



**HAL**  
open science

# Ré-irradiation des récurrences locales de cancer de prostate après radiothérapie initiale : résultats préliminaires de la curiethérapie de haut débit de dose et de la radiothérapie stéréotaxique focale

Aurélie Mbeutcha

## ► To cite this version:

Aurélie Mbeutcha. Ré-irradiation des récurrences locales de cancer de prostate après radiothérapie initiale : résultats préliminaires de la curiethérapie de haut débit de dose et de la radiothérapie stéréotaxique focale. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01400897

**HAL Id: dumas-01400897**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01400897v1>**

Submitted on 22 Nov 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS**

---

FACULTE DE MEDECINE

---

**THESE D'EXERCICE DE MEDECINE**

POUR LE

**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

PAR

**AURELIE MBEUTCHA**

---

**Ré-irradiation des récidives locales de cancer de prostate après  
radiothérapie initiale : résultats préliminaires de la curiethérapie  
de haut débit de dose et de la radiothérapie stéréotaxique focale**

---

SOUTENUE ET PRESENTÉE PUBLIQUEMENT A

**LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE**

**LE 5 SEPTEMBRE 2016**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Monsieur le Professeur Jean Amiel, Président du Jury

Monsieur le Professeur Conventionné Daniel Chevallier

Monsieur le Professeur Jean-Michel Hannoun-Lévi, directeur de thèse

Monsieur le Professeur Antoine Thyss

**UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS**

---

FACULTE DE MEDECINE

---

**THESE D'EXERCICE DE MEDECINE**

POUR LE

**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

PAR

**AURELIE MBEUTCHA**

---

**Ré-irradiation des récidives locales de cancer de prostate après  
radiothérapie initiale : résultats préliminaires de la curiethérapie  
de haut débit de dose et de la radiothérapie stéréotaxique focale**

---

SOUTENUE ET PRESENTÉE PUBLIQUEMENT A

**LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE**

**LE 5 SEPTEMBRE 2016**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Monsieur le Professeur Jean Amiel, Président du Jury

Monsieur le Professeur Conventionné Daniel Chevallier

Monsieur le Professeur Jean-Michel Hannoun-Lévi, directeur de thèse

Monsieur le Professeur Antoine Thyss

*“With just a little faith  
If you put your mind to it  
You can surely do it”*

Curtis Mayfield, *Move On Up*

# Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean Amiel,

Je ne vous serai jamais assez reconnaissante de m'avoir accueillie dans cette équipe et de m'avoir guidée dans mes choix. Vous êtes pour moi un exemple à suivre, et je suis très honorée que vous ayez accepté de présider ce jury. J'espère que ce travail sera à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

A Monsieur le Professeur Daniel Chevallier,

Dont j'ai l'immense honneur d'être l'une des élèves. Je tiens à vous remercier pour votre enseignement, votre oreille attentive et votre aide précieuse tout au long de cette aventure.

A Monsieur le Professeur Antoine Thyss,

Qui a accepté avec enthousiasme que j'intègre le cursus de Cancérologie, et qui a accepté sans aucune hésitation de participer à ce jury de thèse. Je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Jean-Michel Hannoun-Lévi,

Last but not least, à mon directeur de thèse. Ce stage en radiothérapie a été riche en enseignements et en rencontres. Vous êtes à la tête d'une équipe formidable, et je suis très heureuse d'avoir pu l'intégrer pendant un semestre. Je vous suis infiniment reconnaissante de m'avoir donné la chance de vivre cette expérience, et j'espère que ce travail de thèse témoignera de la gratitude et du respect que je vous dois.

## ***Grazie, Danke, Tak, Thanks***

A ma mère, Yvonne, et à toutes celles et ceux vers qui je me tourne pour puiser ma force. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. *Me lapta*

A ma famille : Marie, Ghislaine, Paul, Julie, Martin, Marie-Laure, Laëtitia, Nina, Mélanie, Brice, Isaï, Néhéténi, Gwenaëlle, Cécile, Hélène et Joseph. Pour votre soutien sans faille pendant toutes ces années. Toutes ces fois où vous y croyiez plus que moi-même... We did it !!!

A mon crew : Christophe, Félix, Louise, Xavier, Marie, Camille, Anthony, Claire, Mourad, Johanne, Kévin, Garance et toutes les petites Aurélie et les petits Aurélien. Je vous kiffe mes gros !!!

A Carole, pour la musique en toutes circonstances ;

A Claire, pour la poésie en tous lieux ;

A Manue, pour la danse ;

A Rania, la liste est bien trop longue...

Zum wiener Team : Michela, Tobias, Shahrokh, Ilaria, Romain, Till und Dynama  
sonst kana! Danke sehr!

A mes maitres, d'ici et d'ailleurs, qui ont bien voulu m'enseigner leur art

A Mariangela, pour m'avoir mis le pied à l'étrier, aux Docteurs Béréder et Bernard ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe de Chirurgie digestive D3 et A3 de l'Archet II ;

Au Docteur Declémy, aux Professeurs Jean-Baptiste et Hassen-Khodja et à toute l'équipe de Chirurgie vasculaire à (feu-) Saint-Roch ;

Aux Docteurs Bensaid, Kurzenne et Bastiani et au Professeur Bréaud et toute l'équipe de chirurgie pédiatrique de Lenval ;

Aux Docteurs Floc'h, Mouzin et Pébeyre et toute l'équipe d'Urologie à Cannes ;

Aux Docteurs Benzaquin, Dominguez, Dalmas et Quintens et toute l'équipe du bloc opératoire de Tzanck ;

Aux Docteurs Chand, Benezery, Leysalle, Doyen et à toute l'équipe du service de radiothérapie au CAL. Un merci particulier aux Docteurs Bondiau et Lam, ainsi qu'au Docteur Chauveinc pour leur aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

A mes compagnons de galère : Delphine, Mélanie, Jean-Luc, Hugo, Maxime, Fabien, Julia, Solenne, Nicolas, Maud, Caroline, Alexandra, Katharina, Tristan, Rémy, Dorian, Lionel, Julien, Etienne, Marie et bien d'autres encore. Pour la bière, les rires et la sueur.

A cette belle équipe d'urologues :

Yohann, mon coach spécialiste du soulevé-cathédrale

Aux (pas si) anciens : Xavier, Khaled, Fred, Ji-Wann, Alexandre, Nicolas, Pierre, Brannwel, Matthieu, Romain

Aux actuels : Lionel, Marie et la relève qui s'annonce prometteuse Romain, Yohan, Pierre, François, Patrick, Imed et Louis

Et bien sûr, à l'ensemble des équipes infirmières, aides-soignantes et secrétaires d'hier et d'aujourd'hui : Lody, Stéphanie, Sonia, Mimi, Lara, Marjorie, Olivier, Cécilia, Aurore, Naïma, Manel, Patricia et bien sûr, Cécile

Un dernier merci, et non des moindres, à Mendelssohn, Mariah Carey et Electrelane pour m'avoir soutenue dans la dernière ligne droite de la rédaction de ce travail.

Je dédie ce travail à ma Mère





UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Liste des professeurs au 1er septembre 2015 à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Vice-Doyen</b>	M. BOILEAU Pascal
<b>Assesseurs</b>	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	Mme DE LEMOS Annelyse
<b>Directrice administrative des services</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

**Professeurs Honoraires**

M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BATT Michel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOQUET Patrice	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LE BAS Pierre
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE FICHOUX Yves
M. BRUNETON Jean-Noël	Mme LEBRETON Elisabeth
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
M. DAR COURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. HARTER Michel	M. ZIEGLER Gérard
M. INGLES AKIS Jean-André	

**M.C.A Honoraires****M.C.U Honoraires**

Mlle ALLINE Madeleine

M. ARNOLD Jacques  
 M. BASTERIS Bernard  
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
 Mme DONZEAU Michèle  
 M. EMILIOZZI Roméo  
 M. FRANKEN Philippe  
 M. GASTAUD Marcel  
 M. GIRARD-PIPAU Fernand  
 M. GIUDICELLI Jean  
 M. MAGNÉ Jacques  
 Mme MEMRAN Nadine  
 M. MENGUAL Raymond  
 M. POIRÉE Jean-Claude  
 Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIÉL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	MICHIÉLS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérauld	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

## PROFESSEURS PREMIÈRE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la santé et prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

## PROFESSEURS DEUXIÈME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50.03)

M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

#### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

#### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

#### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

#### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M.	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

#### PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

# Table des matières

---

Remerciements .....	iv
Liste des professeurs au 1er septembre 2015 à la Faculté de Médecine de Nice .....	viii
Table des matières .....	xiii
Table des illustrations.....	xiv
Liste des tableaux .....	xv
Liste des abréviations .....	xvi
Introduction générale .....	1
1.1    Enjeux devant une récurrence locale post-irradiation de cancer de prostate .....	2
1.2    Curiethérapie de haut débit de dose .....	3
1.3    Radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife®.....	5
1.4    Objectifs de l'étude.....	7
Matériel et méthode .....	8
3.1    Sélection des patients .....	9
3.2    Modalités de suivi post-irradiation initiale.....	11
3.3    Modalités d'irradiation de rattrapage .....	12
3.3.1    Protocole d'irradiation par curiethérapie de haut débit de dose.....	12
3.3.1    Radiothérapie stéréotaxique focale robotisée par CyberKnife®.....	14
3.4    Traitement Anti-Androgénique (TAA).....	16
3.5    Suivi post-radiothérapie de rattrapage et définition des critères de jugement .....	17
3.6    Analyses statistiques .....	19
Résultats.....	20
4.1    Caractéristiques de la population étudiée .....	21
4.2    Résultats carcinologiques post-curiethérapie HDD de rattrapage .....	23
4.3    Résultats carcinologiques post-CyberKnife® de rattrapage .....	26
4.4    Complications post-radiothérapie de rattrapage .....	30
Discussion.....	34
5.1    Rappel de l'objectif de l'étude .....	35
5.2    Résultats de la curiethérapie de haut débit de dose de rattrapage .....	36
5.2    Résultats de la radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® .....	39
5.3    Limites de l'étude .....	40
5.4    Conclusion .....	42
Références .....	43
Annexes .....	48
Serment d'Hippocrate .....	53
Résumé.....	54

## Table des illustrations

---

Figure 1: Schémas thérapeutiques des différentes modalités de curiethérapie sur une journée de traitement .....	3
Figure 2 : Curiethérapie de haut débit de dose .....	5
Figure 3 : Radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® .....	6
Figure 4 : Flow-chart de constitution de la cohorte.....	10
Figure 5 : Plan de traitement par curiethérapie HDD pour un patient présentant une récurrence tumorale au niveau de la base droite .....	13
Figure 6 : Plan de traitement par CyberKnife® pour un patient présentant une récurrence tumorale au niveau de la vésicule séminale droite et de la base prostatique .....	14
Figure 7: Résultats carcinologiques post-curiethérapie de haut débit de dose de rattrapage .....	24
Figure 8 : Estimations selon Kaplan-Meier des survies post-curiethérapie HDD de rattrapage .....	25
Figure 9 : Résultats carcinologiques post-radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® de rattrapage .....	28
Figure 10 : Estimations selon Kaplan-Meier des survies post-CyberKnife de rattrapage .....	29
Figure 11: Toxicité urinaire maximale après curiethérapie HDD de rattrapage.....	30
Figure 12: Toxicité digestive maximale après curiethérapie HDD de rattrapage.....	30
Figure 13: Toxicité urinaire maximale après CyberKnife® de rattrapage.....	32
Figure 14: Toxicité digestive maximale après CyberKnife® de rattrapage.....	32

