

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

Année : 2021

N° 2021-207

**THÈSE**

pour le

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

Oncologie option radiothérapie

par

Tanguy PERENNEC

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2021

**Radiothérapie stéréotaxique des rechutes localisées à la loge de  
prostatectomie des cancers de prostate opérés et irradiés**

Président : Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Stéphane SUPIOT

Membres du jury : Madame la Docteure Valentine Guimas

Madame la Docteur Ulrike Schick

Monsieur le Professeur Renaud de Crevoisier

# REMERCIEMENTS

**Monsieur le Professeur Jérôme Rigaud, président du jury**, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail. Je vous remercie par ailleurs pour votre bienveillance, votre écoute ainsi que pour les enseignements et conseils donnés au cours de mon internat ou lorsque je vous ai sollicité. Soyez assuré de mon profond respect et de mon admiration.

**Monsieur le Professeur Stéphane Supiot, directeur de thèse**, merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse. Je vous remercie de m'avoir encadré pour ce travail, ainsi que pour tous les autres. Au-delà de tout ce que vous avez pu m'enseigner, vous êtes une source d'inspiration, qui me guidera pour ma pratique future.

**Monsieur le Professeur Renaud De Crevoisier**, vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Vous m'avez aidé et fait confiance pour traiter les données de vos patients. J'espère que le résultat est à la hauteur de vos attentes. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

**Madame la Docteure Ulrike Schick**, merci d'avoir accepté de juger mon travail, soyez assurée de toute mon estime.

**Madame la Docteure Valentine Guimas**, merci d'avoir accepté de juger ma thèse. Merci également pour le temps passé me transmettre ton savoir. Ta façon de prendre en charge les patients, mêlant rigueur et humanité, est un exemple que je m'efforcerai de suivre.

**À l'ensemble du service de radiothérapie de l'ICO**, et particulièrement aux docteurs Le Blanc-Onfroy, Thillays, Rio, et de nouveau au docteur Guimas et au professeur Supiot qui m'ont directement encadré. Vincent, merci pour ta bienveillance et ton soutien (à 'junior' comme tu dis) lors de mon premier semestre.

**Au service d'oncologie médicale de l'ICO**, tout particulièrement aux docteurs Barbarot, avec qui je garde un souvenir ému de mon passage au 4<sup>e</sup>, Vansteene, Quintin, Piloquet et Colliard pour m'avoir encadré en hospitalisation. Cyriac, Amélie, Ludovic, Camille, merci pour votre bonne humeur qui a fait des visites avec vous des moments mémorables.

**À l'ensemble du service de radiothérapie du Confluent**, merci pour ce semestre si riche passé à vos côtés,

**Au service de médecine nucléaire de l'ICO**, merci de m'avoir accueilli et d'avoir partagé avec moi un peu de votre très belle spécialité !

**Au service de la clinique des données du CHU de Nantes**, merci de m'avoir appris et donné goût aux biostatistiques, puis de m'avoir fait confiance pour la réalisation d'un travail statistique.

**Au service Omique et Data-science de l'ICO**, merci pour ces six mois passés à vos côtés. La passion et la bonne humeur qui règnent dans le service en font un lieu privilégié d'apprentissage et de travail.

**À ma famille,**

A mes parents, dont le soutien sans faille m'en a fait arriver là, à mon frère et ma sœur,  
A mes grands-parents, que j'espère rendre fiers par ce travail,  
A ma belle-famille, merci pour vos encouragements et votre confiance depuis si longtemps,

**À mes amis**, merci pour votre présence et votre affection, tous vous citer sera difficile mais avec une pensée particulière pour PLS le S, Nico, Océane, Marie 'tata bougie', Omblin, Antoine, Dahna, Alexandre, Edouard, Marie, Charlotte, Thomas, Ana, Charles, Clémence, Charles, Hassan, Sarah, Elliot, Adèle, Audrey, Nowenn, Raphael...

**À Chelsy,**

# RÉSUMÉ

## **Radiothérapie stéréotaxique des rechutes localisées à la loge de prostatectomie des cancers de prostates opérés et irradiés**

Le traitement d'une rechute locale d'un adénocarcinome de prostate dans la loge déjà irradiée est complexe. La ré-irradiation pourrait être une option, mais les données concernant l'efficacité et la toxicité d'un tel traitement manquent. Nous avons donc évalué rétrospectivement la ré-irradiation en conditions stéréotaxiques des récurrences locales de cancer de prostate, initialement traités par prostatectomie puis par radiothérapie. Quarante-huit patients ont ainsi été traités dans quatre centres français. Quinze patients (31 %) étaient traités par hormonothérapie au moment de la radiothérapie stéréotaxique. Huit patients différents ont présenté une toxicité tardive de grade 3, parmi lesquels cinq cystites chroniques, trois incontinences tardives et une douleur chronique tardive ont été observées. À trois mois, 83 % des patients ont présenté une réponse biochimique positive. Avec un suivi médian de 22 mois, 21 patients au total (43 %) ont rechuté. Le délai médian de rechute biochimique était de 27 mois, avec un taux de rechute biochimique de 80 % et 52 % à 1 et 2 ans respectivement. En conclusion, la ré-irradiation d'une récurrence de cancer de la prostate localisée dans la loge de prostate peut générer une toxicité importante et une étude prospective avec une sélection appropriée des patients est nécessaire pour évaluer son efficacité et son intérêt en pratique courante.

# VALORISATION SCIENTIFIQUE

Cette thèse a fait l'objet d'un article dans le journal *Cancers* :

Perennec, T.; Vaugier, L.; Toledano, A.; Scher, N.; Thomin, A.; Pointreau, Y.; Janoray, G.; De Crevoisier, R.; Supiot, S. Stereotactic Re-Irradiation for Local Recurrence after Radical Prostatectomy and Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study. *Cancers* 2021, 13, 4339. <https://doi.org/10.3390/cancers13174339>



Article

## Stereotactic Re-Irradiation for Local Recurrence after Radical Prostatectomy and Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study

Tanguy Perennec <sup>1</sup>, Loig Vaugier <sup>1</sup>, Alain Toledano <sup>2</sup>, Nathaniel Scher <sup>2</sup>, Astrid Thomin <sup>3</sup>, Yoann Pointreau <sup>4</sup>, Guillaume Janoray <sup>3</sup>, Renaud De Crevoisier <sup>5</sup> and Stéphane Supiot <sup>1,6,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Boulevard J. Monod, 44800 St-Herblain, France; tanguy.perennec@ico.unicancer.fr (T.P.); loig.vaugier@ico.unicancer.fr (L.V.)

<sup>2</sup> Department of Radiation Oncology, Institut de Radiothérapie et Radiochirurgie Hartmann, 92300 Levallois, France; a.toledano@rt-hartmann.fr (A.T.); n.scher@rt-hartmann.fr (N.S.)

