the urethrovesical anastomosis were significantly associated with late toxicities of any grade (HR/10Gy=1.97; 95%CI, 1.18–3.31; $p=0.01$ and HR=3.31; 95%CI, 1.51–7.28; $p=0.003$ respectively).

Conclusions: Salvage SBRT for local recurrence in the prostate bed may offer encouraging control and acceptable toxicity. Therefore, further prospective studies are warranted.

Patient summary: We found that salvage SBRT after surgery and radiotherapy allows for encouraging control and acceptable toxicity in locally relapsed PCa.

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) is the second most common cancer and fifth most common cancer in terms of mortality in men worldwide (1). Radical prostatectomy (RP), with or without adjuvant or salvage external beam radiation therapy (EBRT) in cases of biochemical recurrence (BCR), remains one of the standards of care for curative strategies (6,22). Unfortunately, between 0% and 50% of men treated with salvage EBRT after RP present with disease progression at 5 years (35,36).

The development of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI), choline, and prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) allows the identification and localization of local recurrence with higher sensitivity and specificity (37–39,41,43,44). Image-guided local therapies for recurrent PCa after RP and EBRT can delay or avoid the use of systemic therapies.

Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) allows for encouraging disease control and acceptable toxicity in patients with a local failure previously treated with definitive radiotherapy (45,46,56).

Local failure after RP and salvage or adjuvant EBRT is often managed with observation or long-term androgen deprivation therapy (ADT); however, the benefit of salvage local treatment by stereotactic re-irradiation is unknown. Some retrospective studies have evaluated the use of SBRT in this context with limited sample sizes (49–55). No prospective study evaluating the efficacy and safety of re-irradiation in this setting has been published to date.

We report the largest multicenter retrospective series of salvage re-irradiation in the prostatic bed for local recurrence of PCa previously treated with RP and postoperative EBRT. Aim of this study is to evaluate the efficacy and toxicity of SBRT in this setting and identify factors associated with the risk of recurrence and late toxicity.

MATERIALS AND METHODS

INCLUSION/EXCLUSION CRITERIA

All consecutive patients who met the eligibility criteria in the participating centers were retrospectively included in the study. The inclusion criteria were as follows: men aged ≥ 18 years who were initially treated for PCa histologically proven with RP and EBRT (with or without ADT) as adjuvant or salvage treatment with 3D conformal radiation therapy or intensity-modulated radiotherapy (IMRT). These patients presented a biochemical relapse (defined by a prostate-specific antigen (PSA) at a rate ≥ 0.2 nanograms per milliliter (ng/mL) above the nadir confirmed by a second increasing measure (21)) and a recurrence within the prostatic bed diagnosed on choline PET-CT, PSMA PET-CT, and/or pelvic mpMRI. Biopsy was not mandatory if all diagnostic elements were univocal. Recurrence was treated using SBRT (with or without ADT).

The exclusion criteria included patients with lymph node involvement or distant metastasis identified on choline PET-CT, PSMA PET-CT, and/or MRI, CT scan, or bone scan. Our population has 23 patients in common with the study by Perennec *et al.* (55).

ENDPOINTS

The primary objective was to evaluate the efficacy of SBRT in this setting in terms of disease control. Recurrence included biochemical and clinical factors. Biochemical recurrence was defined as a PSA rate ≥ 0.2 ng/mL above the nadir confirmed by a second increasing measure. For patients treated with ADT and salvage SBRT, the PSA value before the start of ADT was considered the pre-SBRT PSA level. Progression-free survival (PFS) after SBRT was defined as the time interval from the date of the start of SBRT to the date of biochemical and/or clinical recurrence or to the date of death from any cause. Overall survival (OS) was defined as the time from SBRT to death from any cause.

The secondary objectives were to describe acute and late gastrointestinal (GI) and genitourinary (GU) toxicities of SBRT according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (57). Adverse events (AE) were reported until the last follow-up, with grade ≥ 2 events considered clinically meaningful. AEs likely related to or increased by SBRT were defined as “toxicity” events. Acute toxicity was defined as quick recovery (within 6 months after SBRT), and late toxicity was defined as occurrence or persistence after 6 months.

The biologically effective dose (BED) delivered to the target volumes was calculated using an alpha/beta ratio of 2 Gy for PCa cells.

STATISTICAL ANALYSIS

PFS and OS were estimated using the Kaplan–Meier method from the start date of SBRT. The prognostic factors for PFS were evaluated using Cox models to estimate the hazard ratios (HRs).

Toxicity was described according to the timing (early versus late), type (GI versus GU), and grade. The cumulative incidence of late toxicity was estimated overall and by type of toxicity by considering the time interval from the start of SBRT to the date of late toxicity using the Kalbfleisch–Prentice method (58), which considers recurrence or death without prior toxicity as a competing event. Factors associated with an increased risk of late toxicity (of any grade) were studied using cause-specific Cox models.

The median follow-up was estimated using the inverse Kaplan–Meier method (Schemper) from the start of SBRT to the date of the last follow-up.

The prognostic factor analyses included a selection step to select variables associated with a p -value < 0.20 in the univariate analyses. In the final multivariate models, all tests were performed with a two-sided alpha level of 0.05. Estimates are provided with their 95%

confidence intervals (95%CI). Analyses were performed using STATA software (version 15.0; StataCorp. LLC College Station, TX, USA).

DATA COLLECTION AND REGULATORY ASPECTS

The study complies with the “reference methodology” MR004 adopted by the French Data Protection Authority (CNIL), and every participating center was responsible for checking that patients did not object to the use of their clinical data for research purposes. The study database was developed using the Ennov-Clinical software.

RESULTS

POPULATION

We included 117 patients from 11 centers that underwent salvage re-irradiation in the prostatic bed for isolated local recurrence of PCa between July 2011 and November 2020, with 50% of patients treated after October 2017. The primary tumor characteristics are shown in Table 1. Using the D’Amico classification system, approximately 46% of the patients were classified as intermediate risk. Patients underwent salvage or adjuvant EBRT with a median interval since prostatectomy of 19 months (range, 0–172.0). The median PSA value before EBRT was 0.5 ng/mL (range, 0.01–19) and the median PSA nadir after EBRT was 0.1 ng/mL (range, 0–1.4). EBRT was used as a salvage treatment in the majority of patients (76%). The mean total dose of radiotherapy delivered was 68 Gy (standard deviation (SD), 3.7 Gy), with a median dose per fraction of 2 Gy (range, 1.8–2.6) (Supplementary Table 1). Twenty-six patients (25%) received concomitant ADT for a mean duration of 22 months (SD, 27.3). After the first radiotherapy treatment, nearly 60% of patients (69/116) experienced residual toxicities (Supplementary Table 2). Forty-six patients

experienced residual GU toxicities (34 grade 1, 11 grade 2, and 1 grade 3), and six patients experienced GI residual toxicities (all grade 1).

RECURRENCE

All patients presented with recurrence within the prostatic bed, diagnosed on imaging. The characteristics of disease recurrence are listed in Table 1. A combination of MRI and PET-CT was the most common imaging modality used to confirm relapse (66% with choline PET-CT). Nearly a third were diagnosed using PET-CT alone (30% with choline PET-CT), and MRI was performed alone in few patients (4%). The median time interval from the start of the first radiotherapy treatment to the recurrence was 57.9 months (range, 4.0–229.5). The median PSA value at diagnosis of recurrence or before the start of SBRT was 0.8 ng/mL (range, 0.1–12.2). Twenty-three patients underwent biopsy of the prostatic bed (20%). For five patients, the biopsies were negative, and recurrence was confirmed through a double imaging examination with positive MRI and choline PET-CT. Most of the patients had their relapse posterior to the bladder (46.4%) and/or at the urethrovesical anastomosis (45.9%). Relapse in the seminal vesicle remnant was found in 32.7% of the patients, and lateropelvic recurrence was found in 14.5%. Combining the different reported locations, a total of 25 patients (22.9%) had a recurrence limited to the urethrovesical anastomosis.

STEREOTACTIC RE-IRRADIATION

The median interval between the end of the first radiotherapy treatment and start of SBRT was 79.8 months (range, 13.9–227.9). The median total dose of SBRT was 35 Gy (range, 20–36 Gy), with a median of 6 Gy (range, 4–7) per fraction and no difference in the total dose distribution between the different recurrence location groups described in Table 1 ($p=0.55$) (Supplementary Table 3). Fiducial markers were used most frequently (58.1%),

and Cyberknife was the most used type of accelerator (59.3%). ADT was used before or concomitantly with SBRT in 48/117 (41%) of the patients, with a mean duration of 7 months (SD, 15.4) and with first generation ADT performed the most frequently (96.4%). The dosimetric values of SBRT are listed in Table 2. The median planning target volume (PTV) was 14.1 cm³ (range, 1.2–192) (Supplementary Figure 1).

ONCOLOGIC OUTCOMES

The median follow-up was 19.5 months (range, 0.4–95.4). At the time of the analysis, a recurrence was reported after SBRT in 54 patients of the 115 patients: 16 had BCR only (29.6%), 4 (7.4%) had clinical relapse only, and 34 (63%) had both biochemical and clinical relapse. The clinical relapses occurred on the prostatic bed, on the treated lesion, or was metastatic in 39.1%, 32.6% and 46.7% of cases, respectively. Imaging was performed at relapse in 43 patients (79.6%). Choline PET-CT was performed in 34 patients, the results of which were always positive; mpMRI was performed in 11 patients, with positive results observed for 8 of these (72.7%); and PSMA PET-CT was performed in 9 patients, with positive results observed for 8 of these (88.9%). In addition, three deaths with no prior recurrence were reported out of a total of 9 deaths.