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée .....</b>	<b>22</b>
<b>Tableau 2 : Histogramme dose-volume de la curiethérapie de haut débit de dose de rattrapage.....</b>	<b>23</b>
<b>Tableau 3 : Histogramme dose-volume de la radiothérapie stéréotaxique de rattrapage par CyberKnife® .....</b>	<b>27</b>
<b>Tableau 4 : Modification des statuts urinaire et digestif après curiethérapie HDD de rattrapage .....</b>	<b>31</b>
<b>Tableau 5 : Modification des statuts urinaire et digestif après radiothérapie stéréotaxique de rattrapage par CyberKnife®.....</b>	<b>33</b>
<b>Tableau 6 : Toxicités de différentes techniques de rattrapages.....</b>	<b>37</b>
<b>Tableau 7 : Résultats de la curiethérapie HDD de rattrapage .....</b>	<b>38</b>



## Liste des abréviations

---

**CTCAE** : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

**CTV** : *Clinical Target Volume*

**Curiethérapie BDD** : curiethérapie de bas débit de dose

**Curiethérapie HDD** : curiethérapie de haut débit de dose

**Curiethérapie PDR** : curiethérapie à débit pulsé (*Pulse Dose Rate*)

**GTV** : *Gross Target Volume*

**HIFU** : *High Intensity Focalized Ultrasounds*

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**PSA** : *Prostate Specific Antigen*

**PTV** : *Planning Target Volume*

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**TEP** : Tomographie par Émission de Positrons

# Introduction générale

---

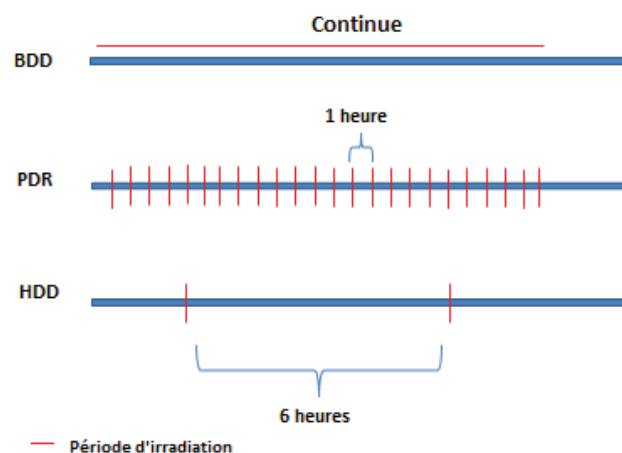
## 1.1 Enjeux devant une récurrence locale post-irradiation de cancer de prostate

Même si la radiothérapie externe et la curiethérapie de bas débit de dose sont des modalités très efficaces pour le traitement des cancers localisés de prostate à faible risque dans la classification de d'Amico, plus de la moitié des patients connaissent une récurrence biochimique dans les 10 ans qui suivent leur irradiation prostatique<sup>1,2</sup>. Parmi ces patients, environ 20% présentent une récurrence locale pour laquelle une prise en charge par castration chimique est proposée dans la plupart des centres<sup>3</sup>. Or, cette castration reste un traitement palliatif qui impacte de façon significative et délétère la qualité de vie des patients<sup>4</sup>. De plus, la sensibilité des tumeurs à la privation androgénique est transitoire et le cancer de prostate devient, tôt ou tard, résistant à la castration. Ainsi, éviter ou retarder l'introduction d'un traitement anti-hormonal après une récurrence biochimique post-irradiation est un défi majeur. Des procédures locales de rattrapage telles que la prostatectomie radicale, le traitement par *High Intensity Ultrasounds* (HIFU), la cryothérapie ou encore la ré-irradiation de prostate sont des alternatives qui peuvent être proposées à des patients hautement sélectionnés<sup>5-8</sup>. Malgré des résultats encourageants, très peu de patients bénéficient de telles options<sup>3</sup>.

Les derniers avancements techniques dans les technologies de radiothérapie permettent de délivrer des doses plus fortes dans des volumes cibles de taille réduite tout en épargnant mieux les structures critiques de voisinage. Les modalités de traitement telles que la curiethérapie de haut débit de dose (HDD) et la radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) ont permis d'atteindre un haut niveau de précision dans la distribution de la dose tout en engendrant une toxicité limitée pour les organes adjacents<sup>9,10</sup>.

## 1. 2 Curiethérapie de haut débit de dose

A ce jour, trois modalités de curiethérapie interstitielle par Iridium-192 existent : le bas débit de dose (BDD), le débit pulsé de dose (*Pulse Dose Rate* ou PDR) et celle de haut débit de dose (HDD) (Figure 1).



**Figure 1: Schémas thérapeutiques des différentes modalités de curiethérapie sur une journée de traitement**

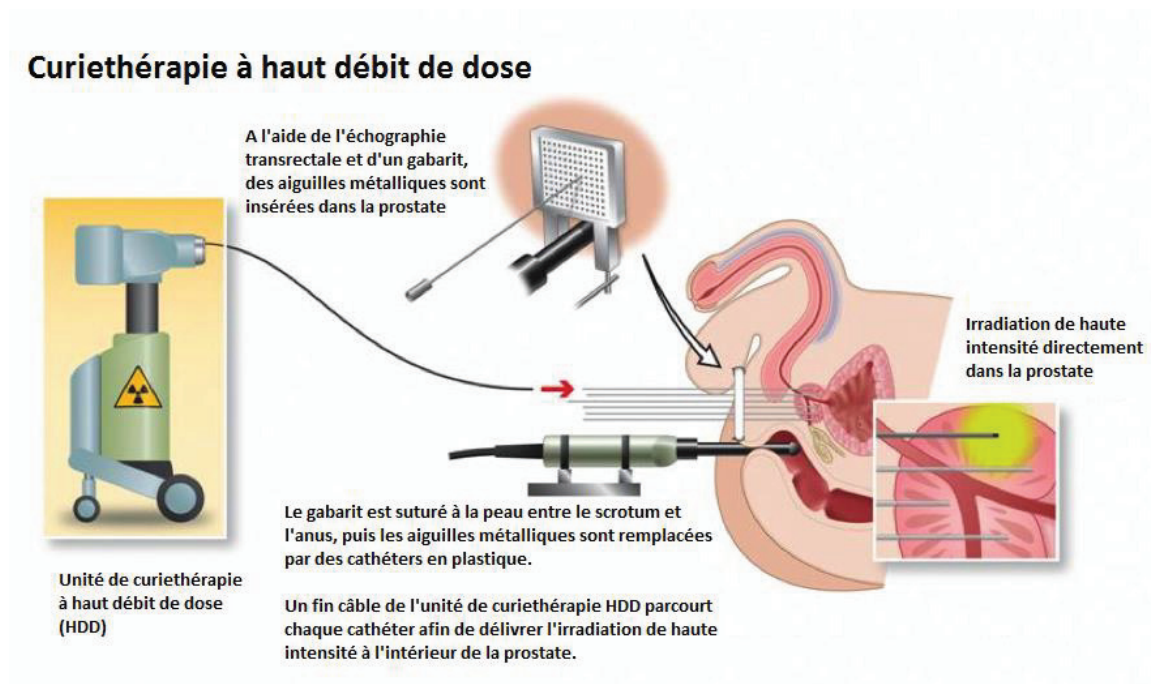
Source : Rouscuff et al., 2013<sup>43</sup>

La curiethérapie BDD est la forme la plus ancienne et la mieux connue de radiothérapie. Elle consiste à placer des sources radioactives (fils d'iridium-192) directement dans les tissus à traiter. Le débit de l'irradiation délivrée par les fils d'iridium peut aller jusqu'à 2 Gy par heure. La dose de radiothérapie effective que reçoit l'organe-cible est directement liée au nombre de fils implantés. Pour ce faire, des vecteurs non radioactifs sont placés dans l'organe-cible, sous contrôle radiologique. Une fois le patient installé dans sa chambre radio-protégée, ces vecteurs sont secondairement chargés par des fils d'iridium, une hospitalisation en chambre

radio-protégée est donc nécessaire, et le personnel soignant doit ainsi suivre des règles strictes de radioprotection.

La curiethérapie de débit pulsé permet d'augmenter le débit d'irradiation jusqu'à 12 Gy par heure. La source radioactive n'est pas implantée de façon permanente dans la prostate, mais se trouve dans un projecteur de source plombé. Cette source va passer du projecteur vers la cible à travers des tubes de transferts qui sont connectés aux vecteurs intra-prostatiques. La source d'iridium-192 cheminant dans ces vecteurs va délivrer des doses d'irradiation sous forme de « pulses » de quelques minutes à intervalles réguliers (environ toutes les heures). En dehors des phases de traitement, le patient n'émet donc pas de rayonnement radioactif, et les visites peuvent se faire sans danger.

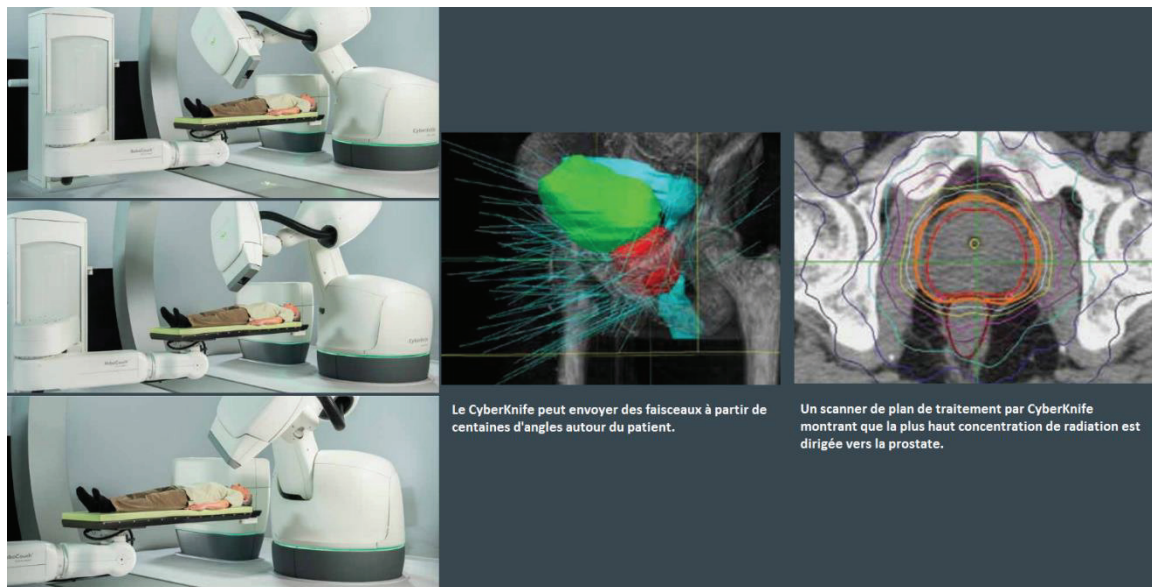
La curiethérapie HDD est la technique la plus récemment développée. Suivant un principe similaire à la curiethérapie de débit pulsé, elle permet de délivrer de fortes doses de radiation (débit de dose  $> 12$  Gy / heure) sur des temps d'irradiation très courts (généralement une quinzaine de minutes). Le travail de planification fait par l'équipe de radiothérapie permet une détermination très précise des doses délivrées en chaque point de la prostate, ainsi que celles reçues par les organes adjacents (Figure 2).



**Figure 2 : Curiethérapie de haut débit de dose**  
Source : [chicagocancer.com](http://chicagocancer.com)

### 1.3 Radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife®

Le système CyberKnife® consiste en un bras robotisé couplé à un accélérateur de particules capable de délivrer un faisceau de rayons X de haute énergie (6 MV) dans 6 degrés de liberté (Figure 3). Le robot est lui-même asservi à un système d'imagerie et à un système de suivi (*tracking*) qui permettent de diriger en temps réel et de façon automatisée les faisceaux d'irradiation avec une précision millimétrique. Le principe de la stéréotaxie permet de délivrer une dose importante dans un petit volume, en limitant de façon drastique la dose reçue par les organes adjacents. Le traitement par CyberKnife® se fait de façon ambulatoire, et ne nécessite pas d'anesthésie. La mise en place de fiduciaires dans le volume à irradier est nécessaire au *tracking*.