<sup>3</sup> Department of Radiation Oncology, Bretonneau Hospital, 37000 Tours, France; a.thomin@chu-tours.fr (A.T.); guillaume.janoray@bordet.be (G.J.)

<sup>4</sup> Department of Radiation Oncology, Centre Jean Bernard—Institut Inter-Régional de Cancérologie (ILC), 72000 Le Mans, France; y.pointreau@ilc groupe.fr

<sup>5</sup> Department of Radiation Oncology, Institute Eugene Marquis, 35000 Rennes, France; r.de-crevoisier@rennes.unicancer.fr

<sup>6</sup> Centre de Recherche en Cancérologie Nantes-Angers (CRCNA), UMR 892 Inserm—6299 CNRS, Institut de Recherche en Santé de l'Université de Nantes, 8 Quai Moncoussu, BP 70721, CEDEX 1, 44007 Nantes, France

\* Correspondence: Stephane.supiot@ico.unicancer.fr



# SOMMAIRE

## Table des matières

RÉSUMÉ .....	3
VALORISATION SCIENTIFIQUE.....	4
INTRODUCTION .....	6
Contexte .....	6
Généralités.....	6
Traitement initial.....	6
Traitement par radiothérapie après prostatectomie .....	8
Rechute après prostatectomie puis radiothérapie .....	8
MÉTHODES .....	9
Patients.....	9
Traitement.....	9
Critères de jugement .....	9
Analyses statistiques .....	10
Revue de la littérature.....	10
RÉSULTATS .....	12
Caractéristiques initiales de la population .....	12
Caractéristiques de la stéréotaxie .....	13
Réponse initiale au traitement .....	15
Toxicité.....	15
Survie sans récurrence biochimique .....	17
DISCUSSION .....	20
REFERENCES .....	24

# INTRODUCTION

## **Contexte**

### Généralités

L'adénocarcinome de prostate consiste en une prolifération épithéliale glandulaire maligne. Il est le type histologique largement majoritaire parmi les cancers de la prostate, mais il existe également des cancers rares tels que les sarcomes, les lymphomes ou les carcinomes neuroendocrines à petites cellules prostatiques (1). En raison de leur rareté et leurs spécificités, ces types histologiques ne seront pas étudiés dans cette thèse.

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme en France (hors cancers cutanés) avec environ 50 000 nouveaux cas par an. Il s'agit aussi du deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme dans le monde (derrière le cancer du poumon). Cette pathologie est exceptionnelle avant 50 ans, puis son taux d'incidence augmente avec l'âge pour atteindre 800 pour 100 000 habitants par an entre 70 et 75 ans. Le taux d'incidence diminue ensuite pour atteindre 400 pour 100 000 habitants par an après 90 ans. L'incidence cumulée vie entière se situe aux alentours de 12 %, soit environ un homme sur huit (2,3). Le cancer de prostate est un cancer considéré comme de bon pronostic, avec une survie nette standardisée sur l'âge de 93 % à cinq ans et de 80 % à 10 ans en France (survie observée dans la situation hypothétique où la seule cause de décès possible est le cancer de la prostate) (3). Cependant, son histoire naturelle varie considérablement d'un patient à l'autre, pouvant être parfois d'emblée agressive et à l'origine de morbi-mortalité, tandis que la majorité des patients auront une maladie indolente, avec un risque de dissémination faible à 15 ans (4). Pour cette raison, une évaluation précise du risque de la maladie et la prise en compte de l'espérance de vie du patient sont primordiales avant de définir une stratégie thérapeutique initiale.

### Traitement initial

Lorsque le cancer est localisé à la prostate, qu'il n'envahit pas les structures adjacentes autres que les vésicules séminales, un traitement curatif peut être proposé. Les options thérapeutiques sont discutées en fonction du risque de dissémination et de progression de la

maladie, établi historiquement par la classification de D'Amico (5), modifiée ensuite par les recommandations NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (6) puis intégré dans les différentes recommandations françaises et internationales (7–9). Les traitements possibles sont la chirurgie (prostatectomie radicale) et la radiothérapie externe, pour lesquelles aucun essai n'a démontré de différence significative en terme de survie globale ou de survie sans récurrence. À noter que chez les patients à haut risque, la chirurgie semble mener à davantage de récurrences biochimiques qu'une radiothérapie (10). Cependant, le traitement des patients à haut risque s'inscrivant dans une démarche multimodale, les critères à retenir sont la survie globale, la survie cancer-spécifique et la survie sans métastase pour lesquelles une chirurgie initiale offre même de meilleurs résultats, au prix d'une plus forte toxicité urinaire et sexuelle (11). Chez les patients à faible risque, la curiethérapie et la surveillance active, comprenant un suivi rapproché sans traitement curatif associé, sont également possibles. Ces traitements sont dans tous les cas à moduler en fonction de l'espérance de vie du patient et une surveillance simple avec traitement en fonction de l'apparition de symptômes peut être proposée si la survie estimée est inférieure à dix ans.

La prostatectomie radicale consiste à retirer la prostate dans sa totalité, avec la capsule et les vésicules séminales, puis à réaliser une anastomose vésico-urétrale. Un curage ganglionnaire est en plus indiqué chez les patients à risque élevé ou à risque intermédiaire dans le cas où le risque d'invasion ganglionnaire est supérieur à 5 %, estimé par les formules de Roach, MSKCC ou Briganti (7,12–14).

La prostatectomie radicale permet une survie sans récurrence biochimique (définie par un dosage du PSA supérieur à 0,2 ng/ml sur 2 dosages) à 5 ans d'environ 80 % (15). Ce chiffre est toutefois à analyser avec prudence du fait de la très grande hétérogénéité de résultats publiés dans la littérature, notamment du fait de biais de publications et de l'hétérogénéité des techniques chirurgicales en fonction des centres et des périodes. Les deux principales toxicités associées à ce traitement sont l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile. La définition et le mode de recueil des différents effets secondaires variant selon les études, leur quantification globale est complexe et leur analyse est sujette à de nombreux biais. La proportion d'incontinence 12 mois après la chirurgie, définie comme l'absence de protection et de fuites, est estimée à environ 30 % (16). L'amélioration de la continence après ces douze premiers mois est faible (17). Concernant la dysfonction érectile, sa quantification est difficile, car les critères de mesure sont très variables entre les études et leur agrégation au sein d'un seul critère pour une méta-analyse est impossible (16). De plus, la fonction érectile dépend fortement de la condition antérieure ainsi que de certains facteurs comme l'âge ou la procédure chirurgicale (notamment la préservation des bandelettes nerveuses) (17).