The median PFS was 23.5 months (95%CI, 17.6–33.2). The PFS at 1 year was 74% (95%CI, 64–81), 48% at 2 years (95%CI, 36–59), and 27% at 3 years (95%CI, 15–41; Figure 1).

In the univariate Cox models, we did not find any significant association between PFS and age ($p=0.99$), total Gleason score at initial biopsies ($p=0.68$), International Society of Urological Pathology (ISUP) on prostatectomy specimen ($p=0.26$), ADT with or before SBRT for recurrence ($p=0.75$), or time interval between the end of EBRT and start of SBRT ($p=0.75$). In the multivariate Cox models, Gross Tumor Volume (GTV) and a recurrence in contact with the urethrovesical anastomosis were significantly associated with poorer PFS

(HR associated with an increase of 10 cm³, HR/10cm³=1.50; 95%CI, 1.21–1.85, *p*<0.001; and HR=2.62, 95% CI, 1.31–5.22, *p*=0.006, respectively). The D’Amico risk group at initial diagnosis and PSA level before SBRT were not associated with PFS in the multivariate analysis adjusted for GTV and recurrence location (*p*=0.09 and *p*=0.43, respectively; Table 3).

Overall, death was reported in 9 of the 117 patients at the last follow-up. The overall survival rates at 1 year, 3 years, and 5 years were 99.1% (95%CI, 93.9–99.9), 88.7% (95%CI, 75.0–95.1), and 85.4% (95%CI, 70.1–93.2), respectively (Supplementary Figure 5).

SAFETY

Among the 117 study patients, 52 patients (44.4%) experienced at least one GU or GI toxicity: 19 had an early toxicity, a late toxicity occurred in 13 patients who had no early toxicity, and 20 patients had an early toxicity and a late toxicity or an early event persisting 6 months after start of SBRT, leading to a total of 33 patients experiencing at least one late toxicity (Supplementary Figures 2–4).

Late GU toxicities affected 30 patients (25.6%): 16 patients had grade 1 (13.7%), 9 patients had grade 2 (7.7%), and 5 patients had grade 3 (4.3%).

Late GI toxicities affected 7 patients (6%): 2 patients had grade 1 (1.7%), 3 patients had grade 2 (2.6%), and 2 patients had grade 3 (1.7%), with a large majority experiencing proctitis (Supplementary Table 4). The cumulative incidence of late GU or GI toxicity, regardless of grade, was estimated to be 25% (95%CI, 17–34) at 1 year, 34% (95%CI, 24–44) at 2 and 3 years, and 45% (95%CI, 33–57) at 5 years (Figure 2). The cumulative incidence of grade ≥2 late GU or GI toxicity was estimated to be 13% (95%CI, 7–21) at 1 year, 18% (95%CI, 10–26) at 2 and 3 years, and 31% (95%CI, 18–44) at 5 years.

In the multivariate cause-specific Cox analysis (Table 4), D2% of the bladder and a recurrence in contact with the urethrovesical anastomosis were significantly associated with late toxicities of any grade (HR/10 Gy: 1.97 (95%CI, 1.18–3.31), $p=0.01$; and HR: 3.31 (95%CI, 1.51–7.28), $p=0.003$, respectively).

Furthermore, a recurrence in contact with the urethrovesical anastomosis was also significantly associated in multivariate analysis with an increase of grade ≥ 2 late toxicities (HR: 3.54 (95%CI, 1.20–10.40), $p=0.02$) (Supplementary Table 5).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the largest retrospective series (117 patients) of stereotactic re-irradiation for local recurrence in the prostatic bed. Our strength is the identification of factors associated with recurrence (size of recurrence and recurrence in contact with the urethrovesical anastomosis unrelated to another location) and toxicity (D2% of the bladder and a recurrence in contact with the urethrovesical anastomosis). Our study is the only study to report dosimetric data according to the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 91 report.

Our results are relatively consistent according to the literature: Jereczek–Fossa *et al.* (50) found a biochemical PFS rate of 40% at 2 years in patients also treated for intraprostatic recurrence; Olivier *et al.* (49) and Janoray *et al.* (51) showed a biochemical PFS rate around 80% at 1 year in patients also treated for intraprostatic recurrence; and Perennec *et al.* (55) performed a larger study with 48 patients and found biochemical PFS rates of 80% and 52% at 1 and 2 years, respectively.

In our study, a PSA rate ≥ 0.2 ng/mL confirmed by a second increasing measure was used as the definition of BCR. However, there is no consensus regarding the definition of BCR in this setting. Olivier *et al.* (49) used the same criteria as in our study. Jereczek–Fossa *et al.*

(50) chose an increased PSA rate at two successive measures above the pre-SBRT PSA. Perennec *et al.* (55) preferred an absolute increase in PSA greater than 0.2 ng/mL above the nadir. Janoray *et al.*, Detti *et al.*, Loi *et al.*, and D'Agostino *et al.* (51–54) did not specify the criteria for BCR.

We identified factors significantly associated with poorer PFS: the size of the recurrence (GTV) and contact with the urethrovesical anastomosis unrelated to another location. Perennec *et al.* (55) found that PSA rate before SBRT was a prognostic factor of BCR only in their univariate analysis.

Toxicity rates have been relatively uniform in the literature. To the best of our knowledge, this is the first study to identify the factors significantly associated with toxicity. D2% of the bladder and a recurrence in contact with the urethrovesical anastomosis were associated with a poorer toxicity profile. The proximity of these recurrences to the urinary tract makes salvage SBRT difficult and explains the risk of toxicity. It is important to note that the salvage SBRT dose did not differ according to location.

Notably, the role of ADT in this setting remains unclear. Our series recorded the use of ADT with SBRT in 41% of our patients with a mean duration of 7 months, which is greater than the rate reported in the literature; however, we failed to show a benefit in terms of PFS. It remains possible that ADT could have been prescribed for patients who had a worse prognosis.

Our study has several limitations, the main one being its retrospective nature. In addition, some missing data, such as sexual toxicity, were poorly assessed. We noticed heterogeneity in the target volumes and SBRT schedules, which might make reproducibility difficult.

Few other salvage treatments have been evaluated in the context of relapse after postoperative radiotherapy. High-intensity focused ultrasound (HIFU) was evaluated as salvage treatment in a case series of four patients previously treated with RP and salvage

EBRT (in 3 patients), with 50% resulting in failure (59). Another case series of 15 patients reported 60% BCR after cryoablation as a salvage treatment in the prostatic bed without previous EBRT (60). Brachytherapy has also been less reviewed than SBRT in re-irradiation of the prostatic bed (61,62). Salvage surgery after RP for recurrence in the prostatic bed was reported in a recent retrospective series of 40 patients, with 82.5% of them receiving adjuvant or salvage EBRT. They reported a comparable median biochemical PFS of 23.7 months (63).

Further prospective studies are needed on this topic. Of note, one study is already ongoing: the REPAIR GETUG P16 (NCT04536805) study may precisely determine the role of salvage SBRT and the target population in this context.

CONCLUSION

Salvage stereotactic re-irradiation for local recurrence in the prostatic bed may offer encouraging control, acceptable toxicity. Prospective studies are ongoing to confirm these oncological outcomes and to better define the population that could benefit from this treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Hermine Jeazet-Tiotsia for data management.

We thank Cristiana Fodor MSc for her help in data collection.

TABLES

TABLE 1: CHARACTERISTICS OF THE PRIMARY TUMOR AND THE DISEASE RECURRENCE IN THE PROSTATIC BED

Primary tumor	
Characteristics	Total N=117
PSA at initial diagnosis (ng/mL) - MD=4	
Median - (range)	8.1 (0.5–81.8)
Mean – SD	11.4 12.4
D’Amico NCCN classification at initial diagnosis - MD=19	
Low	17 17.3%
Intermediate	45 45.9%
High	36 36.7%
Post-operative PSA (ng/mL) - MD=13	
Median - (range)	0.03 (0.0–10.1)
Mean – SD	0.3 1.1
ISUP group at prostatectomy - MD=8	
ISUP 1	14 12.8%
ISUP 2	46 42.2%
ISUP 3	27 24.8%
ISUP 4	12 11.0%
ISUP 5	10 9.2%
Tumor stage at prostatectomy[£] - MD=4	
pT2	55 48.7%
pT3	7 6.2%
pT3a	29 25.7%

pT3b	22	19.5%
Nodal stage on prostatectomy[£] - MD=4		
pN0	68	60.2%
pN1	15	13.3%
pNx	30	26.5%
Margin status at prostatectomy - MD=9		
R0	57	52.8%
R1	50	46.3%
R2	1	0.9%
Disease recurrence in the prostatic bed		
Characteristics	Total N=117	
Interval between first radiotherapy and recurrence (months) - MD=4		
Median - (range)	57.9	(4.0–229.5)
Mean – SD	67.8	47.0
PSA at diagnosis of recurrence (ng/mL) - MD=2		
Median - (range)	0.8	(0.1–12.2)
Mean – SD	1.7	2.2
PSA doubling time (months) - MD=72		
Median - (range)	12	(3–36)
Mean – SD	13.7	8.2
Biopsy of the prostatic bed		
Yes	23	19.7%
ISUP group of prostatic bed recurrence - MD=8		
	N=15	
ISUP 2	4	26.7%
ISUP 3	2	13.3%
ISUP 4–5	9	60.0%

Type of imaging confirming relapse: MRI		
MRI not done*	35	29.9%
MRI performed and positive	80	68.4%
MRI performed and negative	2	1.7%
Size of the recurrence on MRI if positive (mm) - MD=17		
Median - (range)	13.0	(5.0–41.0)
Mean – SD	14.3	6.6
Type of imaging confirming relapse: choline PET-CT		
Choline PET-CT not done	22	18.8%
Choline PET-CT performed and positive	86	73.5%
Choline PET-CT performed and negative	9	7.7%
Type of imaging confirming relapse: PSMA PET-CT		
PSMA PET-CT not done	87	74.4%
PSMA PET-CT performed and positive	25	21.4%
PSMA PET-CT performed and negative	5	4.3%
Location of recurrence (several locations per patient possible, proportions are given per category)		
Seminal vesicle remnant - MD=7	36	32.7%
Posterior to the bladder - MD=7	51	46.4%
Lateropelvic - MD=7	16	14.5%
Contact with urethrovesical anastomosis - MD=8	50	45.9%
Location of recurrence - MD=8		
UV anastomosis only	25	22.9%
Other**	84	77.1%

MD: number of patients with missing data ; ISUP: International Society of Urological Pathology ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

£AJCC 8th classification.