**Figure 3 : Radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife®**

Source : [cyberknife.com](http://cyberknife.com)

#### **1.4 Objectifs de l'étude**

Les données disponibles sur les ré-irradiations de rattrapage par curiethérapie HDD ou par radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® sont peu nombreuses et très hétérogènes. En première approximation, le taux de survie sans récurrence biochimique à 2 ans est d'environ 60% pour les deux techniques<sup>11-18</sup>.

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la morbidité de la ré-irradiation par curiethérapie HDD ou par CyberKnife® chez des patients présentant une récurrence locale de cancer de prostate traités initialement par irradiation.

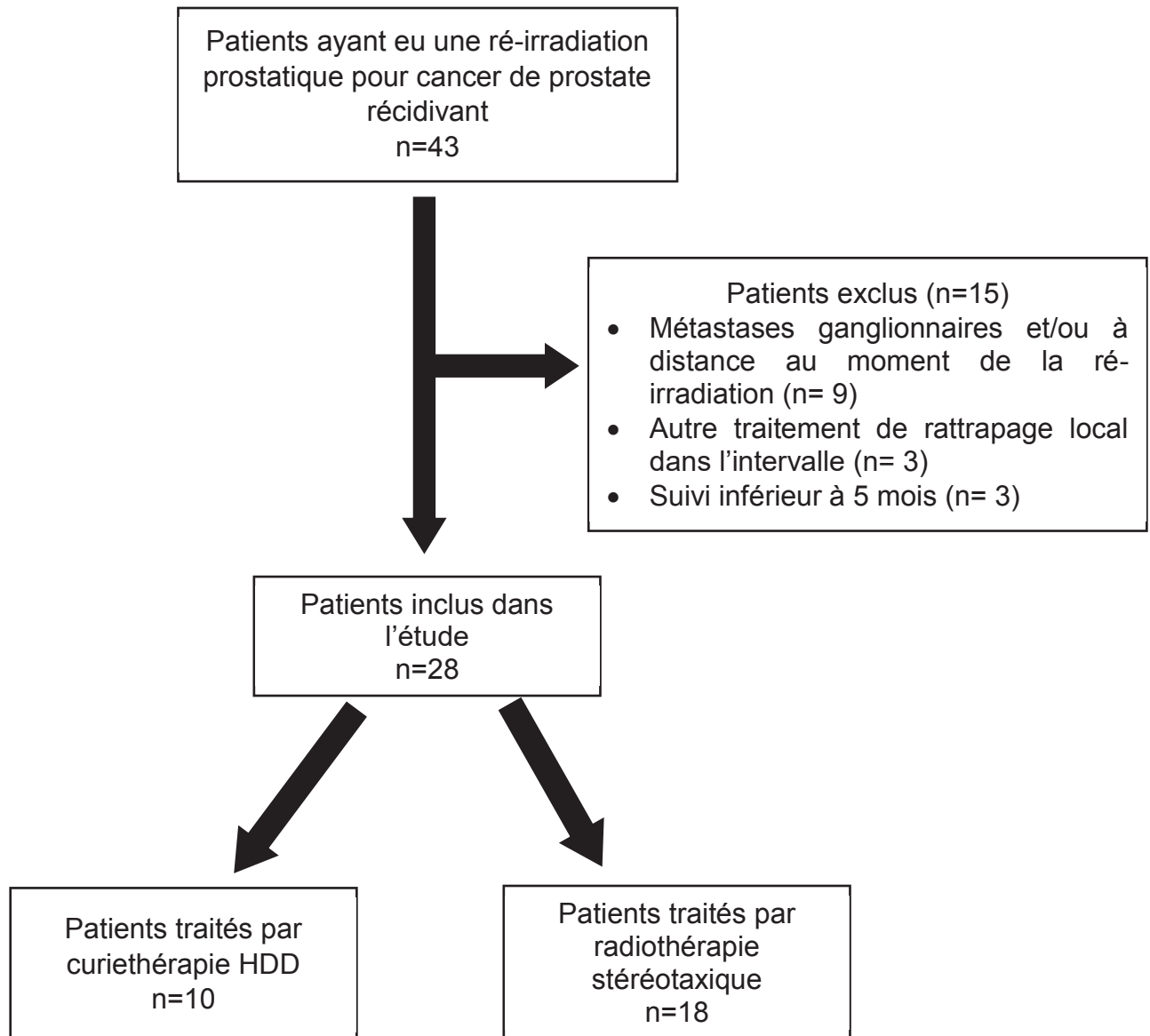


## Matériel et méthode

---

### 3.1 Sélection des patients

Cette étude rapporte les résultats d'une analyse rétrospective bi-centrique portant sur des patients ayant eu une ré-irradiation prostatique pour une récurrence locale de cancer de prostate entre 2011 et 2015 au Centre de Lutte contre le Cancer Antoine-Lacassagne (Nice) et dans le service de Radiothérapie de la Clinique Hartmann (Levallois-Perret). Au total, 43 dossiers ont été analysés. Parmi ces dossiers, nous avons exclu les patients qui présentaient des métastases ganglionnaires et/ou à distance au moment de la ré-irradiation (n=9), ceux ayant eu une autre tentative de traitement local de rattrapage avant la ré-irradiation (n=3) ainsi que ceux dont le suivi était inférieur à 5 mois (n=3). Au total, 28 patients ont été retenus pour l'analyse finale (Figure 4). Tous les patients inclus dans cette étude avaient préalablement signé un consentement éclairé. Toutes les décisions de mise en traitement par ré-irradiation prostatique avaient été validées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Enfin, cette étude a été approuvée par les Comités d'Éthique des deux établissements concernés.



**Figure 4 : Flow-chart de constitution de la cohorte**

### **3.2 Modalités de suivi post-irradiation initiale**

Tous les patients inclus dans l'étude avaient eu une récurrence biochimique définie soit par les critères de Phoenix (nadir du PSA + 2 ng/mL), soit par ceux de l'ASTRO 1997 (trois élévations successives du PSA au-dessus du nadir).

En cas de récurrence biochimique, le bilan d'imagerie complémentaire incluait un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une imagerie par résonance magnétique (IRM) prostatique (bilan local) ainsi qu'une tomographie par émission de positons (TEP) à la choline-[11C] (bilan systémique).

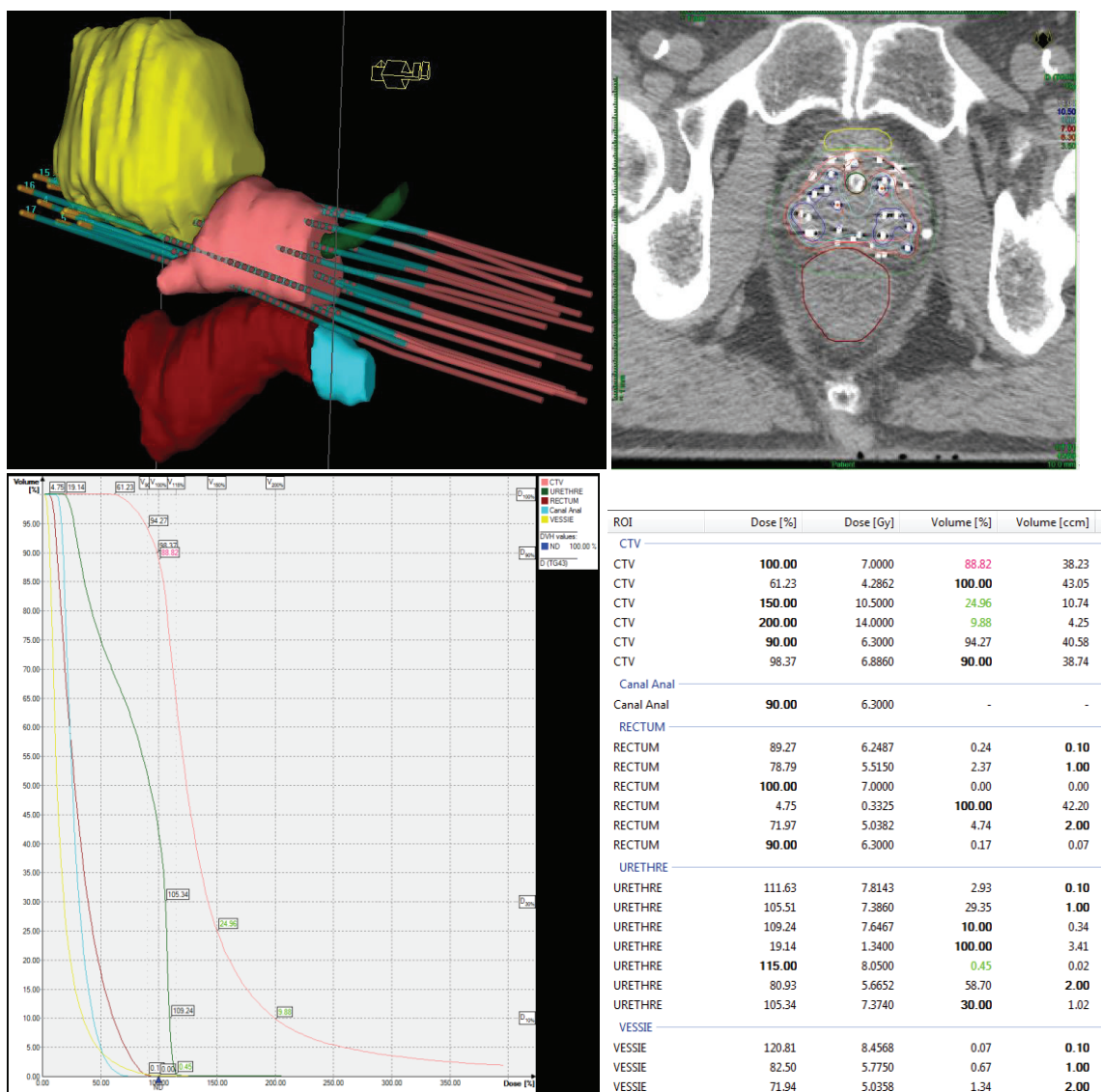
Les rechutes locales suspectées devant une rechute biochimique étaient authentifiées par des biopsies prostatiques. Cependant, dans certains cas, l'indication de ré-irradiation a été posée en l'absence de confirmation histologique de rechute intra-prostatique devant la convergence des données d'imagerie (IRM, TEP-choline) et de biologie (cinétique lente du PSA).

Les complications post-irradiations étaient enregistrées et gradées en utilisant la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.03 (Annexe 3 et 4).