## Traitement par radiothérapie après prostatectomie

Devant une rechute biochimique après prostatectomie, une radiothérapie de rattrapage, le plus souvent associée à une hormonothérapie courte de six mois, est indiquée (6–9). Celle-ci a notamment permis d'offrir une survie sans récurrence biochimique de 64 % après neuf ans de suivi dans l'étude GETUG-AFU 16 (18). Le traitement par radiothérapie consiste en l'irradiation de la loge de prostatectomie à plus de 64 grays, classiquement 66 Gy en 33 séances de 2 Gy (18,19). La radiothérapie peut aussi être délivrée plus tôt, en adjuvant après la prostatectomie, en cas d'invasion des vésicules séminales, de marges chirurgicales positives ou d'extension extra-prostatique (19).

### ***Rechute après prostatectomie puis radiothérapie***

Une nouvelle récurrence après radiothérapie adjuvante ou radiothérapie de rattrapage est fréquente. En effet, près du tiers des patients récidivent à 10 ans, dont 11 % environ au niveau de la loge de prostatectomie (18,20). Les opportunités thérapeutiques sont alors très restreintes et consistent essentiellement en une hormonothérapie intermittente (21).

Cependant, grâce aux examens d'imagerie de nouvelle génération, il est parfois possible d'identifier les zones de récurrence avec une sensibilité supérieure aux examens classiques (22) et ainsi permettre à ces patients d'être potentiellement éligibles à nouveau à un traitement local. Si une récurrence est localisée dans la loge, l'approche standard reste l'hormonothérapie, mais la radiothérapie pourrait être ainsi une option. Cette pratique est actuellement mal codifiée et nous manquons de données pour établir une stratégie thérapeutique valide. De plus, nous n'avons pas le recul nécessaire pour évaluer la toxicité tardive de cette ré-irradiation.

Nous avons donc réalisé une étude des pratiques dans différents centres de l'Ouest de la France (Nantes, Rennes et Tours) et à Levallois-Perret (centre Hartmann) pour déterminer la validité de cette stratégie, en termes de toxicité et d'efficacité.

# MÉTHODES

## ***Patients***

Nous avons rétrospectivement collecté les données de tous les patients traités par radiothérapie pour une rechute de cancer de prostate localisée à la loge dans les centres suivants : Institut de Cancérologie de l'Ouest à Saint-Herblain, Institut Eugène Marquis à Rennes, CHU Bretonneau de Tours et centre Hartmann de Levallois-Perret. La sélection des patients fut basée sur les listes de patients traités de 2010 à 2019 sur les machines dédiées à la stéréotaxie de chaque centre. Les patients devaient avoir les critères d'inclusion suivants : cancer de prostate localisé traité par prostatectomie puis radiothérapie (de sauvetage ou adjuvante) avec une récurrence localisée dans la loge de prostatectomie, prouvée par imagerie, et traité par radiothérapie stéréotaxique. Le recueil a ensuite été complété sur la base des dossiers médicaux disponibles à la date du recueil. Les patients ont été exclus s'ils avaient moins de trois mois de suivi (indispensable pour correctement évaluer la toxicité aiguë). Tous les patients ont été informés de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche, et ont été libres de refuser à leur inclusion.

## ***Traitement***

Le traitement par radiothérapie stéréotaxique était strictement limité à la zone de récurrence, définie par un radiothérapeute sur la base du scanner de simulation fusionné avec les imageries complémentaires (TEP choline ou PSMA et IRM si réalisée). Les autres modalités de traitements dépendaient des centres ayant traité les patients et sont présentées dans la section résultat.

## ***Critères de jugement***

Le critère de jugement principal est la toxicité, évaluée par la classification CTCAE v5.0 (23), en prenant en compte la cystite non infectieuse, la proctite, l'incontinence, la dysfonction érectile et la douleur abdominale. Si la toxicité n'était pas explicitement rapportée dans le dossier médical, celle-ci a été considérée manquante (et non comme nulle). La toxicité aiguë a été définie comme la toxicité survenant dans les trois mois du traitement tandis que la toxicité

tardive a été définie comme la toxicité ultérieure. Quand un patient présentait plusieurs symptômes d'une même catégorie, seul le symptôme avec le grade le plus élevé était considéré.

Les critères de jugement secondaires étaient l'efficacité du traitement, basé sur la réponse biochimique (diminution de plus de 20 % du taux de PSA à trois mois) et la survie sans récurrence biochimique (augmentation du PSA de 0.2 ng/ml au-dessus du nadir). La survie globale n'a pas été considérée du fait du peu de décès parmi la population d'étude (trois patients).

## ***Analyses statistiques***

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.6.1) avec les packages *autostats*, *survival*, *survminer*, *MASS* et *ggpubr*.

Les données des variables quantitatives sont présentées en médiane avec les valeurs minimales et maximales. Les données des variables qualitatives sont présentées avec le pourcentage. Le nombre de données disponibles est présenté devant chaque variable. Pour ne pas multiplier l'utilisation de tests statistiques et donc l'inflation du risque de première espèce, il n'est pas réalisé de test statistique sur les données descriptives.

La durée médiane du suivi a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier inversée, la perte de suivi étant traitée comme un événement et le décès comme une observation censurée (24). Les courbes de survie sont présentées selon la méthode de Kaplan Meier. La différence entre deux courbes de survie est testée selon la méthode du Log Rank. Le modèle de Cox est utilisé pour le calcul des Hazard Ratios. La méthode des pas à pas descendant, en utilisant comme critère l'AIC (*Akaike Information Criterion*), réalisée sur 1000 échantillons tirés au hasard avec remise (méthode du *bootstrap*) a permis de sélectionner le modèle final de Cox multivarié (25).

## ***Revue de la littérature***

Nous avons inclus dans la revue de la littérature toutes les études de cohortes, cas-témoin, rapport de cas présents sur PubMed le 20 juin 2021. Nous avons inclus les termes MeSH « prostate neoplasm » combiné avec « re-irradiation » ou « salvage radiosurgery ». Parmi les

articles ainsi sélectionnés (25 et 34 respectivement), nous avons sélectionné les études qui rapportaient les résultats d'une irradiation stéréotaxique d'une récurrence d'adénocarcinome de prostate et dont la population répondait aux mêmes critères d'inclusion. Nous avons exclu les études mélangeant les résultats des patients répondant à nos critères d'inclusion avec d'autres populations n'y répondant pas, sauf si notre population d'étude représentait plus de 25 % de la population totale de l'article.