*Data was missing for one patient and considered as MRI not done; their diagnosis was confirmed using choline PET-CT.

** Among the 84 patients with recurrence locations classified as “other,” 25 had a recurrence in contact with the urethrovesical anastomosis combined with another site (seminal vesicle remnant, posterior to bladder, or at a lateropelvic location).

TABLE 2: CHARACTERISTICS AND DOSIMETRIC VALUES OF SBRT

Characteristics of the SBRT interventions	Total N=117	
SBRT duration (days)		
Median - (range)	10.0	(3.0–23.0)
Mean – SD	10.5	3.5
Schedule		
Daily	N=15	12.8%
One other day	N=102	87.2%
Total dose of SBRT (Gy)		
Median - (range)	35	(20–36)
Mean – SD	32.7	3.4
Dose per fraction (Gy)		
Median - (range)	6.0	(4.0–7.0)
Mean – SD	6.1	0.5
SBRT type of accelerator - MD=4		
Cyberknife	67	59.3%
Vero	21	18.6%
Other	25	22.1%

Dosimetric values of the target volumes				
	GTV		PTV	
Volume (cm³)	N=112	<i>MD=5</i>	N=108	<i>MD=9</i>
Median - (range)	4.0	(0.0–93.1)	14.1	(1.2–192.0)
Mean - SD	8.5	14.0	21.8	28.5
D98% (Gy)	N=108	<i>MD=9</i>	N=108	<i>MD=9</i>
Median - (range)	32.6	(18.6–42.1)	30.4	(18.6–36.9)
Mean - SD	33.1	4.6	30.8	3.9
D50% (Gy)	N=108	<i>MD=9</i>	N=108	<i>MD=9</i>
Median - (range)	35.4	(20.1–44.4)	34.1	(20.1–42.4)
Mean - SD	35.6	5.2	34.6	4.7
D2% (Gy)	N=104	<i>MD=13</i>	N=103	<i>MD=14</i>
Median - (range)	37.1	(20.4–46.5)	36.9	(20.5–46.3)
Mean - SD	37.1	5.8	37	5.7
Dosimetric values of the organs at risk				
	Rectum		Bladder	
D2% (Gy)	N=108	<i>MD=9</i>	N=107	<i>MD=10</i>
Median - (range)	24.3	(3.7–36.9)	25.5	(2.7–37.2)
Mean - SD	22.8	7.1	24	8.3

MD: number of patients with missing data.

TABLE 3: VALUE OF PROGNOSTIC FACTORS ON PFS: UNIVARIATE AND MULTIVARIATE COX MODELS (N=115)

	Nb events/ Nb pts	Univariate HR (95%CI)	p	Multivariate HR (95%CI) ¹	p
Age at initial diagnosis			0.99		
HR / 1 year	57/115	1.00 (0.96–1.04)			
Total Gleason score at initial biopsies (MD=1)			0.68		
HR / 1 point	56/114	0.93 (0.67–1.30)			
ISUP at prostatectomy specimen (MD=7)			0.26		
ISUP 1	6/14	1 (ref)			
ISUP 2	22/46	0.62 (0.24–1.56)			
ISUP 3	11/27	0.61 (0.22–1.66)			
ISUP 4	6/12	0.39 (0.12–1.29)			
ISUP 5	7/9	1.26 (0.42–3.79)			
D'Amico risk group at initial diagnosis (MD=18)			0.042		
Intermediate	15/45	1 (ref)			
Low	9/17	1.87 (0.81–4.34)			
High	23/35	2.36 (1.20–4.62)			
ADT with or before SBRT for recurrence			0.75		
No	34/68	1 (ref)			
Yes	23/47	1.09 (0.64–1.86)			

PSA before SBRT (MD=2)				
HR / 1 ng/mL	56/113	1.07 (0.98–1.16)	0.12	
Gross tumor volume, GTV (MD=5)				
HR / 10 cm ³	54/110	1.37 (1.16–1.61)	<0.001	<0.001
PSA doubling time (MD=70)				
HR / 1 month	18/45	0.91 (0.84–1.00)	0.04	
Recurrence location (MD=8)				
UV anastomosis unrelated to another location	13/23	2.08 (1.08–4.01)	0.03	0.006
Other	39/84	1 (ref)		2.62 (1.31–5.22)
Time interval between end of EBRT and start of SBRT				
HR / month	57/115	1.00 (0.99–1.01)	0.75	1 (ref)
Biologically effective dose, BED				
≤120 Gy	27/50	1 (ref)	0.30	
>120 Gy	30/65	0.76 (0.45–1.28)		

Nb events/Nb pts: number of patients with progression or death / number of patients; HR: hazard ratio; 95%CI: 95% confidence interval;

GTV: gross tumor volume.

¹ The final multivariate model included 103 patients with GTV and site of recurrence information.

TABLE 4: FACTORS ASSOCIATED WITH LATE TOXICITIES (ANY GRADE): CAUSE-SPECIFIC COX MODELS

(N=115)

	Nb evts/ Nb pts	Univariate CSHR (95%CI)	p	Multivariate ¹ CSHR (95%CI)	p
PTV (cm³) (MD=9)	31/106	1.00 (0.98–1.02)	0.88		
D2% bladder² (/10 Gy) (MD=10)	31/105	2.05 (1.21–3.47)	0.008	1.97 (1.18–3.31)	0.01
D2% rectum (Gy) (MD=9)	31/106	1.04 (0.98–1.10)	0.21		
GU or GI residual toxicity (MD=1)			0.44		
No	16/66	1 (ref)			
Yes	17/48	1.32 (0.66–2.64)			
End of EBRT to start of SBRT (months)	33/115	1.00 (1.00–1.01)	0.32		
Location of recurrence (MD=8)					
UV anastomosis only	11/23	3.34 (1.55–7.21)		3.31 (1.51–7.28)	
Other*	19/84	1 (ref)	0.002	1 (ref)	0.003
BED (Gy)			0.22		
≤120	10/50	1 (ref)			
>120	23/65	1.59 (0.75–3.39)			

Nb evts/ Nb pts: number of late toxicity events / number of patients

CSHR: Cause-Specific Hazard Ratio, 95%CI: 95% confidence interval

** Among the 84 patients with recurrence location classified as “other”, 25 had a recurrence involving urethrovesical anastomosis combined with another site (seminal vesicle remnant, posterior to bladder, lateropelvic)*

¹Multivariate model including the factors D2% bladder, site of recurrence (98 patients with available data).

² HR for quartiles of D2% bladder (significant), p=0.03: Q1 (≤19): reference, Q2 ([19–25]): HR=0.45 (95%CI, 0.11–1.90), Q3 ([25–31]): HR=1.82 (95%CI, 0.58–5.75), Q4 (>31): HR=2.55 (95%CI, 0.92–7.03).