### 3.3 Modalités d'irradiation de rattrapage

#### 3.3.1 Protocole d'irradiation par curiethérapie de haut débit de dose

La méthode d'irradiation par curiethérapie HDD a été décrite précédemment<sup>19</sup>. Pour résumer, une sonde vésicale était mise en place sous anesthésie générale. Ensuite, 17 aiguilles vectrices (Sharp Needles™, Elekta AB, Stockholm, Sweden) étaient placées par voie trans-périnéale sous guidage échographique à l'aide d'une plaque périnéale dédiée. L'ensemble de la glande prostatique était implanté en suivant un schéma standardisé. Un scanner de dosimétrie était alors effectué pour déterminer le volume-cible ainsi que les organes à risque. Le CTV correspondait à l'ensemble de la prostate, et incluait la partie proximale des vésicules séminales en cas d'atteinte de la base prostatique. Une marge de sécurité de 2 à 3 mm était ajoutée. L'urètre et le rectum étaient considérés comme des organes à risque, et étaient délinés<sup>20</sup> (Figure 5). Une dose totale de 35 Gy prescrite sur l'isodose 100% était délivrée en 5 fractions sur 5 jours consécutifs. Compte tenu de la mobilisation des vecteurs intra-prostatiques<sup>21</sup>, un nouveau scanner dosimétrique était effectué avant chaque séance pour ré-optimiser les plans de traitement. Les contraintes de doses retenues et appliquées étaient : 100% du CTV devait recevoir au moins 95% de la dose prescrite ( $V_{100} > 95\%$ ) ; le pourcentage CTV recevant plus de 150% de la dose prescrite ( $V_{150}$ ) était au maximum de 30% ( $V_{150} < 30$ ) ; le pourcentage du volume-cible recevant plus de 200% ( $V_{200}$ ) de la dose prescrite était au maximum 12% ( $V_{200} < 12$ ) ; le *dose non-homogeneity ratio* (DNR) était inférieur à 30% ( $V_{150}/V_{100} < 0.30$ ) ; le volume d'urètre recevant 115% de la dose prescrite devait être inférieur à 1% ( $V_{115v} < 1\%$ ) et le volume de rectum recevant 80% de la dose prescrite devait être inférieur à 1% ( $V_{80r} < 1\%$ ).

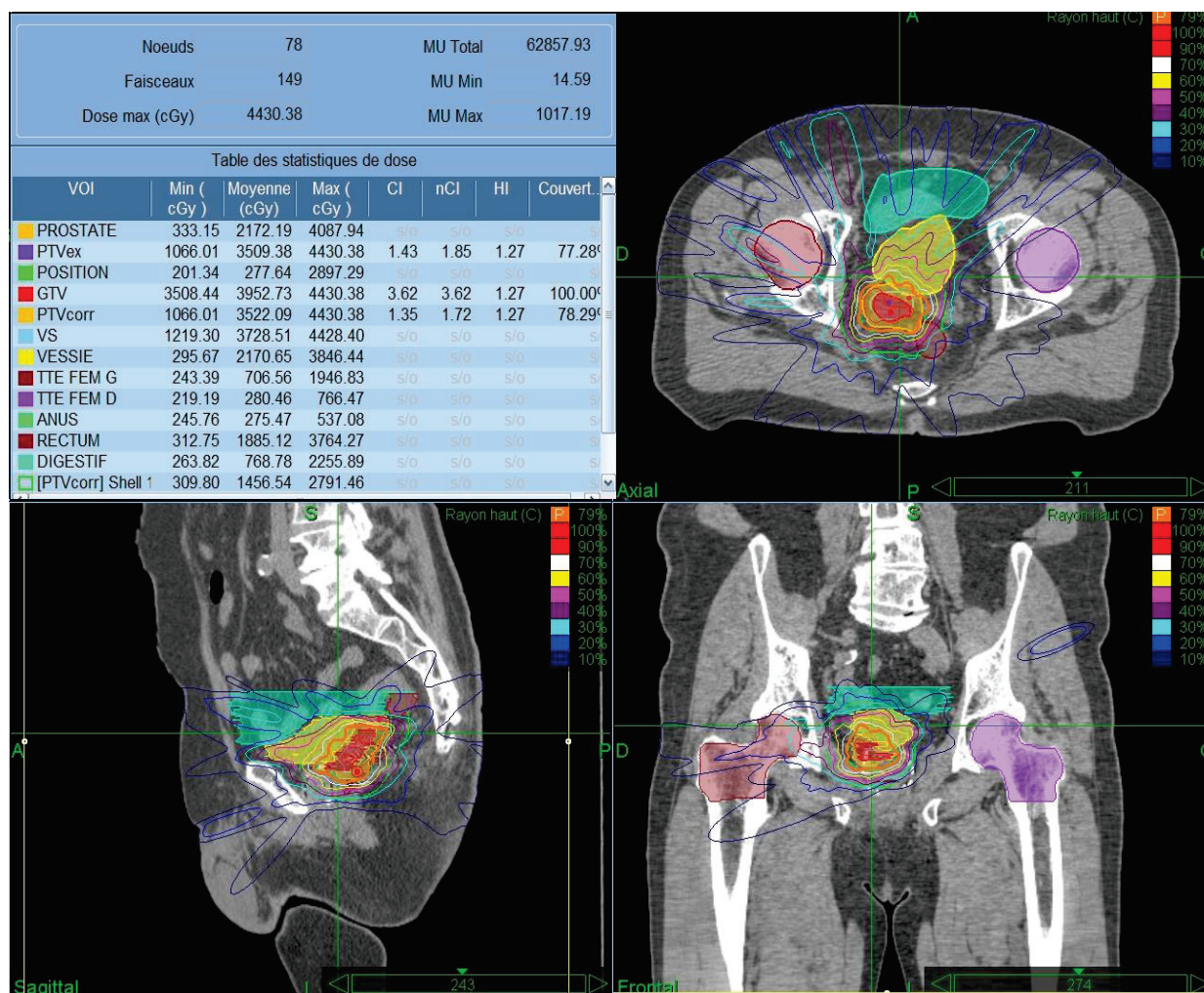


**Figure 5 : Plan de traitement par curiethérapie HDD pour un patient présentant une récurrence tumorale au niveau de la base droite**

### 3.3.1 Radiothérapie stéréotaxique focale robotisée par CyberKnife®

L'irradiation stéréotaxique était effectuée grâce au système CyberKnife®. Quatre fiduciaires en or étaient placés dans la prostate sous guidage échographique afin de permettre le *tracking* de la cible. Les patients effectuaient ensuite un scanner sans injection de produit de contraste (GE LightSpeed Scanner, GE Healthcare Diagnostic Imaging, Slogh, UK) en coupes de 1,25 mm d'épaisseur qui allait permettre le repérage et la délinéation du volume cible et des organes à risque. L'immobilisation des patients lors ce scanner de repérage était obtenue grâce à un système personnalisé qui allait servir également lors des séances de radiothérapie de manière à garantir un repositionnement parfait du patient d'une séance à l'autre. Le *gross target volume* (GTV) était délinéé après fusion des images de scanner de repérage avec celles de l'IRM et/ou TEP-choline. Le *planning target volume* (PTV) correspondait au GTV avec une marge supplémentaire de 2mm. En effet, compte tenu de la grande précision de cette irradiation stéréotaxique, la marge habituellement considérée pour le *clinical target volume* (CTV) n'est pas retenue. Sur chaque coupe du scanner de repérage, la délinéation des organes à risque (rectum, vessie, intestin grêle et têtes fémorales), ainsi que celui de la prostate et des vésicules séminales était effectué par le radiothérapeute-référent (Figure 6). Tous les plans étaient optimisés avec Multiplan® (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) afin que la tumeur reçoive une dose totale de 35 Gy délivrée en 5 fractions sur 5 jours consécutifs et prescrite sur l'isodose de référence 80%. Les contraintes de doses retenues pour les organes à risque étaient les suivantes : dose max. 38 Gy pour le rectum ; 25 Gy pour 20cc de rectum ; dose max : 38 Gy pour la vessie et 18,3 Gy pour 15cc de vessie, et 30 Gy pour 10cc de tête fémorale.





**Figure 6 : Plan de traitement par CyberKnife® pour un patient présentant une récurrence tumorale au niveau de la vésicule séminale droite et de la base prostatique**



### **3.4 Traitement Anti-Androgénique (TAA)**

Au moment de la récurrence, 2 (20%) patients ultérieurement traités par curiethérapie HDD recevaient un traitement anti-androgénique, et l'un d'entre eux (10%) poursuivit son traitement après sa radiothérapie de rattrapage. Dans le groupe des patients traités par Cyberknife®, 10 patients (55,6%) recevaient un TAA avant leur irradiation de rattrapage et pour 3 (16,7%) d'entre eux, ce traitement fut poursuivi après l'irradiation.

### 3.5 Suivi post-radiothérapie de rattrapage et définition des critères de jugement

Deux mois après la radiothérapie de rattrapage, les patients étaient examinés cliniquement et effectuaient un dosage du PSA. Les effets secondaires étaient recueillis en suivant l'échelle CTCAE v4.03. Ensuite, les patients étaient revus tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois.

L'évaluation de la réponse biologique à l'irradiation de rattrapage ne fait, à ce jour, l'objet d'aucun consensus<sup>8,22</sup>. Pour les besoins de cette étude, nous avons donc choisi de la définir comme étant la variation du PSA ( $\Delta$ PSA) entre le dosage pré- et post-rattrapage<sup>23,24</sup> :

- Réponse positive : baisse du PSA de plus de 20% ;
- Stabilisation biologique :  $\Delta$ PSA inférieur à 20% ;
- Échec biologique : augmentation du PSA supérieur à 20%.

En cas de nouvelle évolution biochimique post-irradiation de rattrapage, une nouvelle TEP-choline était pratiquée, et les différentes options de prise en charge (introduction d'un TAA, chimiothérapie, surveillance ou chirurgie de rattrapage) étaient discutées en RCP, en se basant sur les recommandations de l'*European Association of Urology*<sup>6</sup>.

Pour les patients ayant une réponse biochimique positive (diminution du taux de PSA) ou une stabilisation, la récurrence biochimique était définie par les critères de Phoenix en considérant le nadir du PSA post-radiothérapie de rattrapage comme référence.

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie, définie comme l'absence de preuve biochimique de progression de la maladie tumorale après l'irradiation de rattrapage. Les autres données analysées étaient la survie sans récurrence biochimique chez les patients ayant répondu (réponse positive ou stabilisation) à l'irradiation de rattrapage, la survie sans récurrence locorégionale, la survie sans métastase, la survie sans traitement systémique et les toxicités aiguës (<3 mois) et chroniques (>3 mois).

### **3.6 Analyses statistiques**

Les variables continues étaient exprimées en médianes et interquartiles et étaient comparées avec le test de Kruskal-Wallis. Les variables catégorielles étaient comparées avec le test de  $\chi^2$ . La méthode de Kaplan-Meier permettait de modéliser les probabilités de survie. Les cas étaient censurés à la date du dernier suivi. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative. Le logiciel Stata v11 (College Station, TX, United States) a permis d'effectuer les analyses statistiques.

## Résultats

---

#### **4.1 Caractéristiques de la population étudiée**

10 patients irradiés par curiethérapie HDD et 18 patients traités par CyberKnife® ont été inclus dans l'étude avec un suivi médian de 15,5 mois (EI=7-28) (Figure 4).

Les caractéristiques de l'ensemble de la cohorte au moment du traitement initial et au moment du traitement de rattrapage sont résumées dans le Tableau 1. Les patients irradiés par curiethérapie HDD étaient principalement des patients ayant eu une récurrence biologique après une radiothérapie externe (90,0%) pour une tumeur de haut risque de d'Amico (70,0%) ; tandis que les patients traités par CyberKnife® avaient à l'origine un cancer de prostate de faible risque (55,6%) traité par curiethérapie HDD (83,3%). Il n'y avait pas de différence significative quant au délai entre l'irradiation initiale et la récurrence biologique entre les deux groupes (69 mois pour le groupe curiethérapie HDD vs. 49 mois pour le groupe CyberKnife®,  $p=0,11$ ). Il n'y avait non plus de différence significative de délai entre la première et la deuxième irradiation (86,5 mois pour le groupe curiethérapie HDD vs. 77 mois pour le groupe CyberKnife®,  $p=0,26$ ).