# RÉSULTATS

## *Caractéristiques initiales de la population*

Dans l'ensemble des quatre centres, 48 patients ont été traités par radiothérapie stéréotaxique pour la ré-irradiation d'une récurrence locale de cancer de la prostate, entre septembre 2011 et décembre 2019. Tous les patients avaient initialement été traités par prostatectomie radicale, suivie d'une radiothérapie adjuvante chez huit patients (17 %) et d'une radiothérapie de sauvetage chez quarante patients (83 %). Selon la classification de D'Amico, 28 patients étaient initialement à haut risque (58 %), 14 patients à risque intermédiaire (29 %) et trois étaient à faible risque (6,1 %). La proportion élevée de risque élevé était en partie due au nombre élevé de stades T3a et T3b (52 %). Les caractéristiques des patients au moment de la chirurgie et de la première radiothérapie sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1. Caractéristiques principales initiales des patients**

Caractéristiques	Données disponibles	Total
Age au diagnostic	48	61 [48 - 75]
Risque initial selon D'Amico	45	
Faible		3 (6.2%)
Intermédiaire		14 (29.2%)
Élevé		28 (58.3%)
Score de Gleason	46	
6		12 (25%)
7		33 (68.8%)
8		1 (2.1%)
Grade ISUP	43	
ISUP 1		12 (25%)
ISUP 2		19 (39.6%)
ISUP 3		11 (22.9%)
ISUP 4		1 (2.1%)
PSA (ng/ml)	41	9 [4.8 - 38]
pT3a ou au-dessus	42	25 (52.1%)
pN1	45	6 (12.5%)

Caractéristiques	Données disponibles	Total
Marges positives	47	9 (18.8%)
Durée entre la radiothérapie et le diagnostic (en mois)	47	26 [2 - 108]
Indication de la radiothérapie	48	
Adjuvante		8 (16.7%)
Sauvetage		40 (82.3 %)
Dose délivrée à la prostate (Gy)	41	66 [60 - 75]
Irradiation des chaînes ganglionnaires	48	5 (10.4%)
Hormonothérapie associée	48	4 (8.3%)

### ***Caractéristiques de la stéréotaxie***

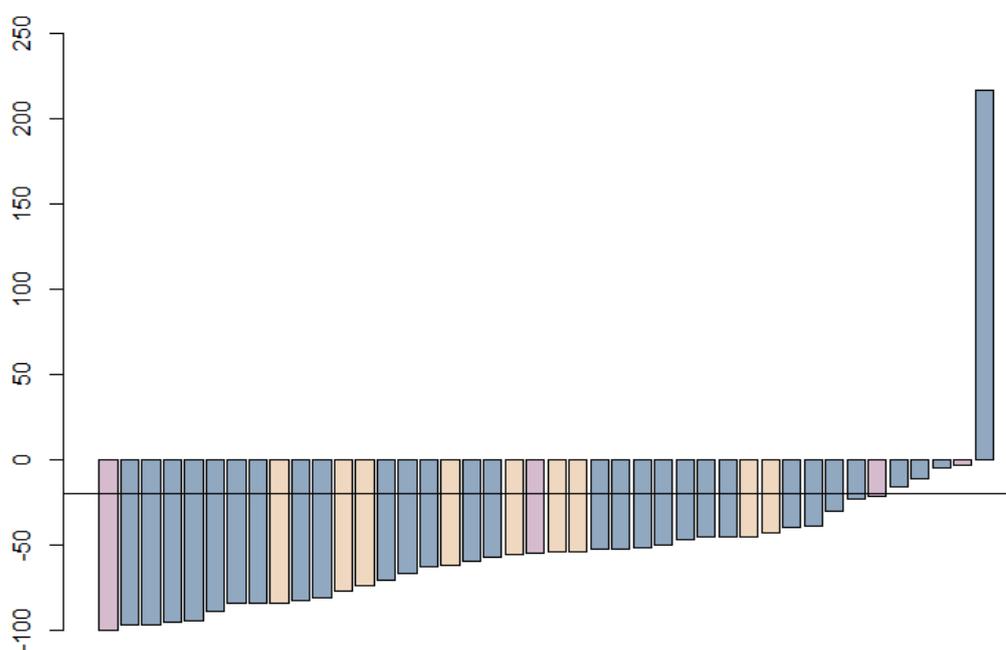
La radiothérapie stéréotaxique a été réalisée selon les pratiques locales. Pour tous les patients, la rechute était localisée dans le lit prostatique, dont 11 dans le lit des vésicules séminales (23 %), trois au contact du rectum (6,3 %), quatre au contact de la vessie (8 %) et une avait un contact vésico-urétéral (2 %). La dose prescrite et le fractionnement de la radiothérapie étaient variables. Les deux schémas les plus prescrits étaient 30 Gy en 5 fractions (37 % des patients) et 36 Gy en 6 fractions (33 % des patients), avec un jour de repos entre chaque fraction (2 jours pour trois patients). Vingt-neuf patients (60 %) ont été traités sur un Cyberknife. Les dix-neuf autres ont été traités sur un accélérateur linéaire conventionnel (Linac) dédié à la stéréotaxie. Des CBCT quotidiens ont été réalisés pour tous les patients traités sur Linac, à l'exception de deux patients qui avaient eu le placement de fiduciaires. Pendant la ré-irradiation, 15 patients étaient traités par hormonothérapie (31 %). Parmi eux, six n'avaient commencé l'hormonothérapie qu'à partir de la décision de traitement par stéréotaxie. Les neuf autres patients avaient commencé l'hormonothérapie plus de trois mois avant la stéréotaxie, entre 29 et 110 mois (médiane à 57 mois). Comme la rechute indiquant la stéréotaxie est survenue alors qu'ils étaient sous hormonothérapie, ces patients sont donc considérés comme non métastatiques résistants à la castration. Un patient était également sous hormonothérapie de seconde ligne (enzalutamide) avant la stéréotaxie. Les modalités et les caractéristiques de la stéréotaxie sont résumées dans le tableau 2.

**Tableau 2.** Caractéristiques de la ré-irradiation

Caractéristiques	Données disponibles	Population totale
Mois depuis la précédente irradiation	47	102 [33 - 210]
PSA avant la stéréotaxie (ng/ml)	48	2.6 [0.2 - 10.4]
Hormonothérapie pendant la stéréotaxie	48	15 (31.2%)
Parmi lesquels		
<i>Initiation plus de 3 mois avant la stéréotaxie</i>		9 (18.8%)
<i>Initiation avec la décision de stéréotaxie</i>		6 (12.5%)
Examens réalisés avant la stéréotaxie	47	
TEP à la Choline		11 (23%)
TEP à la Choline + IRM		28 (59%)
TEP à la Choline + PSMA		4 (8.5%)
TEP à la Choline + PSMA + IRM		2 (4.2%)
TEP au PSMA +IRM		1 (2.1%)
IRM + TDM + scintigraphie osseuse		1 (2.1%)
Dose totale (Gy)	48	31.5 [20 - 37.2]
Fractionnement (jours)	48	5 [3 - 6]
Schéma de la stéréotaxie	48	
30 Gy en 5 fractions		18 (37.5%)
36 Gy en 6 fractions		16 (33.3%)
Autre		13 (27.1%)

## Réponse initiale au traitement

37 des 42 patients (88 %) ont eu une réponse initiale au traitement. La variation relative médiane du PSA était de -55 % (de -100 % à 217 %). Cinq patients n'ont pas eu de réponse initiale (définie comme une diminution de plus de 20 % du taux de PSA à trois mois). Parmi eux, un a présenté une augmentation du PSA (Figure 1), avec une rechute ganglionnaire caractérisée par la TEP-TDM à la choline. Parmi les quatre autres, trois ont rechuté dans le lit prostatique, mais seulement plus tard (27, 31 et 38 mois). Les patients n'ayant pas eu de réponse initiale avaient tous eu comme examen avant la stéréotaxie une IRM pelvienne et une TEP-TDM à la choline, ne retrouvant qu'une rechute locale dans le lit prostatique. En revanche, aucun de ces patients n'avait bénéficié d'une TEP-PSMA.