FIGURES

FIGURE 1: PROGRESSION-FREE SURVIVAL SINCE SBRT TREATMENT IN MONTHS

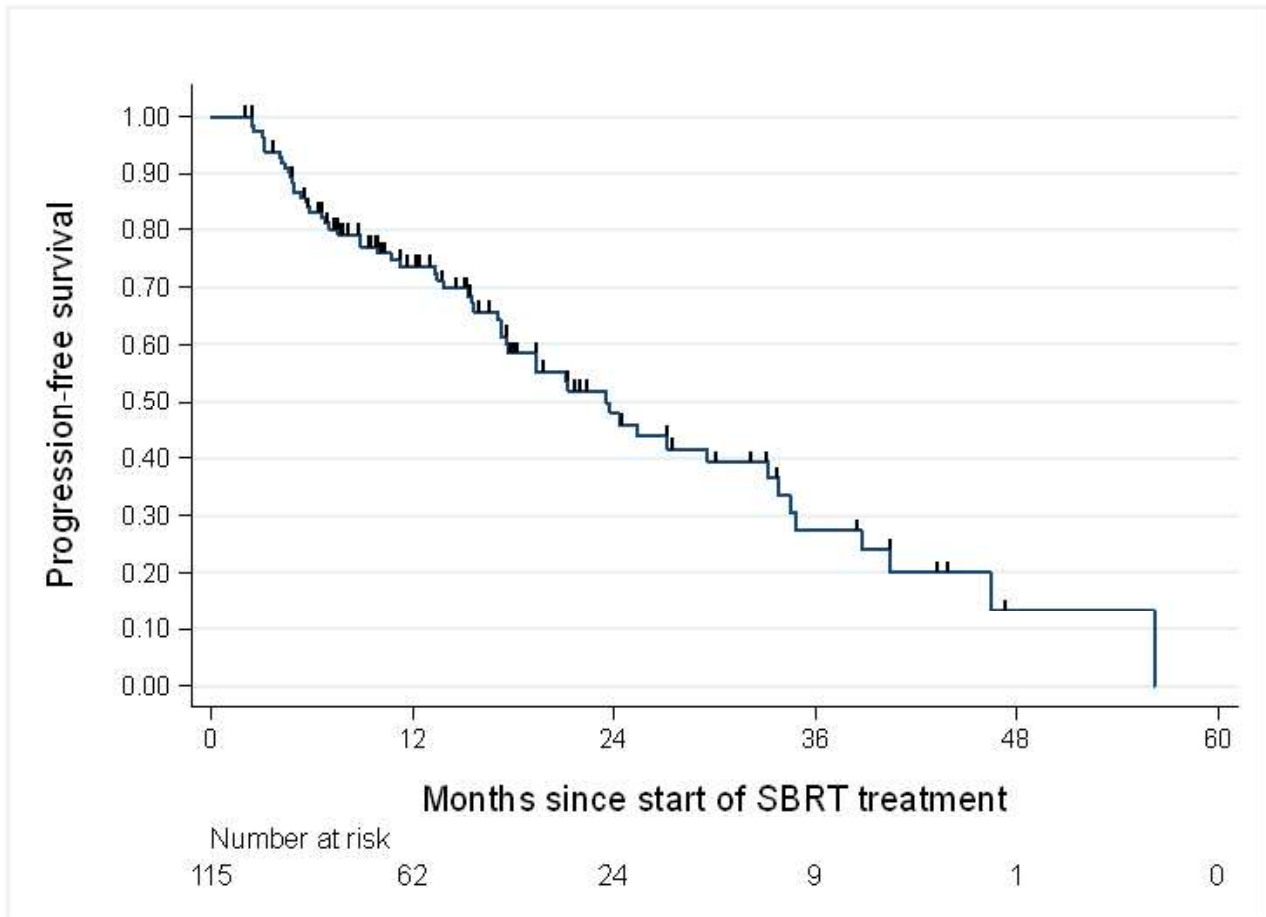
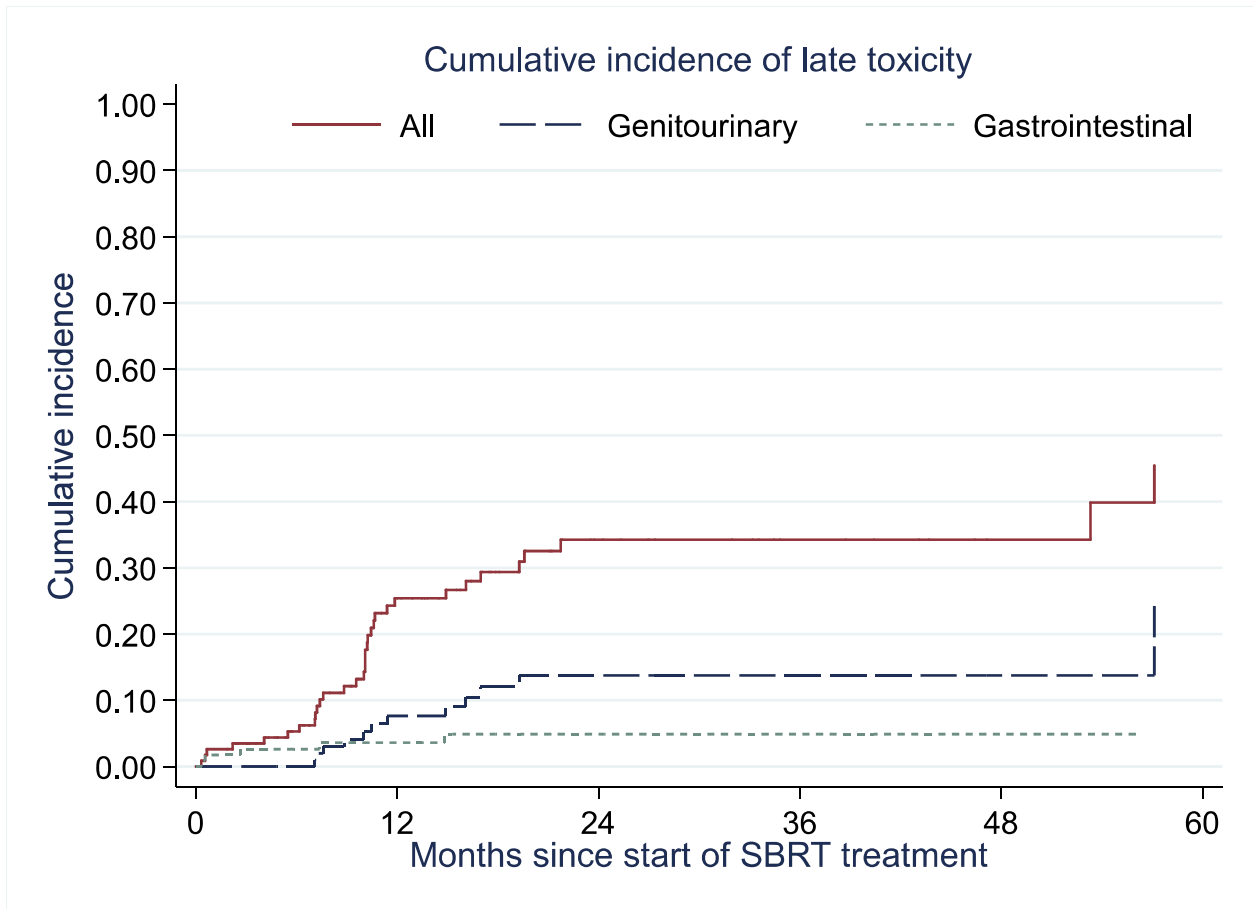


FIGURE 2: CUMULATIVE INCIDENCE OF LATE TOXICITY (ANY GRADE: ALL, GU, AND GI)



SUPPLEMENTARY TABLES

SUPPLEMENTARY TABLE 1: PRIOR RADIOTHERAPY TREATMENT OF PROSTATE CANCER

Characteristics	Total N=117	
Interval from radical prostatectomy to start of EBRT (months) - MD=4		
Median - (range)	19.0	(0.0–172.0)
Mean – SD	34.0	37.5
PSA before EBRT (ng/mL) - MD=6		
Median - (range)	0.5	(0.01–19)
Mean – SD	1.2	2.8
PSA before adjuvant EBRT (ng/mL) - N=26; MD=2		
Median – (range)	0.22	(0.01–1.13)
Mean – SD	0.36	0.39
PSA before salvage EBRT (ng/mL) - N=85; MD=4		
Median – (range)	0.53	(0.10–19)
Mean – SD	1.51	3.14
Indication of EBRT		
Adjuvant	28	23.9%
Salvage	89	76.1%
EBRT technique - MD=20		
3D	57	58.8%
IMRT	40	37.4%
EBRT duration (months) - MD=10		
Median - (range)	1.9	(0.9–3.0)
Mean – SD	1.5	0.5
Total dose of radiotherapy delivered (Gy)		

Median - (range)	66.0	(54.0–80.0)
Mean – SD	68.0	3.7
Dose per fraction (Gy) - MD=10		
Median - (range)	2.0	(1.8–2.6)
Mean – SD	2.0	0.1
Use of concomitant ADT* - MD=13		
Yes	26	25.0%
No	78	75.0%
If use of ADT*: duration (months) - MD=7		
	N=19	
Median - (range)	12.0	(1.0–111.0)
Mean - SD	22.0	27.3
PSA nadir post EBRT (ng/mL) - MD=7		
Median - (range)	0.1	(0.0–1.4)
Mean - SD	0.1	0.2

MD: number of patients with missing data.

**ADT: androgen deprivation therapy.*

SUPPLEMENTARY TABLE 2: RESIDUAL TOXICITIES

	Total N=117	
Any type - MD=1	69	59.5%
Maximum grade 0 - No toxicity	47	40.2%
Maximum grade 1	24	20.5%
Maximum grade 2	23	19.7%
Maximum grade 3	22	18.8%
Genitourinary (GU) residual toxicity - MD=1		
Grade 0 - No toxicity	70	60.3%
Grade 1	34	29.3%
Grade 2	11	9.5%
Grade 3	1	0.9%
Gastrointestinal (GI) residual toxicity - MD=1		
Grade 0 - No toxicity	110	94.8%
Grade 1	6	5.2%
Sexual disorder (SD) residual toxicity - MD=32		
Grade 0 - No toxicity	38	44.7%
Grade 1	8	9.4%
Grade 2	18	21.2%
Grade 3	21	24.7%

MD: number of patients with missing data.

SUPPLEMENTARY TABLE 3: DISTRIBUTION OF TOTAL SBRT DOSE BY LOCATION OF RECURRENCE

	UV anastomosis (N=25)	Other (N=84)
Total dose of SBRT (Gy)		
Median - (range)	35 (25–36)	32.5 (25–36)
Mean - SD	33.7 (3.0)	32.8 (3.2)

UV=urethrovesical.

p=0.55 for the comparison of the distribution of total SBRT dose between the two groups by location of recurrence (Kruskal–Wallis test).