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée**

Caractéristiques	Curiethérapie HDD (n=10)		Radiothérapie stéréotaxique (n=18)		P	P
	Initial (%)	Récidive (%)	Initial (%)	Récidive (%)	Initial	Récidive
Age (ans, médiane, EI)	63 (58-68)	69 (65-77)	62 (58-66)	69 (64-75)	0,87	0,85
Valeur du PSA (ng/mL, médiane, EI)	26 (8,6-47)	4,42 (2,01-6,7)	6,6 (5,7-9,2)	4,46 (3,0-6,27)	<b>0,034</b>	0,65
Stade T initial					<b>0,017</b>	
T1c	2 (20,0)	-	12 (66,7)	-		-
T2a	2 (20,0)	-	2 (11,1)	-		-
T3	6 (60,0)	-	2 (11,1)	-		-
Non évaluable	-	-	2 (11,1)	-		-
Score de Gleason					<b>0,04</b>	0,71
Gleason 6 ou moins	2 (20,0)	1 (10,0)	13 (72,2)	2 (11,1)		
Gleason 7	4 (40,0)	2 (20,0)	4 (22,2)	2 (11,1)		
Gleason 8	4 (40,0)	1 (10,0)	1 (5,6)	1 (5,6)		
Gleason 9	-	2 (20,0)	-	2 (11,1)		
Non évaluable	-	4 (40,0)	-	11 (61,1)		
Risque de d'Amico					<b>0,006</b>	
Faible	1 (10,0)	-	10 (55,6)	-		-
Intermédiaire	2 (20,0)	-	5 (27,8)	-		-
Elevé	7 (70,0)	-	2 (11,1)	-		-
Non évaluable	-	-	1 (5,6)	-		-
Localisation tumorale					0,21	<b>0,019</b>
Apex	-	1 (10,0)	-	-		
Médian	-	-	2 (11,1)	2 (11,1)		
Base	-	3 (30,0)	1 (5,6)	1 (5,6)		
Vésicule séminale	1 (10,0)	-	-	7 (38,9)		
>1 localisation	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (16,7)	3 (16,7)		
Non évaluable	8 (80,0)	1 (10,0)	12 (66,7)	4 (22,2)		
Durée du TAA initial					<b>0,0031</b>	
Court (6 mois)	2 (20,0)	-	7 (38,9)	-		-
Long (24-36 mois)	5 (50,0)	-	1 (5,6)	-		-
Pas de TAA	3 (30,0)	-	10 (55,6)	-		-
TAA à la récidive						0,05
Oui	-	2 (20,0)	-	10 (55,6)		
Non	-	8 (80,0)	-	8 (44,4)		
Durée du TAA (mois, médiane, EI)	-	63,5 (48-79)	-	15 (6-21)		<b>0,028</b>
Modalité d'irradiation initiale					<b>&lt;0,001</b>	
CurieT BDD	1 (10,0)	-	15 (83,3)	-		-
RTE	5 (50,0)	-	3 (16,7)	-		-
RTE + pelvis	4 (40,0)	-	-	-		-
Volume prostatique (cc, médiane, EI)	33,5 (32-35)	35 (20-50)	35 (25-44,5)	26 (22,5-28,5)	0,78	0,59
Nadir du PSA (ng/mL, médiane, EI)	0,065 (0,01-0,2)	0,66 (0,23-1,13)	0,58 (0,34-1,05)	1,00 (0,42-2,4)	<b>0,0034</b>	0,59
Délai d'atteinte nadir du PSA (mois, médiane, EI)	21 (16-30)	6 (5-8)	28 (11-35)	7,5 (4,5-10)	0,79	0,89
Délai récidive biochimique (mois, médiane, EI)	69 (55-85)	13 (10-26)	49 (37-70)	5,5 (4-6)	0,11	<b>0,0347</b>
Délai irradiation de rattrapage (mois, médiane, EI)	86,5 (66-108)	-	77 (64-92)	-	0,26	-

Note : EI : écart-interquartile ; TTA : traitement anti-androgénique ; curieT BDD : curiethérapie de bas débit de dose ; RTE : radiothérapie externe ; RTE + pelvis : radiothérapie externe avec irradiation pelvienne

## 4.2 Résultats carcinologiques post-curiethérapie HDD de rattrapage

Les données dosimétriques de la curiethérapie HDD de rattrapage sont résumées dans le tableau 2.

Paramètre <sup>1</sup> (Gy)	Valeur (médiane, EI)
<b>CTV</b>	35 (25-43)
<b>D90</b>	106 (106-108)
<b>D100</b>	81 (77-85)
<b>V100</b>	97 (96-98)
<b>V150</b>	24 (22-32)
<b>V200</b>	8 (7-10)
<b>D2cc au rectum</b>	57 (50-69)
<b>D2cc à l'urètre</b>	81 (76-85)
<b>DNR</b>	0.27 (0.22-0.33)

**Tableau 2 : Histogramme dose-volume de la curiethérapie de haut débit de dose de rattrapage**

Au total, 10 patients irradiés par curiethérapie HDD ont été inclus dans l'étude avec un suivi médian de 22,5 mois (EI=8-42). Le PSA médian au moment de la curiethérapie HDD de rattrapage était à 4,37 ng/mL (EI=2,01-4,76). Au final, le taux de survie sans maladie était de 50% (n=5).

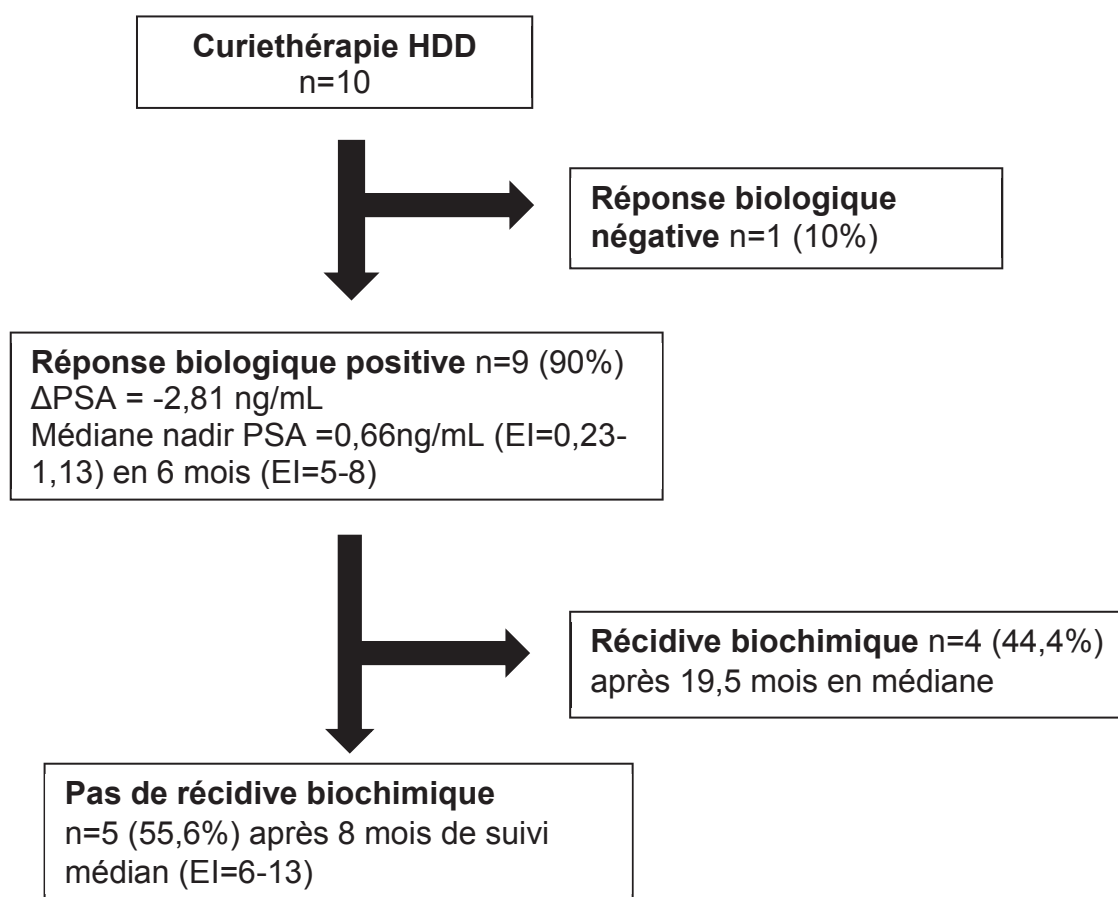
La figure 7 résume les principaux résultats carcinologiques. Neuf (90%) patients ont eu une réponse biologique initiale positive avec un  $\Delta$ PSA médian de -2,81 ng/mL (EI=-5,6 ; -1,16) et 1 (10%) patient a connu un échec biologique de la tentative de rattrapage par curiethérapie HDD. Pour les patients répondeurs (n=9, 90%), le nadir médian du PSA était à 0,66 ng/mL (EI=0,23-1,13) et était atteint 6

---

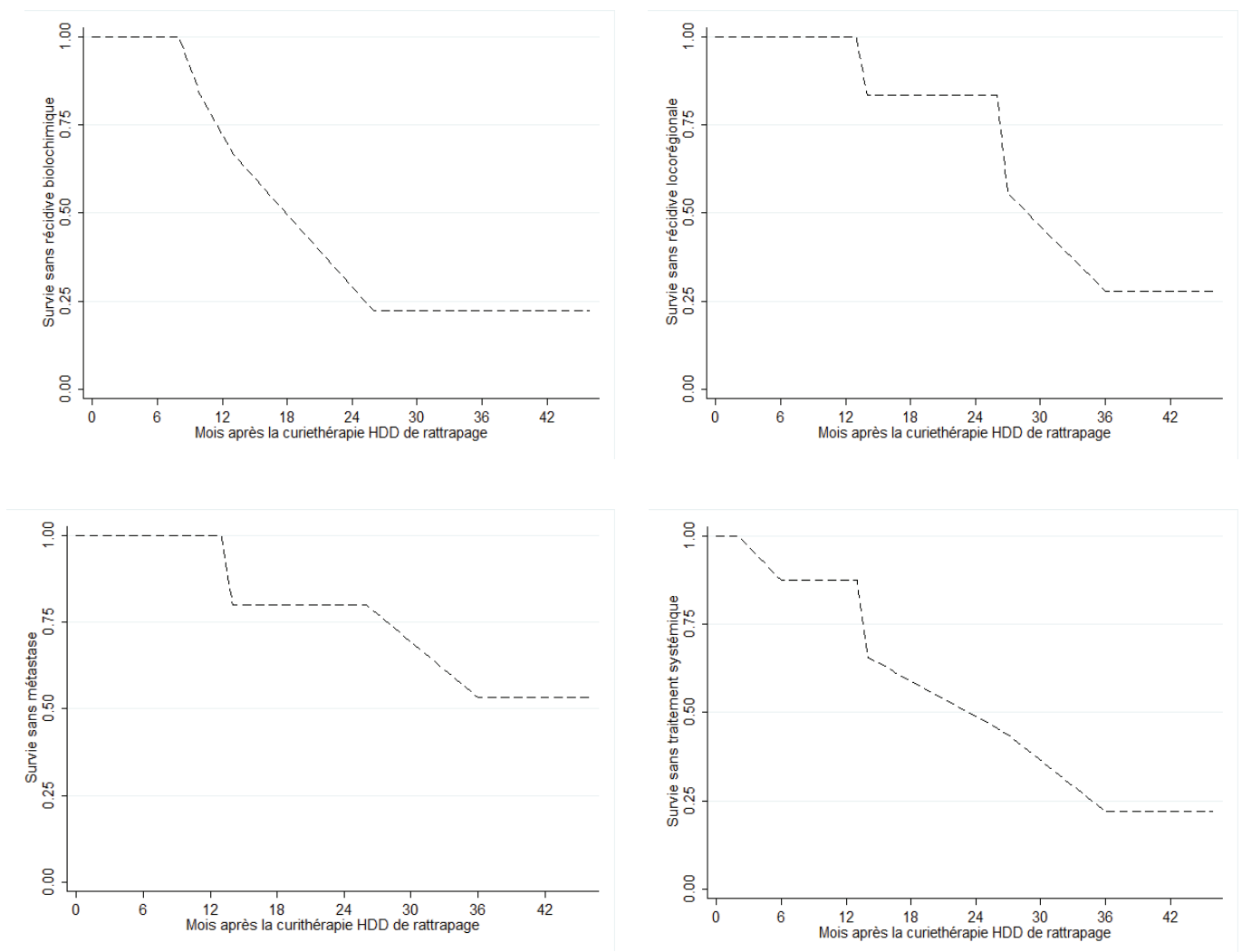
<sup>1</sup> CTV : *clinical target volume* ; D90 : dose délivrée à 90% du CTV (exprimée en %age de la dose prescrite ; D100 : dose délivrée à 100% du CTV ; V100 : volume recevant 100% de la dose prescrite (exprimé en %age du CTV) ; V150 : volume recevant 150% de la dose prescrite ; V200 : volume recevant 200% de la dose prescrite ; D2cc : dose délivrée à 2% du volume ; DNR : *dose non-homogeneity ratio*



mois (EI=5-8) après l'irradiation de rattrapage. Parmi ces patients, 4 (4,44%) ont présenté une nouvelle récurrence biochimique dans un délai médian de 19,5 mois (EI=11,5-26) et 3 (33,3%) et une récurrence locorégionale de leur maladie après un délai médian de 27 mois (EI=14-36). Deux patients (22,2%) ont présenté une évolution métastatique après 25 mois (EI=14-36). En incluant les patients n'ayant pas interrompu leur TAA, le délai médian pour l'introduction d'un traitement systémique était de 14 mois (EI=6-27). Le patient n'ayant pas répondu à la curiethérapie HDD de rattrapage n'a pas développé de progression extra-prostatique de sa maladie après 21 mois de traitement hormonal.