**Figure 1. Changement relatif du taux de PSA par patient à 3 mois.** Les patients ayant une nouvelle prescription d'hormonothérapie au moment de la stéréotaxie sont représentés en violet, ceux avec une prescription ancienne sont en jaune. La ligne horizontale représente la limite de réponse initiale au traitement, soit un changement de - 20 %.

## Toxicité

La radiothérapie a été correctement tolérée pendant l'irradiation, car aucune toxicité aiguë de grade 2 ou plus n'a été rapportée. Cependant, huit patients ont présenté une toxicité tardive

de grade 3 (18 %). Parmi ces huit patients, cinq cystites chroniques de grade 3, trois incontinences tardives de grade 3 et une douleur abdominale chronique de grade 3 ont été observées. Un patient a présenté à la fois une incontinence et une cystite de grade 3. Les dysfonctions érectiles n'ont pas été détaillées en raison de la faible proportion de patients pour lesquels l'information était rapportée. Nous détaillons toutes les toxicités dans le tableau 3.

**Tableau 3. Toxicité aiguë et chronique associée à la radiothérapie, gradée selon la classification CTCAE v5.0**

	Données disponibles	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Toxicité rectale aiguë	47	2 (4.3%)	1 (2.1%)	-
Toxicité vésicale aiguë	47	5 (10.6%)	2 (4.3%)	-
Toxicité rectale retardée	44	4 (9.1%)	3 (6.8%)	-
Cystite chronique	44	8 (18.2%)	4 (9.1%)	5 (11.4%)
Incontinence chronique	45	7 (15.6%)	3 (6.7%)	3 (6.7%)
Douleur abdominale chronique	44	3 (6.8%)	-	1 (2.3%)

Parmi les cinq patients présentant une cystite tardive de grade 3, deux patients présentaient déjà une cystite chronique de grade 1 après la première radiothérapie. Un patient présentant une incontinence de grade 3 après la stéréotaxie présentait déjà une incontinence de grade 3 avant la stéréotaxie, et un autre patient présentait une incontinence de grade 1. Aucun des patients présentant une cystite tardive ou une incontinence urinaire tardive n'avait de contact entre la vessie et le volume cible traité en stéréotaxie. La dose prescrite et la toxicité après la première radiothérapie de ces patients sont résumées dans le tableau 4.

**Tableau 4. Principales caractéristiques des patients ayant présenté une toxicité tardive urinaire de grade 3**

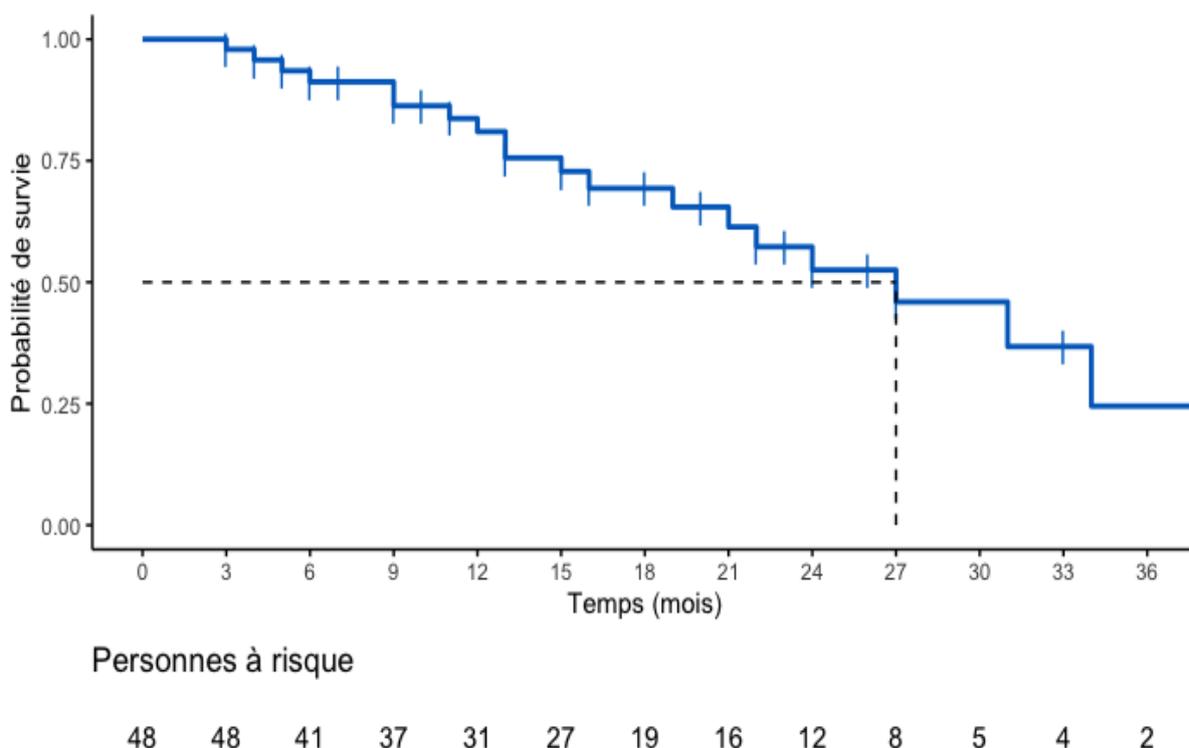
Toxicité chronique post stéréotaxie		Schéma	Hormono-thérapie	Durée depuis la première radiothérapie (mois)	Toxicité chronique après la première radiothérapie	
Incontinence	Cystite				Incontinence	Cystite
0	3	37,25 en 5	non	75	1	1
3	0	35 en 5	non	95	3	0
0	3	36 en 6	non	158	0	0
3	-	36 en 6	non	126	1	1
3	3	30 en 5	oui	-	0	0

0	3	36 en 6	non	135	1	1
0	3	36 en 6	oui	76	0	0

Le patient présentant une douleur abdominale de grade 3 a été traité avec 35 grays en cinq fractions, avec une hormonothérapie concomitante. L'emplacement du volume cible était l'anastomose vésico-urétrale.

### ***Survie sans récurrence biochimique***

La survie sans récurrence biochimique, définie comme une augmentation du taux de PSA supérieur à 0,2 ng/ml, est présentée dans la figure 2. La médiane de survie est de 27 mois (intervalle de confiance à 95 % : 21 mois - médiane non atteinte). La survie sans récurrence biochimique à 12 mois est de 81% (IC95% : 70 % - 94 %) et 53% à 24 mois (IC95% : 37 % - 74 %).