SUPPLEMENTARY TABLE 4: LATE TOXICITY MAXIMUM GRADE: OVERALL AND BY TYPE OF TOXICITY (N=117)

Type of late AE	Maximum Grade	MD		None		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Any type		0	0.0%	84	71.8%	15	12.8%	11	9.4%	7	6.0%
Genitourinary AE		0	0.0%	87	74.4%	16	13.7%	9	7.7%	5	4.3%
Cystitis		2	1.7%	102	87.2%	8	6.8%	3	2.6%	2	1.7%
Urinary incontinence		1	0.9%	100	85.5%	8	6.8%	8	6.8%	0	0.0%
Dysuria		0	0.0%	109	93.2%	6	5.1%	0	0.0%	2	1.7%
Urethritis		0	0.0%	116	99.1%	1	0.9%	0	0.0%	0	0.0%
Urethral stricture		0	0.0%	115	98.3%	1	0.9%	0	0.0%	1	0.9%
Other GU AE 1 ¹		1	0.9%	107	91.5%	3	2.6%	3	2.6%	3	2.6%
Other GU AE 2 ²		-	-	115	98.3%	2	1.7%	-	-	-	-
Gastrointestinal AE		0	0.0%	110	94.0%	2	1.7%	3	2.6%	2	1.7%
Proctitis		1	0.9%	109	93.2%	3	2.6%	2	1.7%	2	1.7%
Other GI AE ³		0	0.0%	116	99.1%	0	0.0%	1	0.9%	0	0.0%

MD: number of patients with missing data. Percentages are given according to the total number of patients. ¹Among the 9 patients with another GU AE: 1 patient had grade 2 urinary frequency; 3 patients had grade 1 hematuria; 2 patients had grade 2 hematuria; 2 patients had grade 3 hematuria; and 1 patient had a grade 3 urinary tract obstruction.

²Two patients had grade 1 urinary urgency.

³One patient had another GI AE: grade 2 fecal incontinence.

SUPPLEMENTARY TABLE 5: PROGNOSTIC FACTORS VALUE ON CLINICALLY MEANINGFUL LATE TOXICITIES

(GRADE ≥2) - CAUSE-SPECIFIC COX MODELS (N=115)

	Nb evts/ Nb pts	Univariate CSHR (95%CI)	p	Multivariate ¹ CSHR (95%CI)	p
PTV (cm³) (MD=9)	16/106	1.00 (0.97–1.02)	0.87		
D2% bladder² (/10 Gy) (MD=10)	16/105	1.75 (0.87–3.52)	0.11	1.73 (0.90–3.33)	0.10
D2% rectum (Gy) (MD=9)	16/106	1.03 (0.95–1.11)	0.47		
GU or GI residual toxicity (MD=1)			0.53		
No	8/66	1 (ref)			
Yes	10/48	1.36 (0.52–3.53)			
End of EBRT to start of SBRT (months)	18/115	1.00 (0.99–1.01)	0.75		
Location of recurrence (MD=8)					
UV anastomosis only	11/23	3.35 (1.18–9.50)		3.54 (1.20–10.40)	
Other*	19/84	1 (ref)	0.02	1 (ref)	0.02
BED (Gy)			0.30		
≤120	5/50	1 (ref)			
>120	13/65	1.74 (0.61–4.94)			

Nb evts/ Nb pts: number of late toxicity events / number of patients

CSHR: Cause-Specific Hazard Ratio, 95%CI: 95% confidence interval

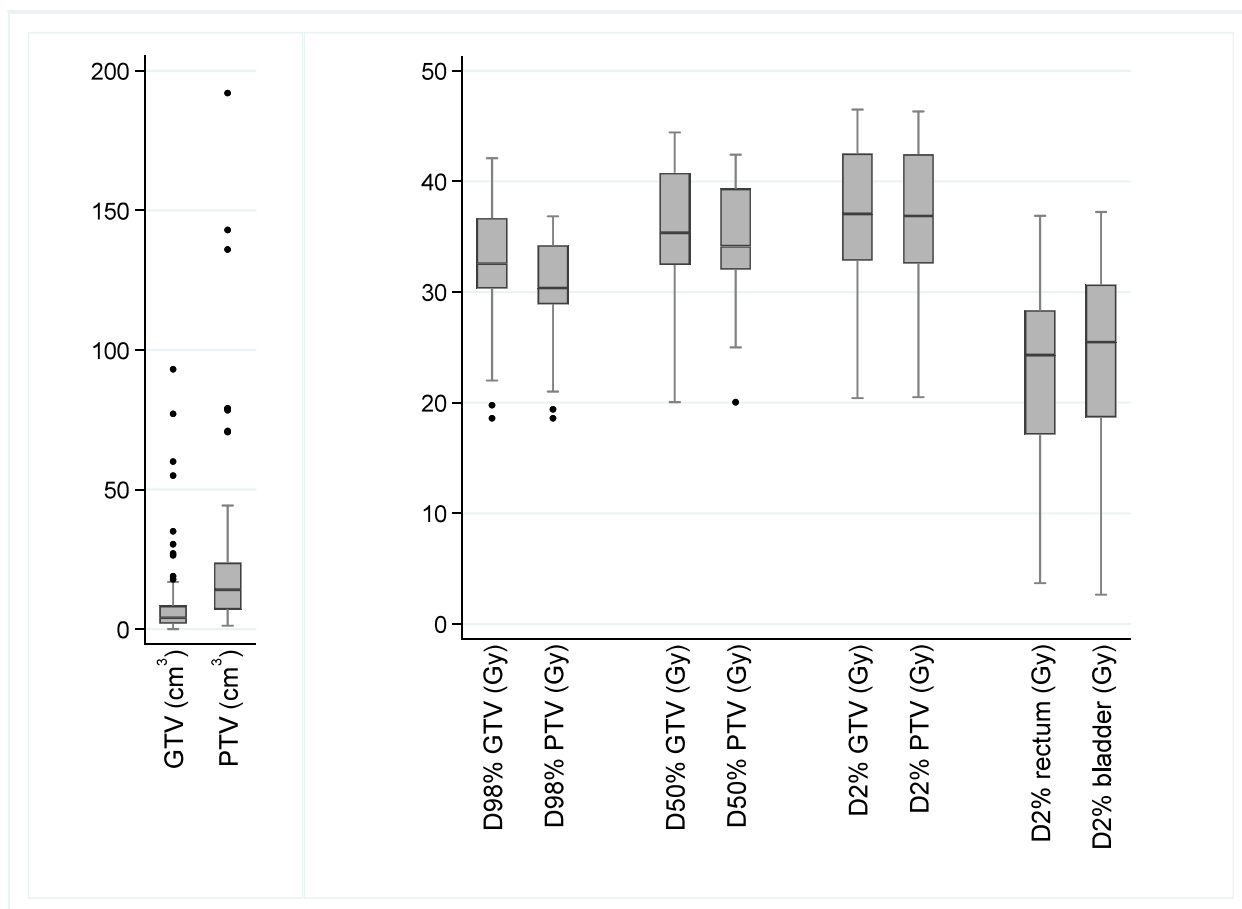
** Among the 84 patients with recurrence location classified as “other”, 25 had a recurrence involving urethrovesical anastomosis combined with another site (seminal vesicle remnant, posterior to bladder, lateropelvic)*

¹Multivariate model including the factors D2% bladder, site of recurrence (98 patients with available data).

²HR for quartiles of D2% bladder (Gy) with grouping of Q1 and Q2 to have at least one event per group (not significant), p=0.11, Q1–Q2 (≤27): reference, Q3 (J27–35]: CSHR=3.74 (95%CI, 0.99–14.16), Q4 (>35): CSHR=3.07 (95%CI, 0.88–10.65).

SUPPLEMENTARY FIGURES

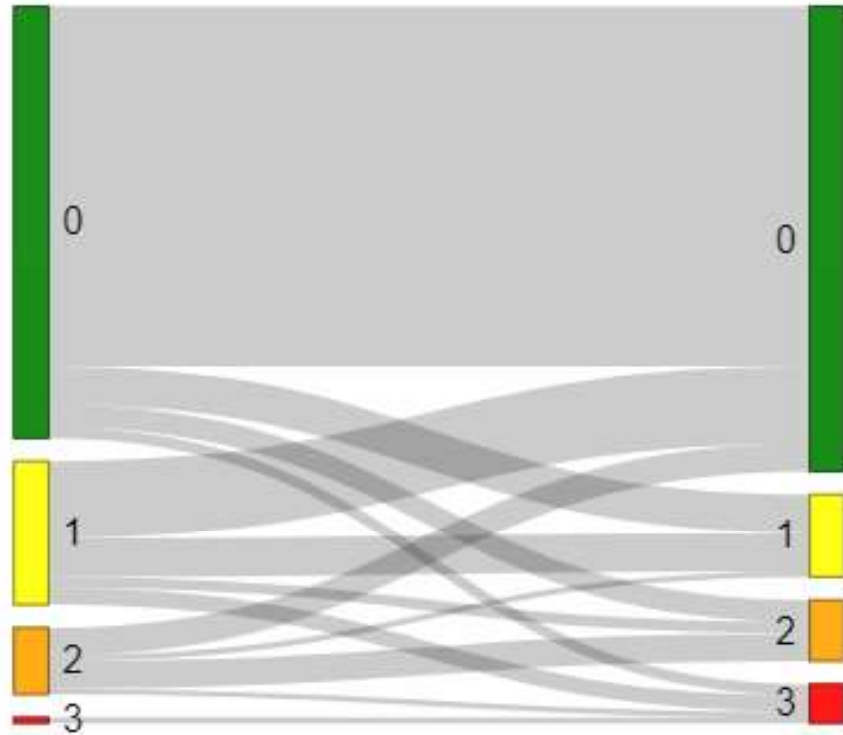
SUPPLEMENTARY FIGURE 1: BOXPLOTS OF VOLUMES AND DOSES



The boxplots display values from top to bottom as follows:

- The upper adjacent value: the closest value equal to or lower than the 75th percentile + $1.5 \times$ Interquartile range
- The upper hinge: the 75th percentile
- The line inside the box: the median
- Lower hinge: the 25th percentile
- The lower adjacent value: the closest value equal to or greater than the 25th percentile - $1.5 \times$ Interquartile range.