**Figure 7: Résultats carcinologiques post-curiothérapie de haut débit de dose de rattrapage**



**Figure 8 : Estimations selon Kaplan-Meier des survies post-curiothérapie HDD de rattrapage**

### 4.3 Résultats carcinologiques post-CyberKnife® de rattrapage

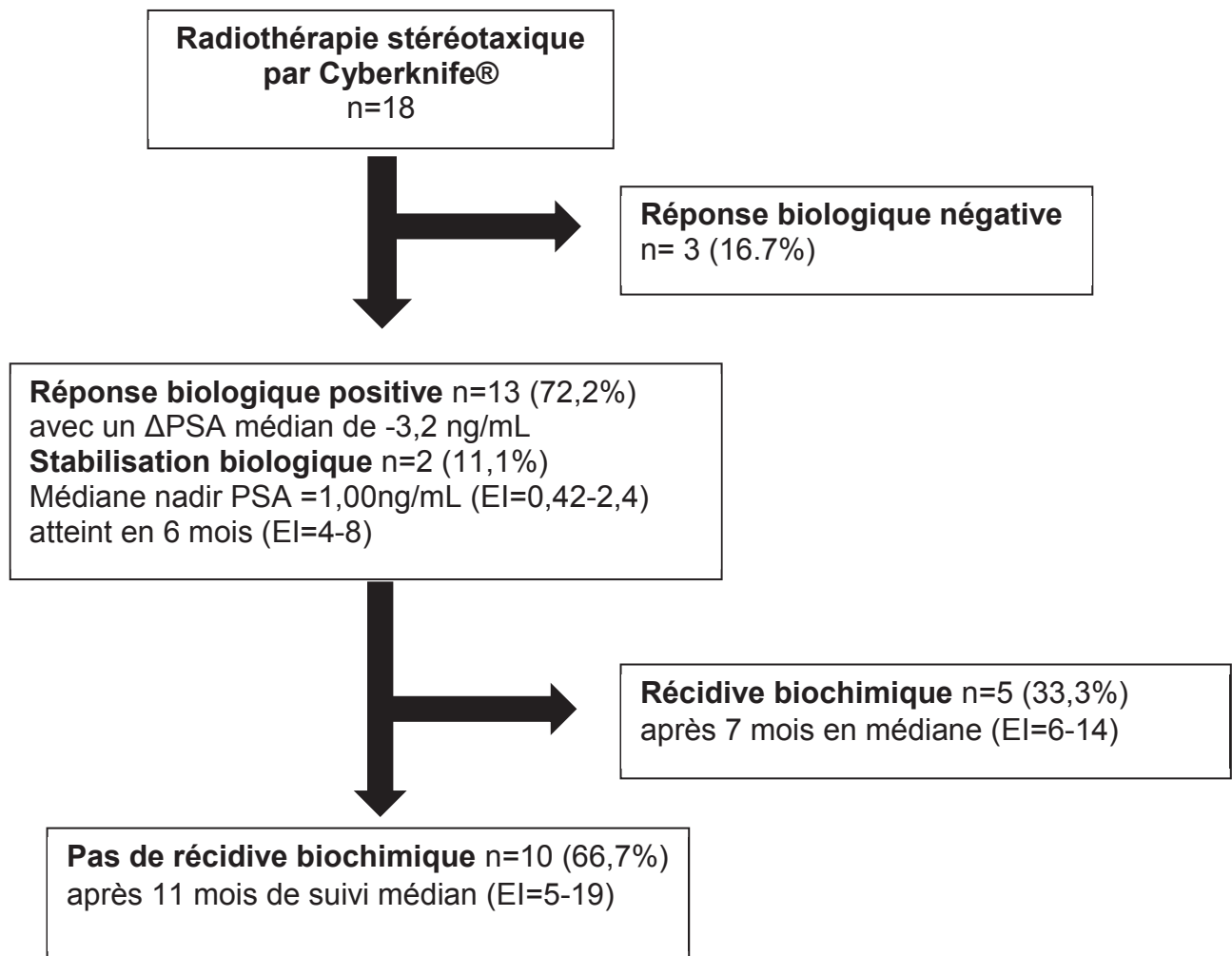
Après 14,5 mois de suivi médian (EI=7-23), dix (55,6%) des 18 patients ayant eu une irradiation de rattrapage par CyberKnife® étaient toujours considérés comme étant en réponse biochimique favorable. Les données dosimétriques sont résumées dans le tableau 3. Le PSA médian au moment de l'irradiation de rattrapage était de 4,5 ng/mL (EI=3,0-5,3). Treize (72,2%) patients ont eu une réponse biologique positive avec un  $\Delta$ PSA médian de -3,2 ng/mL (EI=-5,3 ; -1,8), 2 patients (11,1%) ont présenté une stabilisation de leur PSA et 3 patients (16,7%) ont présenté un échec biochimique à la tentative de rattrapage par CyberKnife®. Lorsque l'on considère les patients ayant eu une réponse biologique favorable ou une stabilisation (n=15), le nadir médian du PSA était à 1,00 ng/mL (EI=0,42-2,4) et était atteint en 6 mois (EI=4-8) après l'irradiation par CyberKnife®. Cinq patients (33,3%) ont présenté une nouvelle récurrence biochimique dans un délai médian de 7 mois (EI=6-14), 3 patients (20,0%) ont présenté une récurrence locorégionale de leur cancer de prostate dans les 5 mois (EI=4-14) et 1 a connu une évolution métastatique de sa maladie. Les trois patients ayant eu un échec biologique du CyberKnife® de rattrapage ont développé une évolution extra-prostatique de leur maladie malgré l'introduction du TAA.

Paramètre <sup>2</sup> (cGy, médiane)	Minimum	Moyenne (cGy)	Maximum (cGy)
Nombre de faisceaux	-	117	-
GTV	3462	4027	4375
PTV	3134	3936	4375
Vessie	161	862	3680
Rectum	13	727	3561
Tête fémorale droite	145	371	894
Tête fémorale gauche	139	428	1075

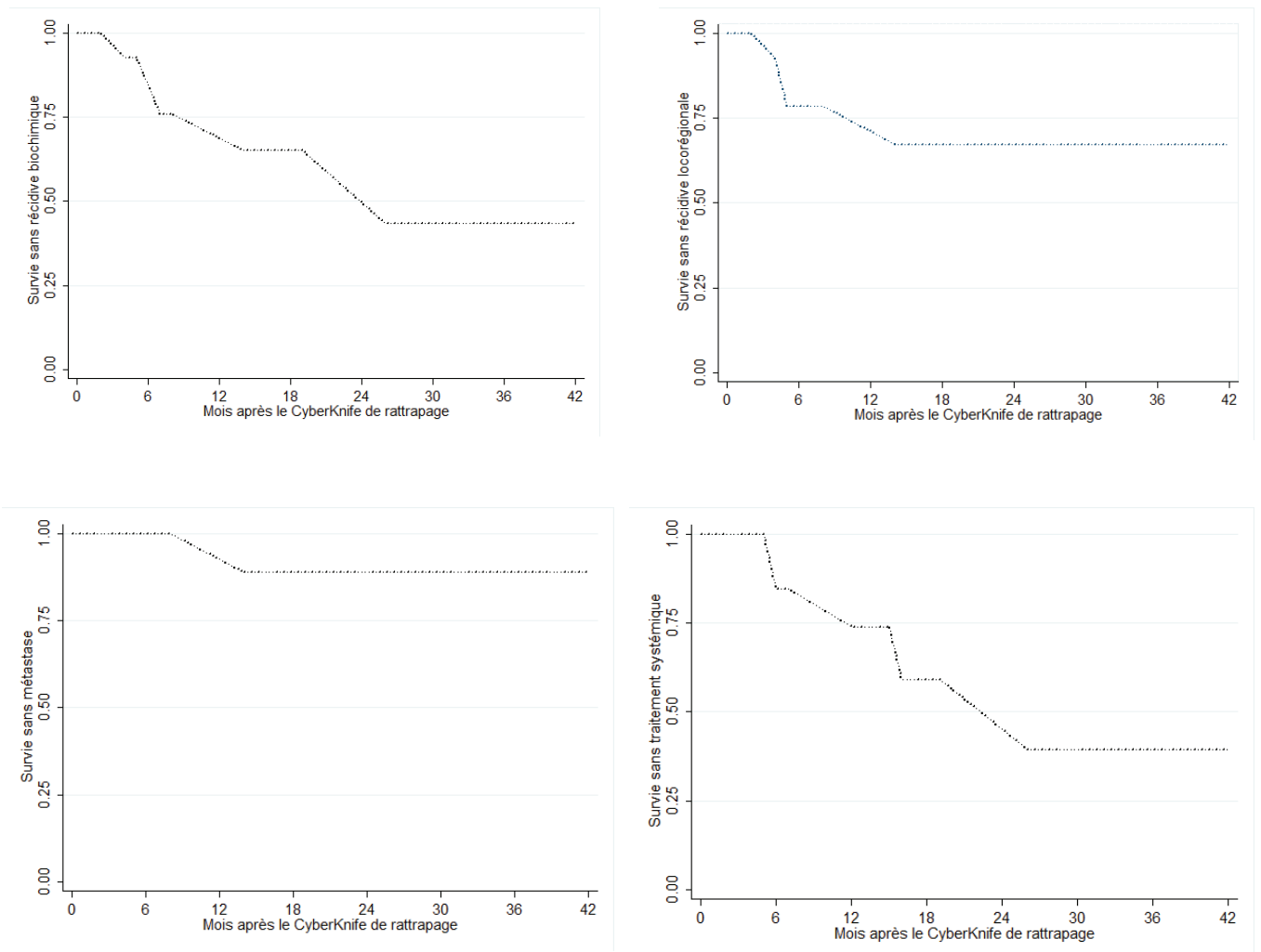
**Tableau 3 : Histogramme dose-volume de la radiothérapie stéréotaxique de rattrapage par CyberKnife®**