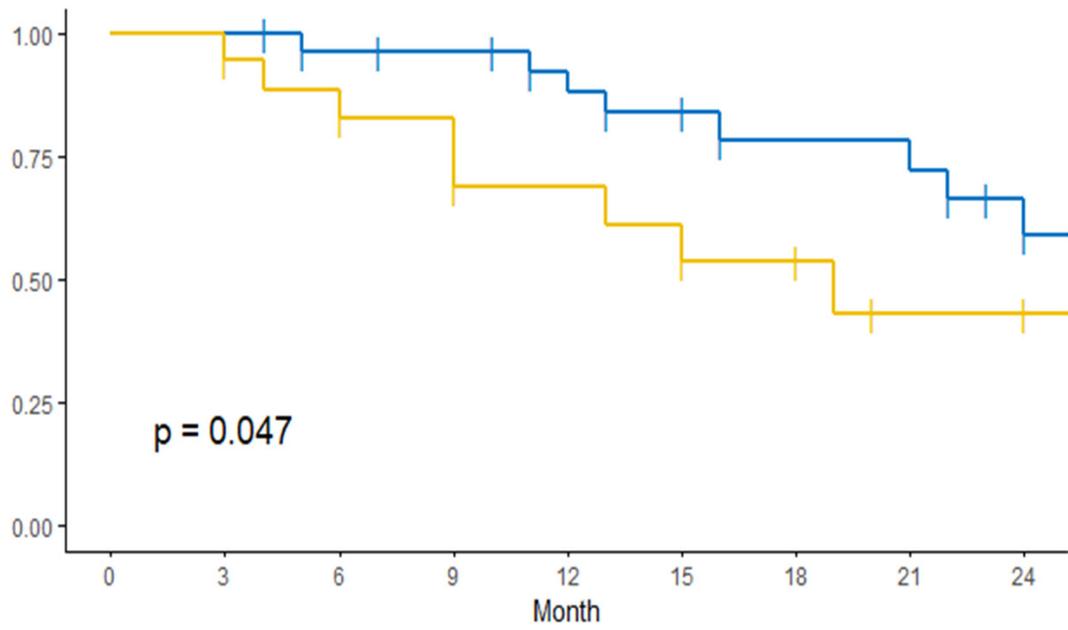
**Figure 2.** Survie sans récurrence biochimique en fonction du temps (en mois)

La réalisation des modèles de Cox univariés pour la recherche d'un facteur associé à la survie sans récurrence a permis d'identifier le taux PSA avant la stéréotaxie (HR = 1,19 ; p = 0,04), bien que cette association ne soit pas statistiquement significative lors de la prise en compte des potentiels co-facteurs dans le modèle multivarié (HR = 1,18 ; p = 0,12). Nous n'avons pas réussi à identifier d'autres facteurs associés à la survie sans récurrence biochimique. Les résultats des hazards ratios avec présentation des intervalles de confiance et seuil de significativité sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5. Facteurs prédictifs de la survie sans récurrence biochimique par la réalisation de modèles de Cox uni et multivarié.**

	Modèle univarié			Modèle multivarié		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-Value
Temps depuis la première irradiation	1.01	[1.00; 1.02]	0.16	1.00	[0.99;1.02]	0.58
Taux de PSA avant la stéréotaxie	1.19	[1.01; 1.41]	<b>0.04</b>	1.18	[0.96;1.45]	0.12
Absence d'hormonothérapie (référence)	1	-	-	-	-	-
Hormonothérapie ancienne	2.03	[0.63; 6.58]	0.24	-	-	-
Hormonothérapie récente	0.91	[0.25; 3.38]	0.89	-	-	-
Schéma de la stéréotaxie:						
- 30 Gy en 5 fractions	0.57	[0.20; 1.68]	0.31	-	-	-
- 36 Gy en 6 fractions	0.33	[0.09; 1.25]	0.10	-	-	-
- Autre (référence)	1	-	-	-	-	-
Score de Gleason initial						
- 6 (référence)	1	-	-	1	-	-
- 7	0.70	[0.26; 1.9]	0.48	1.05	[0.36; 3.08]	0.93
- 8	1.08	[0.13; 9.36]	0.94	2.40	[0.24; 24.87]	0.46

On remarque ainsi qu'une différence de survie est observée si l'on sépare les patients en fonction de leur taux de PSA. Les probabilités de survie sans récurrence en fonction du taux de PSA (supérieur ou inférieur à 3 ng/ml) avant radiothérapie stéréotaxique sont présentées dans la figure 3.



PSA group

3ng/ml or less	29	29	26	25	22	19	13	13	9
over 3 ng/ml	19	19	15	12	9	8	6	3	3

**Figure 3.** Survie sans récurrence biochimique en fonction du taux de PSA pré-stéréotaxie

## DISCUSSION

Le traitement par radiothérapie stéréotaxique des récidives d'adénocarcinome de prostate en loge irradiée n'est pas la norme, même si aucune trace de maladie métastatique n'est décelée. Dans notre étude, ce traitement a permis d'atteindre une médiane de survie sans récurrence biochimique de 27 mois avec un taux de survie à 1 et 2 ans de 80 % et 52 % respectivement, ce qui est cohérent avec les études antérieures sélectionnées par notre revue de la littérature. Cependant, la toxicité urinaire tardive (incontinence et cystite) est très importante, plus sévère que dans les autres articles, ce qui en fait une limitation majeure à son utilisation.

**Table 6. Résumé de la littérature des ré-irradiations des récidives d'adénocarcinome de prostate dans la loge de prostate**

Réf.	Patients	Dose	hormono- thérapie	RB	1 an SSRB	2 ans SSRB	Toxicité aiguë grade 3	Toxicité tardive grade 3
Olivier et al. (26)	12	36 Gy en 6	2 (17%)	10 (83%)	0.79	0.56	0	0
Detti et al. (27)	8	30 Gy en 5	1 (12%)	7 (88%)	0.62	-	0	0
Zerini et al. (29)	10	25–30 Gy en 5–10	3 (30%)	-	40% *	-	0	0
Volpe et al. (30)	2	25–30 Gy en 5–6	0	2 (100%)	1	1	0	0
D'Agostino et al. (31)	8	25–30 Gy en 5	0	8 (100%)	81.6% *	41.7% *	1 hématurie	1 obstruction urétrale
Loi et al. (28)	22	30 Gy en 5	17 (78%)	19 (86%)	80% *	-	1 rétention d'urine	1 hématurie
Arcangeli et al. (32)	1	30 Gy en 5	1 (100%)	1 (100%)	-	-	0	-

*RB : réponse biochimique initiale - SSRB : Survie sans récurrence biochimique*

*\* Les résultats sont mixés avec la ré-irradiation de récurrence dans la prostate*