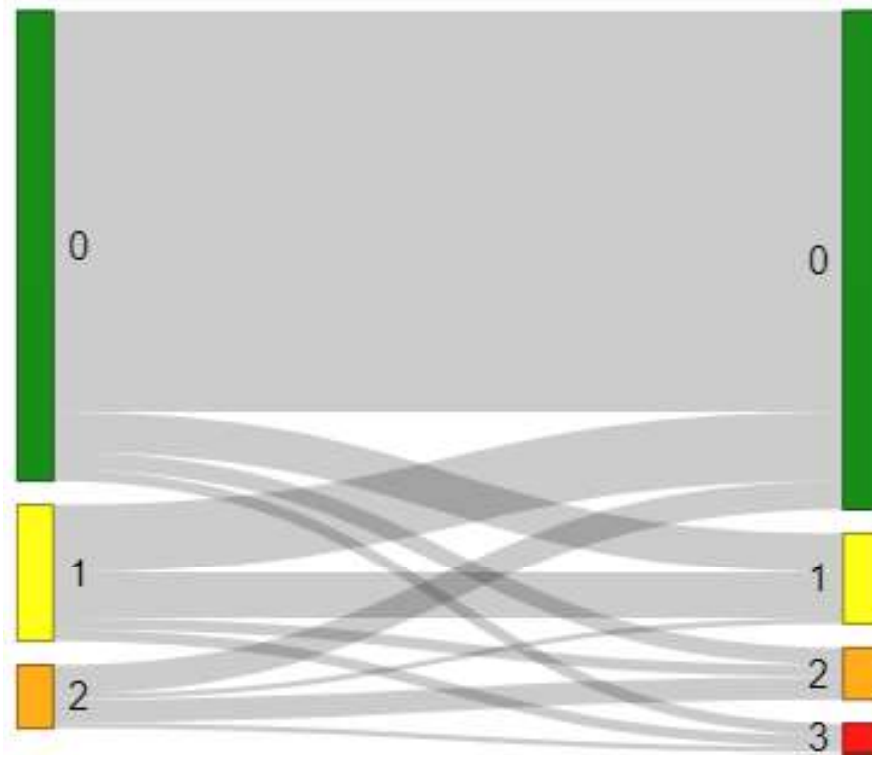
SUPPLEMENTARY FIGURE 2: ALL TOXICITIES - SANKEY DIAGRAM OF THE MAXIMUM GRADE OVER TIME FROM THE EARLY SAFETY PERIOD TO THE LATE SAFETY PERIOD



Early AE

Late AE

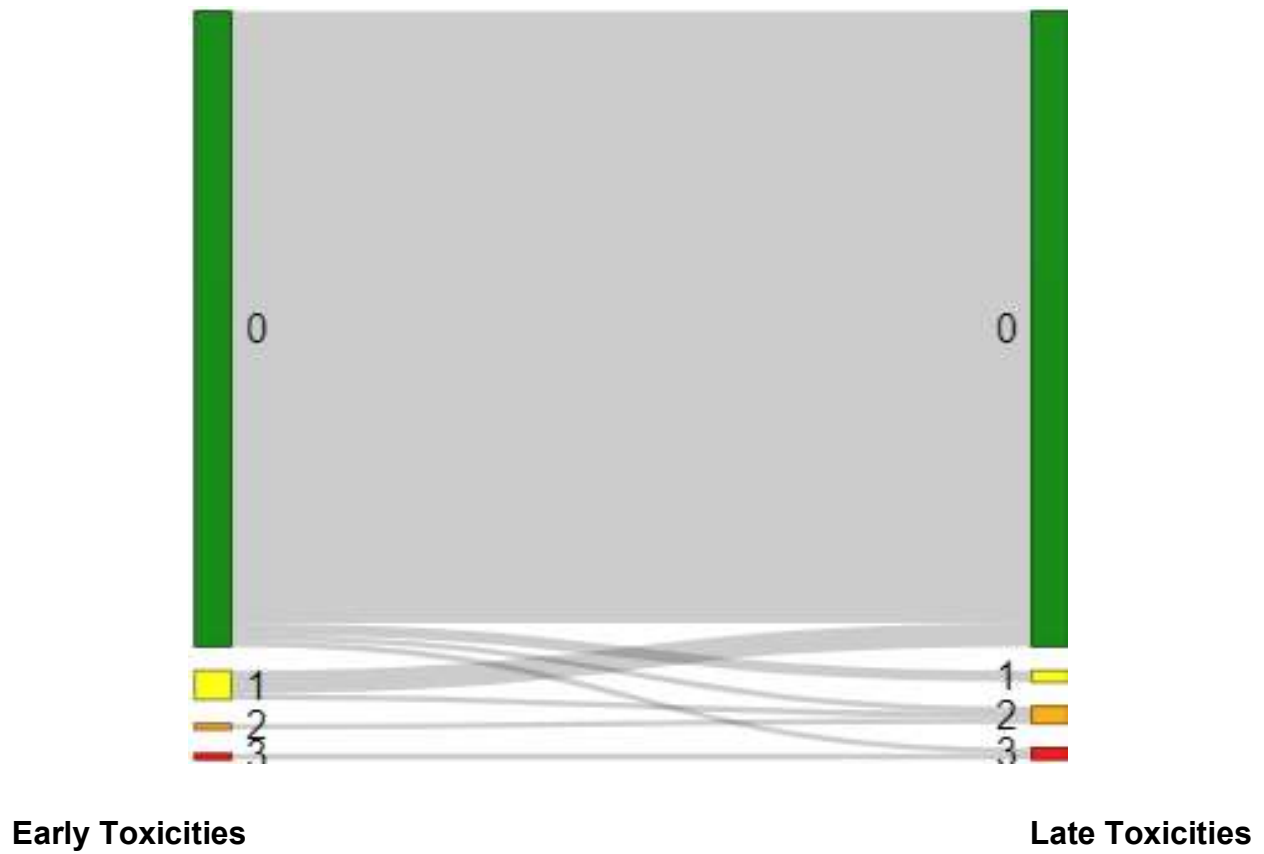
**SUPPLEMENTARY FIGURE 3: GENITOURINARY TOXICITIES - SANKEY
DIAGRAM OF THE MAXIMUM GRADE OVER TIME FROM THE EARLY
SAFETY PERIOD TO THE LATE SAFETY PERIOD**



Early toxicities

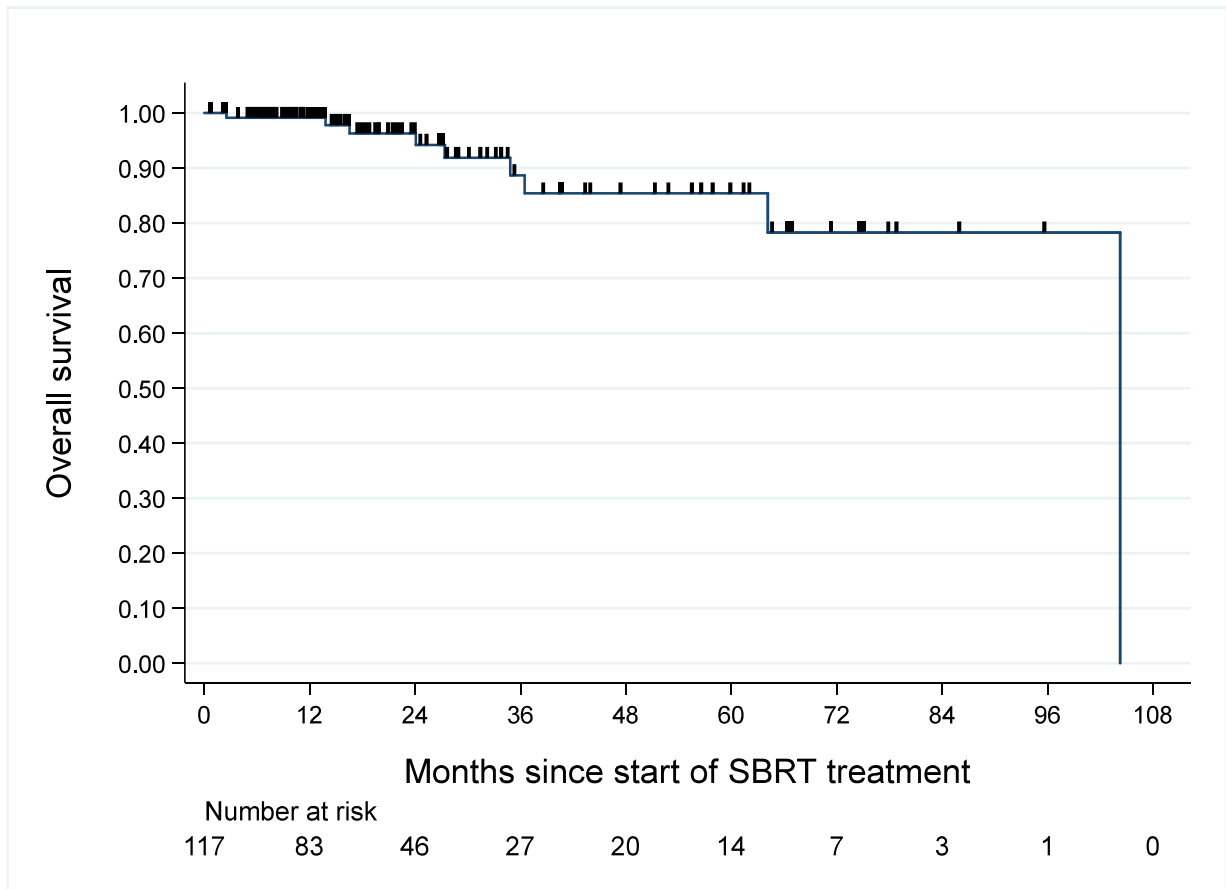
Late toxicities

**SUPPLEMENTARY FIGURE 4: GASTROINTESTINAL TOXICITIES - SANKEY
DIAGRAM OF THE MAXIMUM GRADE OVER TIME FROM THE EARLY
SAFETY PERIOD TO THE LATE SAFETY PERIOD**



SUPPLEMENTARY FIGURE 5: OVERALL SURVIVAL SINCE SBRT

TREATMENT IN MONTHS



DISCUSSION GENERALE

Le cancer de la prostate localisé comporte divers traitements à visée curative ainsi que des traitements dits de rattrapage en cas d'échec du premier. Un traitement par prostatectomie radicale et radiothérapie de rattrapage représente une des situations les plus fréquentes. Lorsqu'une récurrence apparaît après radiothérapie de rattrapage, cette dernière est le plus souvent prise en charge par une hormonothérapie ou par surveillance active. Des interrogations autour d'un second traitement de rattrapage notamment par radiothérapie stéréotaxique se sont donc posées et ce traitement commence à être étudié dans ce contexte.