---

<sup>2</sup> GTV : gross target volume ; PTV : planning target volume



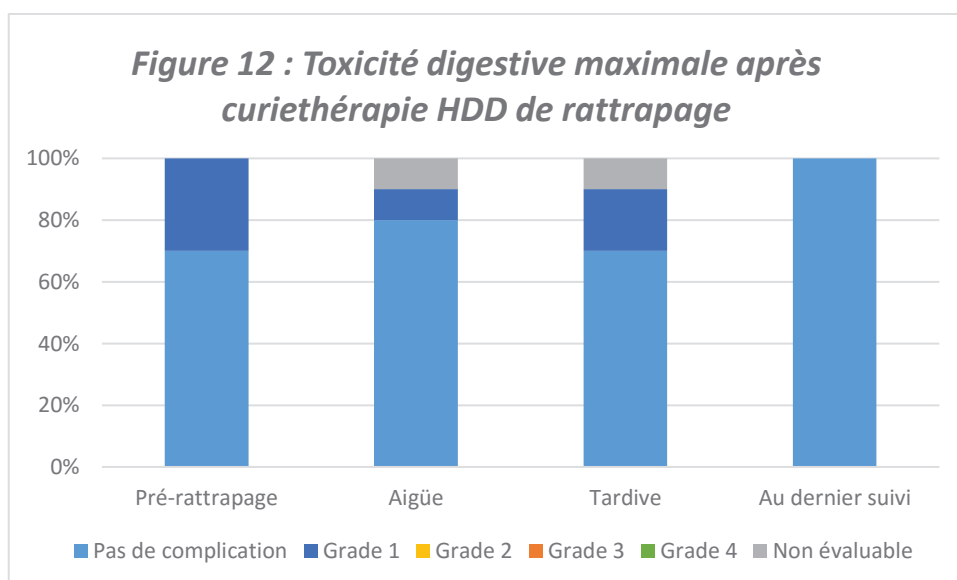
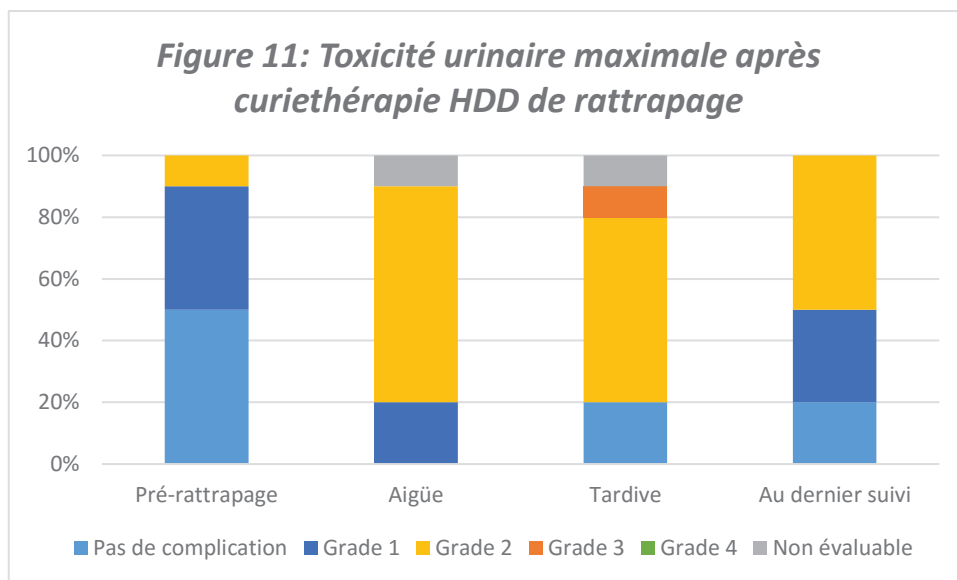
**Figure 9 : Résultats carcinologiques post-radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® de rattrapage**



**Figure 10 : Estimations selon Kaplan-Meier des survies post-CyberKnife de rattrapage**

#### 4.4 Complications post-radiothérapie de rattrapage

Dans les 3 mois qui ont suivi la curiethérapie HDD de rattrapage, la plupart des patients ont eu des complications de grade égal ou inférieur à 2 (Figures 11 et 12).



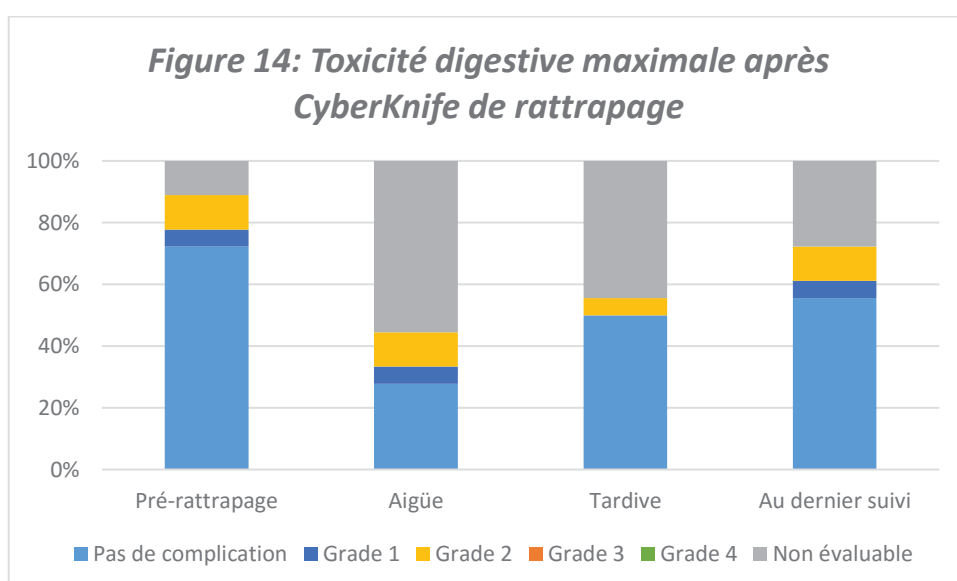
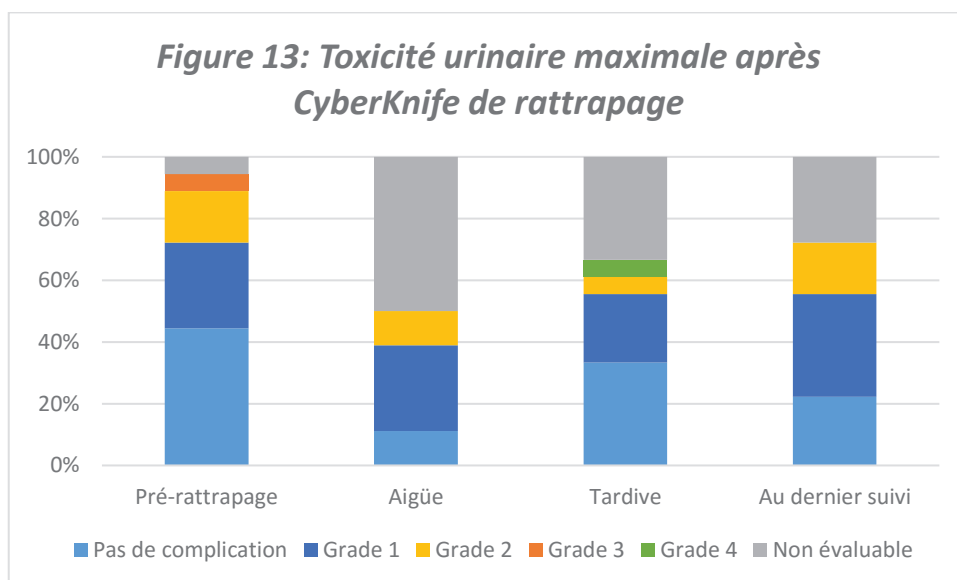
Les modifications des statuts urinaires et digestifs en fonction de l'état pré-curiethérapie HDD de rattrapage sont résumées dans le tableau 4. A la phase aiguë, la plupart des patients ont connu une aggravation de leur état urinaire de +1 ou +2 grades (70%), mais ces complications ont été résolutive sur le long terme et 40% des patients ont retrouvé un statut urinaire comparable à leur état pré-curiethérapie HDD de rattrapage, et 50% ont gardé une aggravation de +1 grade. Un seul patient a présenté une complication urinaire de grade 3. Il s'agissait d'une hématurie macroscopique apparue 12 mois après le traitement de rattrapage, et ayant nécessité un traitement par caisson hyperbare.

Complication	Aiguë	Au dernier suivi
<b>Urinaire</b>		
Pas de modification	2 (20.0%)	4 (40.0%)
+1 grade	3 (30.0%)	5 (50.0%)
+2 grades	4 (40.0%)	1 (10.0%)
Non évaluable	1 (10.0%)	-
<b>Digestive</b>		
Pas de modification	9 (90.0%)	10 (100%)
+1 grade	-	-
+2 grades	-	-
Non évaluable	1 (10.0%)	-

**Tableau 4 : Modification des statuts urinaire et digestif après curiethérapie HDD de rattrapage**



Après CyberKnife® de rattrapage, aucun patient n'a connu de complication aiguë urinaire ou digestive de grade 3-4 (Figures 13 et 14). Un patient a eu une complication tardive de grade 4 : ce patient aux nombreux antécédents de prostatites et de résections multiples d'adénome de prostate a eu une prostatite compliquée d'un choc septique et d'une nécrose de prostate 12 mois après le CyberKnife® de rattrapage. Au dernier suivi, 12 patients (66,7%) n'avaient pas de modification de leur statut urinaire ou digestif comparé à leur état de base (Tableau 5).



Complication	Aiguë	Au dernier suivi
<b>Urinaire</b>		
Pas de modification	4 (22.3%)	12 (66.7%)
+1 grade	4 (22.2%)	1 (5.6%)
+2 grades	1 (5.6%)	-
Non évaluable	9 (50.0%)	5 (27.8%)
<b>Digestive</b>		
Pas de modification	7 (38.9%)	12 (66.7%)
+1 grade	-	-
+2 grades	1 (5.6%)	-
Non évaluable	10 (55.6%)	6 (33.3%)

**Tableau 5 : Modification des statuts urinaire et digestif après radiothérapie stéréotaxique de rattrapage par CyberKnife®**

## Discussion

---

### **5.1 Rappel de l'objectif de l'étude**

Malgré l'absence de perspectives curatives et les nombreux effets secondaires associés au TAA, celui-ci est encore aujourd'hui le traitement privilégié par les praticiens pour la prise en charge des récidives locales de cancer de prostate après irradiation définitive<sup>3</sup>. Cependant, les recommandations internationales laissent la possibilité d'un traitement de rattrapage local ouverte<sup>6</sup>. Ainsi, pour un certain sous-groupe de patients hautement sélectionnés, présentant une rechute biochimique associée à une récurrence strictement locale, il est possible de proposer une nouvelle option thérapeutique ayant pour objectif de contrôler la maladie prostatique locale, et ainsi de différer ou de supprimer l'indication de TAA.

Dans le cadre de la ré-irradiation prostatique de rattrapage, cette stratégie ne peut être envisagée, et donc investiguée, que si elle est acceptable en termes de toxicités, essentiellement urinaires et digestives. Ce dernier point restant actuellement non clairement élucidé.

Nous avons donc conduit une étude bi-centrique rétrospective permettant d'analyser la toxicité et la faisabilité d'une ré-irradiation prostatique après échec d'une irradiation première. Deux modalités d'irradiation ont été investiguées : la curiethérapie HDD et la radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife®.

## 5.2 Résultats de la curiethérapie de haut débit de dose de rattrapage

A ce jour, assez peu de données sont disponibles sur la curiethérapie HDD en monothérapie dans le cadre d'une ré-irradiation de rattrapage de cancer de prostate. Les études publiées sont très hétérogènes à la fois par le type de patients recrutés et par les protocoles d'irradiation utilisés<sup>11-16</sup>. De plus, elles portent souvent sur des effectifs relativement faibles. Cependant, on peut retenir que les taux observés de survie sans récurrence biochimique ou sans preuve de maladie vont de 50 à 89% (Tableau 7). Une seule étude prospective est disponible. Dans une étude de phase II, Yamada et al. ont traité 42 patients avec une dose totale de 32Gy en 4 fractions<sup>16</sup>. Après un suivi médian de 36 mois, 68,5% des patients étaient sans récurrence biochimique.