L'évaluation de l'efficacité de cette technique est rendue difficile par l'absence de consensus sur le critère de rechute biochimique après un traitement par prostatectomie puis

radiothérapie. Comme les patients avaient tous subi une chirurgie de la prostate, il pourrait être logique de choisir comme critère un taux de PSA supérieur à 0,2 ng/ml, comme après la prostatectomie. Cependant, aucun des articles de la revue de la littérature n'a choisi ce critère. Olivier et al. ont choisi un taux de PSA supérieur au nadir + 0,2 ng/ml pour deux échantillons (26) ; Zerini et al. (29) ont préféré une augmentation absolue pour deux échantillons ; et Volpe et al. (30) ont utilisé le critère de Phoenix, c'est-à-dire une augmentation du PSA supérieure au nadir + 2 ng/ml (choix qui a pu être guidé par la présence de patients avec prostate en place). Detti et al., D'Agostino et al. et Loi et al. (27,28,31) n'ont pas précisé le critère utilisé. D'autres articles analysant les rechutes après chirurgie et radiothérapie ont pu choisir un autre critère, comme une élévation du PSA supérieure à 0,5 ng/ml (18). Le critère basé uniquement sur un taux de PSA supérieur à 0,2 ng/ml peut être problématique, car il n'est pas rare que le taux de PSA ne diminue que progressivement. Par exemple, nous n'avons eu que 10 patients sur 48 (20 %) qui ont atteint le seuil de 0,2 ng/ml à six mois. Sur ces dix patients, quatre n'ont pas atteint ce critère à trois mois. Sept patients qui n'avaient pas atteint ce critère à trois mois (PSA entre 0,21 et 0,77) l'ont finalement atteint entre 6 et 12 mois après la fin de la stéréotaxie. Nous avons choisi un critère basé sur le nadir afin d'être comparable aux autres études ; et 0,2 ng/ml plutôt que 0,5 ou 2 ng/ml au-dessus du nadir (comme d'autres études) car il s'agissait du critère le plus restrictif.

Compte tenu du nombre de rechutes biochimiques à la fin du suivi (43 %), la stéréotaxie pourrait être proposée comme une option pour retarder l'hormonothérapie, mais pas comme traitement définitif, à moins que des critères soient définis pour identifier les meilleurs candidats. Nous n'avons pas été en mesure d'identifier des facteurs prédictifs clairs de la survie sans récurrence. Un taux élevé de PSA avant la stéréotaxie semble être associé à de mauvais résultats, mais nous n'avons pas la puissance nécessaire pour le prouver ou pour identifier d'autres cofacteurs.

Néanmoins, l'efficacité du traitement n'est pas correctement évaluable ici en raison de nombreux facteurs de confusion, tels que la dose prescrite ou la prescription d'hormonothérapie concomitante, ainsi que le petit nombre de patients et leur hétérogénéité. Par exemple, certains des patients de cette étude étaient déjà sous hormonothérapie avant d'envisager la stéréotaxie et ne se sont vus proposer la stéréotaxie qu'au moment de la rechute, lorsqu'ils étaient résistants à la castration. Même si nous en avons tenu compte dans le modèle de Cox multivarié, les objectifs n'étaient pas identiques dans ces populations. Nous pouvons considérer qu'un décalage dans le début de l'hormonothérapie et un taux de survie biochimique suffisant sont de bons objectifs pour les patients hormono-naïfs, mais cela ne

peut pas être utilisé chez des patients dont la maladie est plus avancée, déjà sous hormonothérapie, pour lesquels la mortalité spécifique ou la survie sans métastase seraient plus appropriées. Malheureusement, nous ne disposons pas d'un suivi suffisant pour analyser ces éléments.

L'hétérogénéité des prescriptions d'imagerie de nouvelle génération (TEP choline et PSMA) est une autre limite pour déterminer les meilleurs candidats à cette modalité de traitement, étant donné la plus grande sensibilité et spécificité du TEP PSMA par rapport à la choline (33–35). Nous n'avons pas pu comparer les résultats en utilisant la modalité d'imagerie en raison du petit nombre de patients et des nombreux facteurs de confusion, tels que la prescription d'hormonothérapie, qui peuvent influencer les résultats d'imagerie. La TEP-TDM de la PSMA souffre parfois de sa disponibilité, mais étant donné l'importance d'une sélection adéquate des patients en raison des toxicités potentielles, il semble nécessaire d'envisager de toujours la réaliser avant un tel traitement.

Par ailleurs, certaines données sur les premiers traitements (prostatectomie et radiothérapie) sont manquantes, telles que la dose prescrite ou le délai avant la stéréotaxie, ce qui peut interférer avec l'interprétation des résultats. Certains patients ont été traités plusieurs années auparavant (huit patients ont eu leur première radiothérapie avant 2004), parfois dans un autre centre que celui pratiquant la stéréotaxie, où les données ont été recueillies. En effet, seuls quelques centres experts pratiquent cette technique et de nombreux patients ont été référés par d'autres centres.

Un essai contrôlé randomisé comparant la stéréotaxie première à l'hormonothérapie d'emblée apporterait par exemple une réponse plus précise sur sa place dans la prise en charge des patients. À titre d'exemple, une telle étude nécessiterait environ 125 patients pour montrer une non-infériorité entre les deux approches sur la survie globale ou 280 patients pour montrer une supériorité sur la qualité de vie globale (de plus de 5 points au questionnaire QLQ-C30), sur la base des résultats de l'étude de Duchesne et Al de 2016 (36).

Une actualisation des résultats obtenus dans cette thèse avec un recul plus important permettrait aussi de mieux apprécier l'utilité à long terme de la radiothérapie stéréotaxique dans cette indication. Il est donc raisonnable d'attendre une étude prospective contrôlant les principaux biais de notre étude avant de conclure et de recommander son utilisation. Cette option thérapeutique devrait également être comparée, ou du moins discutée, avec d'autres traitements locaux de sauvetage. Par exemple, une étude a évalué la faisabilité de la chirurgie de sauvetage, avec une médiane de survie sans récurrence biochimique comparable, de 23,7

mois (37). Une autre étude a rapporté la faisabilité de la curiethérapie avec cinq patients, ce qui n'est pas suffisant pour tirer des conclusions sur son efficacité et sa toxicité (38).

La toxicité de ce traitement est importante, d'autant plus que le suivi moyen est relativement faible (22 mois) et que toutes les toxicités potentielles n'ont pas pu être observées. Malheureusement, le faible nombre de patients et l'hétérogénéité de la dose prescrite ne nous ont pas permis de réaliser une analyse statistique avec une puissance suffisante pour explorer davantage les facteurs prédictifs de toxicité. Néanmoins, il est important de noter que les irradiations qui ont entraîné une toxicité urinaire tardive de grade 3 n'étaient pas en contact avec la vessie et que ce critère ne doit donc pas être retenu comme un facteur protecteur de toxicité urinaire. Même si ces résultats ne sont que préliminaires et ne permettent pas d'établir un lien de causalité ou d'identifier des facteurs pronostics, ces résultats nous incitent à la plus grande prudence et à une sélection rigoureuse des patients avant de mettre en place ce traitement.