Nous rapportons la plus grande série rétrospective de ré-irradiation stéréotaxique d'une récurrence locale de loge prostatique en termes d'effectif avec 117 patients inclus. Les points forts de cette étude sont l'identification de facteurs pronostiques de survie sans progression (la taille de la récurrence et un contact de cette dernière avec l'anastomose uréthro-vésicale) et de toxicité (la D2% de la vessie et une récurrence au contact de l'anastomose uréthro-vésicale). Notre étude est la seule à rapporter des données dosimétriques conformément au rapport ICRU 91.

Nos résultats sont relativement cohérents par rapport à ceux rapportés dans la littérature. Jereczek-Fossa *et al.* (50) ont trouvé un taux de survie sans progression biochimique à 2 ans de 40% en incluant également des patients traités pour une récurrence intraprostatique. Olivier *et al.* (49) et Janoray *et al.* (51) ont montré un taux de survie sans progression biochimique à 1 an d'environ 80 % avec dans la seconde étude l'inclusion également de patients traités pour une récurrence intraprostatique. Perennec *et al.* (55) ont réalisé une étude plus large avec 48 patients inclus et ont rapporté un taux de survie sans progression biochimique à 1 et 2 ans de 80 % et 52 % respectivement.

Dans notre étude, la récurrence biochimique était définie par un taux de PSA $\geq 0,2$ ng/mL au-dessus du nadir et confirmé par un second dosage en augmentation. Cependant, il n'existe pas de définition consensuelle d'une nouvelle récurrence biochimique dans ce contexte. Olivier *et al.* (49), qui rapportaient les données préliminaires de l'expérience du Centre Oscar Lambret, ont utilisé le même critère que celui de notre étude. Jereczek-Fossa *et al.* (50) ont choisi comme définition un taux de PSA en augmentation à deux mesures successives au-dessus du taux de PSA avant la radiothérapie stéréotaxique. Perennec *et al.* (55) ont retenu comme définition une augmentation absolue du PSA supérieure à 0,2 ng/mL au-dessus du nadir. Janoray *et al.* (51), Detti *et al.* (52), Loi *et al.* (53), D'Agostino *et al.* (54) n'ont pas précisé la définition de récurrence biochimique utilisée.

Nous avons identifié des facteurs associés à une moins bonne survie sans progression : la taille de la récurrence (GTV) et un contact de cette dernière avec l'anastomose uréthro-vésicale. Perennec *et al.* (55) ont trouvé que le taux de PSA avant la radiothérapie stéréotaxique était un facteur associé à une augmentation de la récurrence biochimique mais seulement en analyse univariée.

Les taux de toxicité étaient relativement uniformes en comparaison avec les données de la littérature. A notre connaissance, il s'agit de la seule étude ayant retrouvé des facteurs pronostiques de toxicité. La D2% de la vessie et le contact de la récurrence avec l'anastomose uréthro-vésicale étaient associés à un profil de toxicité défavorable. La proximité de la récurrence avec l'urètre rend difficile le traitement de radiothérapie stéréotaxique de rattrapage et explique le risque de toxicité. Il est important de noter que la dose de radiothérapie stéréotaxique délivrée n'était pas différente selon la localisation.

Par ailleurs, le rôle de l'ajout d'une hormonothérapie à l'irradiation ainsi que sa durée restent incertains dans ce contexte. En comparaison avec les données de la littérature, notre série a enregistré une plus grande utilisation de l'hormonothérapie concomitante avec 41% de

nos patients traités pour une durée moyenne de 7 mois. Néanmoins, nous n'avons pas réussi à démontrer un bénéfice sur la survie sans progression.

Notre étude présente plusieurs limites, la principale étant son caractère rétrospectif avec certaines données manquantes comme les toxicités sexuelles qui ont été très peu évaluées. Nous constatons une hétérogénéité dans le volume de traitement et des schémas de dose de radiothérapie, ce qui pourrait rendre la reproductibilité du traitement difficile.

Dans le contexte d'une rechute clinique après chirurgie et radiothérapie, il est également important de s'intéresser aux autres traitements de rattrapage potentiels mais ces derniers ont été très peu évalués. Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) ont été évalués comme traitement de rattrapage dans une série rétrospective de 4 patients précédemment traités par prostatectomie radiale et radiothérapie de rattrapage (pour 3 d'entre eux), avec 50% d'échec (59). Une autre série de 15 patients a rapporté 60% de récurrence biochimique après cryoablation comme traitement de rattrapage de loge prostatique mais sans radiothérapie préalable (60). La curiethérapie de rattrapage a également été moins évaluée que la ré-irradiation stéréotaxique de la loge prostatique (61,62). La chirurgie de rattrapage après prostatectomie radicale d'une récurrence de loge prostatique a été étudiée dans une série rétrospective récente de 40 patients dont 82,5% ont reçu une radiothérapie adjuvante ou de rattrapage. Les auteurs ont rapporté une médiane de survie sans progression biochimique de 23,7 mois, comparable avec notre étude (63).

En conclusion, cette étude représente à ce jour la plus importante série rétrospective en termes d'effectifs de ré-irradiation stéréotaxique d'une récurrence locale de loge prostatique après prostatectomie radicale et radiothérapie. Nous avons pu mettre en évidence des résultats encourageants et concordants avec les données connues de la littérature avec une médiane de survie sans progression proche de 2 ans. Les données de toxicité sont également rassurantes et concordantes avec la littérature. Cette étude a été la première à identifier des facteurs associés à une récurrence ultérieure et à une toxicité majorée de la ré-

irradiation. Des études prospectives sont nécessaires pour préciser le rôle de la ré-irradiation stéréotaxique de rattrapage et la population cible de ce traitement de rattrapage. Une étude de phase I/II est déjà en cours d'inclusion : l'essai REPAIR GETUG P16 (NCT04536805).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gandaglia G, Leni R, Bray F, Fleshner N, Freedland SJ, Kibel A, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* déc 2021;4(6):877-92.
2. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
3. D'Amico AV. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 16 sept 1998;280(11):969.
4. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate. *Prog En Urol.* nov 2020;30(12):S136-251.
5. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2020;31(9):1119-34.
6. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* févr 2021;79(2):243-62.

7. Ploussard G, Grabia A, Beauval JB, Barret E, Brureau L, Dariane C, et al. A 5-Year Contemporary Nationwide Evolution of the Radical Prostatectomy Landscape. *Eur Urol Open Sci.* déc 2021;34:1-4.
8. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol.* juin 2020;77(6):713-24.
9. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 13 déc 2018;379(24):2319-29.
10. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol.* mai 2005;44(3):265-76.
11. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol.* nov 2012;51(8):963-74.
12. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-Fractionation Sensitivity of Prostate Cancer Deduced From Radiotherapy Outcomes of 5,969 Patients in Seven International Institutional Datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol.* janv 2012;82(1):e17-24.
13. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the Alpha/Beta Ratio for Prostate Cancer in the Presence of an Overall Time Factor: Bad News, Good News, or No News? *Int J Radiat Oncol.* janv 2013;85(1):89-94.
14. Wilke L, Andratschke N, Blanck O, Brunner TB, Combs SE, Grosu AL, et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small

photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* mars 2019;195(3):193-8.

15. Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, Sayeh S, Maurer CR. The CyberKnife® Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat.* oct 2010;9(5):433-52.

16. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet.* août 2019;394(10196):385-95.

17. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* nov 2019;20(11):1531-43.

18. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol.* juill 2019;104(4):778-89.

19. Rizk J, Ouzzane A, Flamand V, Fantoni JC, Puech P, Leroy X, et al. Survie sans récurrence biologique à long terme après prostatectomie totale pour cancer : analyse comparative selon la voie d'abord et le stade clinico-pathologique. *Prog En Urol.* mars 2015;25(3):157-68.

20. Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW. Contemporary Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network Prostate Cancer Risk Classification System. *Urology.* nov 2012;80(5):1075-9.

21. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the Definition of Biochemical Recurrence in Patients Treated for Localized Prostate Cancer: The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel Report and Recommendations for a Standard in the Reporting of Surgical Outcomes. *J Urol.* févr 2007;177(2):540-5.
22. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* févr 2021;79(2):263-82.
23. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* juin 2019;75(6):967-87.
24. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial. *J Urol.* mars 2009;181(3):956-62.
25. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96–02/AUO AP 09/95 Trial. *Eur Urol.* août 2014;66(2):243-50.
26. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet.* déc 2012;380(9858):2018-27.

27. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* oct 2020;21(10):1341-52.
28. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet.* oct 2020;396(10260):1413-21.
29. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* oct 2020;21(10):1331-40.
30. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *The Lancet.* oct 2020;396(10260):1422-31.
31. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2016;17(6):747-56.
32. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange JL, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol.* déc 2019;20(12):1740-9.

33. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2 févr 2017;376(5):417-28.
34. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, Gomella LG, Low DA, Bruner DW, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. mai 2022;399(10338):1886-901.
35. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, Efstathiou JA, Pisansky TM, Michalski JM, et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 20 oct 2016;34(30):3648-54.
36. Campbell SR, Tom MC, Agrawal S, Efstathiou JA, Michalski JM, Abramowitz MC, et al. Integrating Prostate-specific Antigen Kinetics into Contemporary Predictive Nomograms of Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol*. mai 2021;S2588931121000857.
37. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Musio D, Forte V, Gentile V, et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. juin 2013;23(6):1745-52.
38. Gaur S, Turkbey B. Prostate MR Imaging for Posttreatment Evaluation and Recurrence. *Radiol Clin North Am*. mars 2018;56(2):263-75.
39. Panebianco V, Barchetti F, Grompone MD, Colarieti A, Salvo V, Cardone G, et al. Magnetic resonance imaging for localization of prostate cancer in the setting of biochemical recurrence. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. juill 2016;34(7):303-10.
40. Emmett L, Metser U, Bauman G, Hicks RJ, Weickhardt A, Davis ID, et al. Prospective, Multisite, International Comparison of ¹⁸F-Fluoromethylcholine PET/CT,

Multiparametric MRI, and ⁶⁸ Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Men with High-Risk Features and Biochemical Failure After Radical Prostatectomy: Clinical Performance and Patient Outcomes. *J Nucl Med.* juin 2019;60(6):794-800.

41. Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, et al. New Clinical Indications for ¹⁸F/¹¹C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* juill 2016;70(1):161-75.

42. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive ⁶⁸Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* déc 2016;70(6):926-37.

43. Tan N, Bavadian N, Calais J, Oyoyo U, Kim J, Turkbey IB, et al. Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* août 2019;202(2):231-40.

44. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* avr 2020;77(4):403-17.

45. Pasquier D, Martinage G, Janoray G, Rojas DP, Zerini D, Goupy F, et al. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. *Int J Radiat Oncol.* nov 2019;105(4):727-34.

46. Corkum MT, Mendez LC, Chin J, D'Souza D, Boldt RG, Bauman GS. A Novel Salvage Option for Local Failure in Prostate Cancer, Reirradiation Using External Beam or Stereotactic Radiation Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Radiat Oncol.* sept 2020;5(5):965-77.
47. Pasquier D, Le Deley MC, Tresch E, Cormier L, Duterque M, Nenau S, et al. GETUG-AFU 31: a phase I/II multicentre study evaluating the safety and efficacy of salvage stereotactic radiation in patients with intraprostatic tumour recurrence after external radiation therapy—study protocol. *BMJ Open.* août 2019;9(8):e026666.
48. Zerini D, Jerezek-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.* août 2015;88(1052):20150197.
49. Olivier J, Basson L, Puech P, Lacornerie T, Villers A, Wallet J, et al. Stereotactic Re-irradiation for Local Recurrence in the Prostatic Bed After Prostatectomy: Preliminary Results. *Front Oncol.* 15 févr 2019;9:71.
50. Jerezek-Fossa BA, Rojas DP, Zerini D, Fodor C, Viola A, Fanetti G, et al. Reirradiation for isolated local recurrence of prostate cancer: Mono-institutional series of 64 patients treated with salvage stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Br J Radiol.* févr 2019;92(1094):20180494.
51. 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/Radiothérapie.* juin 2016;20(4):275-81.

52. Detti B, Bonomo P, Masi L, Doro R, Cipressi S, Iermano C, et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy for isolated recurrence in the prostatic bed. *World J Urol.* mars 2016;34(3):311-7.
53. 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.* févr 2018;30(2):93-100.
54. D'Agostino GR, Di Brina L, Mancosu P, Franzese C, Iftode C, Franceschini D, et al. Reirradiation of Locally Recurrent Prostate Cancer With Volumetric Modulated Arc Therapy. *Int J Radiat Oncol.* juill 2019;104(3):614-21.
55. Perennec T, Vaugier L, Toledano A, Scher N, Thomlin A, Pointreau Y, et al. Stereotactic Re-Irradiation for Local Recurrence after Radical Prostatectomy and Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study. *Cancers.* 27 août 2021;13(17):4339.
56. Schröder C, Tang H, Windisch P, Zwahlen DR, Buchali A, Vu E, et al. Stereotactic Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer in the Adjuvant or Salvage Setting: A Systematic Review. *Cancers.* 29 janv 2022;14(3):696.
57. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
58. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data: Kalbfleisch/The Statistical* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2002 [cité 16 févr 2022]. (Wiley Series in Probability and Statistics). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118032985>
59. Murota-Kawano A, Nakano M, Hongo S, Shoji S, Nagata Y, Uchida T. Salvage high-intensity focused ultrasound for biopsy-confirmed local recurrence of prostate cancer

after radical prostatectomy: SALVAGE HIFU AFTER RADICAL PROSTATECTOMY. BJU Int. 17 nov 2009;105(12):1642-5.

60. Siddiqui SA, Mynderse LA, Zincke H, Hoffmann NE, Lobo JR, Wilson TM, et al. Treatment of Prostate Cancer Local Recurrence After Radical Retropubic Prostatectomy with 17-Gauge Interstitial Transperineal Cryoablation: Initial Experience. Urology. juill 2007;70(1):80-5.

61. Kumar AMS, Smith KL, Reddy CA, Stephans KL, Klein EA, Ciezki JP. Safety and efficacy of salvage low-dose-rate brachytherapy for prostate bed recurrences following radical prostatectomy. J Contemp Brachytherapy. 2015;4:241-6.

62. Hosogoe S, Soma O, Matsumoto T, Imai A, Hatakeyama S, Yoneyama T, et al. Salvage Brachytherapy for Castration-Resistant and External Beam Radiotherapy-Resistant Local Recurrence 17 Years after Radical Prostatectomy. Case Rep Urol. 2015;2015:1-3.

63. Knipper S, Ascalone L, Ziegler B, Hohenhorst JL, Simon R, Berliner C, et al. Salvage Surgery in Patients with Local Recurrence After Radical Prostatectomy. Eur Urol. avr 2021;79(4):537-44.

AUTEUR : Nom : ARCHER

Prénom : Paul

Date de soutenance : 12/09/2022

Titre de la thèse : Ré-irradiation stéréotaxique de rattrapage d'une récurrence locale dans la loge prostatique après prostatectomie radicale ; étude rétrospective multicentrique

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Oncologie-Radiothérapie

DES + FST/option : Oncologie option Radiothérapie

Mots-clés : cancer de prostate ; loge prostatique ; prostatectomie radicale ; radiothérapie stéréotaxique de rattrapage ; récurrence locale ; ré-irradiation.

Résumé :

Contexte : Le traitement d'une récurrence locale d'un cancer de prostate dans la loge prostatique après prostatectomie radicale et radiothérapie (de rattrapage ou adjuvante) reste un enjeu complexe. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la toxicité d'une ré-irradiation stéréotaxique d'une récurrence de loge prostatique et d'identifier des facteurs associés au risque de rechute et de toxicité.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective multicentrique s'intéresse aux patients traités par ré-irradiation stéréotaxique de rattrapage d'une récurrence de loge prostatique dans ce contexte. Le critère principal était la survie sans progression (biochimique, clinique ou combinée) après ré-irradiation stéréotaxique. La récurrence biochimique était définie par un taux de PSA \geq nadir + 0,2 ng/mL confirmé par un second dosage. Les critères secondaires incluaient la toxicité et la survie globale. Les facteurs associés au risque de récurrence ultérieure et de toxicité étaient évalués dans un modèle de Cox cause-spécifique, en considérant le décès sans récurrence comme un événement compétitif.

Résultats : Au total, 117 patients provenant de 11 centres dans 3 pays ont été inclus. Le suivi médian était de 19,5 mois. La médiane de survie sans progression était de 23,5 mois (intervalle de confiance à 95%, IC95%=17,6–33,2). En analyse multivariée, une récurrence au contact de l'anastomose uréthro-vésicale (non associée à un envahissement postéro-vésical, latéro-pelvien, ni des vésicules séminales résiduelles) était associée au risque de rechute (hazard ratio, HR=2,62 ; IC95%=1,31-5,22 ; $p=0,006$), ainsi que le volume tumoral (HR/10cm³=1,50 ; IC95%=1,21-1,85 ; $p<0,001$). L'incidence cumulée de toxicité tardive de grade ≥ 2 était de 18% (IC95%=10–26) à 3 ans. Les toxicités tardives urinaires et digestives de grade 3 ont affecté 4,3% et 1,7% des patients respectivement. En analyse multivariée, la D2% de la vessie et une récurrence au contact de l'anastomose uréthro-vésicale étaient associées au risque de toxicité tardive de tout grade : HR/10Gy=1,97 ; IC95%=1,18–3,31 ; $p=0,01$, et HR=3,31, IC95%=1,51–7,28, $p=0,003$; respectivement.

Conclusion : Il s'agit à ce jour de la plus importante série de ré-irradiation stéréotaxique de rattrapage d'une récurrence locale dans la loge prostatique. Ce traitement pourrait offrir un contrôle encourageant et une toxicité acceptable.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Assesseurs : Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS, Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur David PASQUIER