## REFERENCES

1. Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. oct 2017;7(10):a030411.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
3. Gautier Defossez, Sandra Le Guyader-Peyrou Zoé Uhry, Pascale Grosclaude, Marc Colonna, Emmanuelle Dantony Patricia Delafosse, Florence Molinié Anne-Sophie Woronoff Anne-Marie Bouvier Laurent Remontet, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Santé Publique Fr. juill 2019;
4. Johansson J-E. Natural History of Early, Localized Prostate Cancer. JAMA. 9 juin 2004;291(22):2713.
5. 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. 16 sept 1998;280(11):969-74.
6. Mohler JL, Higano CS, Pugh TJ. NCCN Prostate Guidelines. Prostate Cancer. 2019;166.
7. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. Prog En Urol. nov 2018;28(12):S79-130.
8. N. Mottet, P. Cornford, R.C.N. van den Bergh, T. Wiegel, E. Briers, De Santis, S. Gillissen, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, T.B. Lam, M.D. Mason, S. O'Hanlon, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots, D. Tilki,. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer.
9. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 nov 2018;36(32):3251-8.
10. Kishan AU, Shaikh T, Wang P-C, Reiter RE, Said J, Raghavan G, et al. Clinical Outcomes for Patients with Gleason Score 9-10 Prostate Adenocarcinoma Treated With Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Multi-institutional Comparative Analysis. Eur Urol. 2017;71(5):766-73.
11. Wang Z, Ni Y, Chen J, Sun G, Zhang X, Zhao J, et al. The efficacy and safety of radical prostatectomy and radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 24 févr 2020;18(1):42.
12. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing

- Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol.* 1 mars 2012;61(3):480-7.
13. Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, et al. Indications for Pelvic Nodal Treatment in Prostate Cancer Should Change. Validation of the Roach Formula in a Large Extended Nodal Dissection Series. *Int J Radiat Oncol.* juin 2012;83(2):624-9.
  14. Roach M, Marquez C, Yuo H-S, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol.* 1 janv 1994;28(1):33-7.
  15. Wang L, Wang B, Ai Q, Zhang Y, Lv X, Li H, et al. Long-term cancer control outcomes of robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer treatment: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* juin 2017;49(6):995-1005.
  16. Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes. *Medicine (Baltimore).* 31 mai 2019;98(22):e15770.
  17. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 20 mars 2008;358(12):1250-61.
  18. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange J-L, 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.
  19. Pisansky Thomas M., Thompson Ian M., Valicenti Richard K., D'Amico Anthony V., Selvarajah Shalini. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline Amendment 2018-2019. *J Urol.* 1 sept 2019;202(3):533-8.
  20. Brand DH, Parker JI, Dearnaley DP, Eeles R, Huddart R, Khoo V, et al. Patterns of recurrence after prostate bed radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1 déc 2019;141:174-80.
  21. 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.* 6 sept 2012;367(10):895-903.
  22. 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.
  23. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
  24. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials.* août 1996;17(4):343-6.
  25. Heinze G, Wallisch C, Dunkler D. Variable selection - A review and recommendations for the practicing statistician. *Biom J.* mai 2018;60(3):431-49.

26. 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*
27. 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.* 1 mars 2016;34(3):311-7.
28. 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.
29. 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].* août 2015;88(1052).
30. Volpe S, Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Rojas DP, Fodor C, Vavassori A, et al. Case series on multiple prostate re-irradiation for locally recurrent prostate cancer: something ventured, something gained. *Neoplasma.* 2019;66(02):308-14.
31. 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.
32. Arcangeli S, Gambardella P, Agolli L, Monaco A, Dognini J, Regine G, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy Salvage Reirradiation of Radiorecurrent Prostatic Carcinoma Relapsed in the Prostatic Bed. *Tumori J.* mars 2015;101(2):e57-9.
33. Diagnostic Performance of [18F]Fluorocholine and [68Ga]Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer: A Comparative Study
34. Ewa Witkowska-Patena, Agnieszka Giżewska, Mirosław Dziuk, Jolanta Miško, Anna Budzyńska, Agata Wałęcka-Mazur. Head-to-Head Comparison of 18F-Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 and 18F-Fluorocholine PET/CT in Biochemically Relapsed Prostate Cancer - PubMed.
35. Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol.* déc 2019;48(12):1915-24.
36. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2016;17(6):727-37.
37. 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.
38. Roy CL, Gassa F, Rouvière O, Desmettre O, Bringeon G, Charret J, et al. Salvage low-dose-rate brachytherapy for local recurrences after prostatectomy and adjuvant or salvage external beam irradiation: Feasibility study on five patients and literature review. *Brachytherapy.* 1 janv 2021;20(1):19-28.

**Vu, le Président du Jury,**

Professeur Jérôme Rigaud

**Vu, le Directeur de Thèse,**

Professeur Stéphane SUPIOT

**Vu, le Doyen de la Faculté,**

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : PERENNEC

PRÉNOM : Tanguy

**Titre de Thèse :** Radiothérapie stéréotaxique des rechutes localisées à la loge de prostatectomie des cancers de prostates opérés et irradiés

## RÉSUMÉ

Le traitement d'une rechute d'un adénocarcinome de prostate dans la loge déjà irradiée est complexe. La ré-irradiation pourrait être une option, mais les données concernant l'efficacité et la sécurité d'un tel traitement font défaut. Nous avons évalué rétrospectivement la ré-irradiation en conditions stéréotaxiques des récurrences locales de cancer de prostate après prostatectomie puis radiothérapie. Nous avons recueilli les données de 48 patients ayant subi ce traitement dans quatre centres français. Quinze patients (31 %) étaient sous hormonothérapie au moment de la radiothérapie stéréotaxique. Cinq patients ont présenté une toxicité vésicale tardive de grade 3 (cystite chronique), trois une incontinence tardive de grade 3 et une douleur chronique tardive de grade 3. À trois mois, 83 % des patients avaient une réponse biochimique positive. Avec un suivi médian de 22 mois, 21 patients au total (43 %) ont eu une rechute biochimique. Le délai médian de rechute biologique était de 27 mois, avec un taux de rechute biochimique à 1 et 2 ans de 80 % et 52 % respectivement. En conclusion, la ré-irradiation de sauvetage d'une récurrence de cancer de la prostate dans la loge de prostate peut générer une toxicité importante et une étude prospective avec une sélection appropriée des patients est nécessaire pour évaluer son efficacité et son utilisation en pratique.

## MOTS-CLÉS

Adénocarcinome de prostate - Radiothérapie stéréotaxique - Ré-irradiation