Après une radiothérapie externe pour un cancer localisé de prostate, le taux de complications urinaires de grade 1-2 est d'environ 17%, et celles de grade 3-4 d'environ 3%. Sur le plan digestif, 15% des patients connaissent des complications de grade 1-2 et 2% de grade 3-4<sup>25</sup>. Logiquement, lors d'une intervention sur des tissus fragilisés, qu'il s'agisse d'une ré-irradiation ou bien d'une prostatectomie ou d'une cryothérapie, on peut s'attendre à ce que les taux de morbidité augmentent. Cela est vrai pour la prostatectomie de rattrapage qui, même si elle apporte les meilleurs taux de survie, entraîne aussi les plus importants taux de complications<sup>26-28</sup>. La cryothérapie et la curiethérapie BDD apportent des taux de survie comparables à la curiethérapie HDD, mais avec des résultats fonctionnels moins bons (Tableau 6). En effet, les protocoles les plus récents de ré-irradiation de prostate par curiethérapie HDD de prostate n'entraînent qu'entre 2 et 20% de complications de grade 3 et quasiment aucune complication digestive grave<sup>11,13-16</sup> (Tableau 7). Avec un taux de rémission de 50% après 22,5 mois de suivi médian

et des taux faibles de complications sévères, nos résultats sur la curiethérapie à HDD sont très encourageants et comparables aux données de la littérature disponibles.

	<b>Incontinence</b>	<b>Sténose urétrale</b>	<b>Fistule</b>	<b>Plaie rectale</b>
<b>Prostatectomie</b> 29,30	41%	24%		4,7%
<b>Cryothérapie</b> 31-33	36%	17%	2,6%	
<b>Curiethérapie BDD</b> 5,34-40	6%	17%	3,4%	5,6%

**Tableau 6 : Toxicités de différentes techniques de rattrapages d'après Henriquez et al. Radiation Oncology 2014<sup>41</sup>**

Auteur, année	Nb de patients	Protocole de ré-irradiation	Résultats carcinologiques <sup>3</sup>	Toxicité urinaire grade 3-4	Toxicité digestive grade 3-4
<b>Wojcieszek, 2016</b> <sup>15</sup>	83	30Gy en 3 fractions	Suivi médian : 41 mois SG à 3 ans : 93% SG à 5 ans : 86% SSRB à 3 ans : 76% SSRB à 5 ans : 67%	Aigue : 6% Tardives : 13%	Aigue : 0% Tardive : 0%
<b>Henriquez, 2014</b> <sup>41</sup>	19	Protocoles divers entre 17 et 39Gy	Non disponibles	21%	2%
<b>Yamada, 2014</b> <sup>16</sup>	42, prospectif	32Gy en 4 fractions	Suivi médian : 36 mois SSRB à 5 ans : 68,5%	7%	0%
<b>Chen, 2013</b> <sup>11</sup>	52	36Gy en 6 fractions ; 2 implants séparées	Suivi médian : 59,6 mois TEC : 7,7% SG à 5 ans : 92% SSRB à 5 ans : 51%	Aigue : 2% Tardive : 2%	Aigue : 0% Tardive : 0%
<b>Jo, 2011</b> <sup>12</sup>	11	22Gy en 2 fractions	Suivi : 29 mois TEC : 27,3% SSM : 63,6%	0%	0%
<b>Tharp, 2008</b> <sup>14</sup>	7	Protocoles divers entre 9 et 21Gy	Suivi médian : 58 mois SSM : 71%	71%	0%
<b>Lee, 2007</b> <sup>13</sup>	21	36Gy en 6 fractions	Suivi médian : 18,7 mois TEC : 9,5% SSRB à 2 ans : 89%	14,3%	0%
<b>Série actuelle</b>	10	35Gy en 5 fractions	Suivi médian : 22,5 mois SSM : 50% SSRB : 55,6%	Aigue : 0% Tardive : 10%	Aigue : 0% Tardive : 0%

**Tableau 7 : Résultats de la curiethérapie HDD de rattrapage**

<sup>3</sup> Note : Nb : nombre ; SG : survie globale ; SSRB : survie sans récurrence biochimique ; TEC : taux d'échec biochimique ; SSM : survie sans maladie

## 5.2 Résultats de la radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife®

A ce jour, seules deux études ont été publiées sur les ré-irradiations de prostate utilisant le système CyberKnife®. La première équipe à avoir publié sur cette approche était celle de Vavassori<sup>17</sup>. Dans leur étude préliminaire incluant 6 patients traités par une dose de 30 Gy en 5 fractions sur l'ensemble de la glande prostatique, 2 patients étaient restés sans récurrence biochimique après un suivi médian de 11,2 mois. Depuis, Fuller et al. ont conduit une étude rétrospective sur 29 patients traités par une irradiation de 34 Gy en 5 fractions sur l'ensemble de la glande prostatique et suivis pendant 24 mois<sup>18</sup>. Ils ont atteint une survie sans récurrence actuarielle à 2 ans de 82% avec seulement 7% de complications urinaires de grade 3-4 et aucune complication digestive grave.

Ainsi, même si nous avons utilisé une approche différente, puisque nous avons choisi d'effectuer un traitement focal des lésions identifiées grâce à la TEP-choline et l'IRM, après un suivi de 14,5 mois, nous avons atteint un taux de survie sans maladie de 55,6% et un taux de survie sans récurrence biochimique de 66,7% avec des taux de toxicités raisonnables. Lorsque nous comparons ces résultats avec d'autres techniques focales de rattrapage telles que la cryothérapie et l'HIFU, nos résultats sont similaires. En fonction de la technique, les survies sans récurrence à 1 an rapportées allaient de 69% à 100% et tombaient à 49-100% à 2 ans<sup>42</sup>. Les complications sévères urinaires et digestives allaient de 0 à 33,3%. Dans notre étude, la majorité des complications étaient transitoires et les patients ont pour la plupart retrouvé leur état de base au moment de l'analyse des données de cette étude.



### 5.3 Limites de l'étude

Ainsi, la curiethérapie HDD et la radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® apparaissent comme des solutions potentielles pour retarder, voire éviter, l'introduction du TAA. Mais la portée de nos résultats est limitée par le caractère rétrospectif et bi-centrique de notre étude, le faible nombre de patients inclus et son suivi court. De plus, bien que peu de patients aient poursuivi leur traitement hormonal après leur irradiation de rattrapage, cela peut constituer un biais dans les taux de survie. Enfin, l'hétérogénéité de la cohorte, comportant à la fois des patients en situation de résistance à la castration chimique et des patients hormono-naïfs, des patients ayant une récurrence de bas grade de Gleason et d'autre une maladie plus agressive, impacte certainement fortement les résultats carcinologiques de la ré-irradiation<sup>8</sup>. Sur le plan fonctionnel, une évaluation de la dysurie par un score validé tel que l'IPSS aurait été une aide pour une évaluation plus fine de l'évolution des complications urinaires avec le temps. Bien que nous disposions de données sur la sexualité des patients, nous avons choisi de ne pas les exploiter car celles-ci étaient fortement biaisées par les traitements hormonaux, mais aussi par la dégradation de la fonction sexuelle liée à l'âge ; notre cohorte étant trop petite pour déterminer l'indépendance des différents facteurs. La détermination de facteurs prédictifs de non-réponse à la radiothérapie qu'ils soient cliniques, anatomopathologiques ou encore biologiques serait une aide précieuse pour affiner la sélection des patients à même de bénéficier de cette approche. Ces questions étaient au cœur de la conférence de consensus Delphi qui portaient sur les curiethérapies de rattrapage<sup>22</sup>. Cependant, les questions cruciales telles que le taux de PSA maximal au traitement, le volume de la glande à traiter (totalité, hémiglande ou focal) ou encore les doses à appliquer n'ont pas réussi à faire l'objet

d'un consensus. Et quant aux autres modalités de radiothérapie de rattrapage, les données actuelles de la littérature sont trop éparses pour répondre à ces questions.

Notre choix d'effectuer une irradiation prostatique focale avec le CyberKnife® plutôt qu'une irradiation de la totalité de la glande prostatique a été encouragé par les résultats de la cryothérapie focale et de l'HIFU focale de rattrapage. Les résultats carcinologiques entre un traitement focal et un traitement de l'ensemble de la glande sont comparables pour une toxicité bien moindre en cas de traitement focal<sup>42</sup>. Mais comme tout traitement focal, le principal écueil réside dans la détermination de la cible. Même si le TEP-choline et l'IRM ont de forts taux de sensibilité, ceux-ci ne sont pas à 100%, et nous exposent potentiellement à rater des cibles.

Mais notre étude comporte cependant quelques points forts sur lesquels il convient d'insister : notre schéma d'hypo-fractionnement pour la curiethérapie HDD permet de réaliser le traitement avec une seule implantation contrairement à beaucoup d'autres schémas. De plus, nos résultats sur la ré-irradiation stéréotaxique par CyberKnife® sont les premiers disponibles à notre connaissance, et semblent fortement prometteurs. Il conviendrait donc de les confirmer par une étude de plus grande ampleur, si possible de façon prospective.

#### **5.4 Conclusion**

Par cette étude rétrospective, nous avons montré que la ré-irradiation de prostate par des techniques innovantes, telles que la curiethérapie HDD ou la radiothérapie stéréotaxique focale, était faisable et engendrait de faibles taux de toxicité. Ces résultats très encourageants méritent cependant d'être confirmés à une plus grande échelle, et de façon prospective. Il reste enfin à définir, avec plus de précision, quel serait le profil des patients aptes à bénéficier de telles procédures.

## Références

---

1. Neppi-Huber, C. *et al.* Changes in incidence , survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era : additional diagnoses and avoided deaths. *Ann. Oncol.* 1325–1334 (2012). doi:10.1093/annonc/mdr414
2. Agarwal, P. K., Sadetsky, N., Konety, B. R., Resnick, M. I. & Carroll, P. R. Treatment Failure After Primary and Salvage Therapy for Prostate Cancer: likelihood, patterns of care and outcomes. *Cancer* **112**, (2007).
3. Tran, H., Kwok, J., Pickles, T., Tyldesley, S. & Black, P. C. Underutilization of local salvage therapy after radiation therapy for prostate cancer. *Urol. Oncol.* **32**, 701–6 (2014).
4. Ahmadi, H. & Daneshmand, S. Androgen deprivation therapy : evidence-based management of side effects. *BJU Int.* 543–548 (2013). doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11774.x
5. Nguyen, P. L., D’Amico, A. V., Lee, A. K. & Suh, W. W. Patient Selection , Cancer Control , and Complications After Salvage Local Therapy for Postradiation Prostate-specific Antigen Failure/ A Sytematic Review of the Literature. *Cancer* **110**, 1417–1428 (2007).
6. Heidenreich, A. *et al.* EAU Guidelines on Prostate Cancer . Part II : Treatment of Advanced , Relapsing , and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur. Urol.* **65**, 467–479 (2013).
7. Boukaram, C. & Hannoun-Levi, J. Management of prostate cancer recurrence after definitive radiation therapy. *Cancer Treat. Rev.* **36**, 91–100 (2010).
8. Ramey, S. J. & Marshall, D. T. Re-irradiation for salvage of prostate cancer failures after primary radiotherapy. *World J. Urol.* **31**, 1339–45 (2013).
9. Fukuda, S. *et al.* Dosimetry analyses comparing high-dose-rate brachytherapy , administered as monotherapy for localized prostate cancer, with stereotactic body radiation therapy simulated using CyberKnife. *J. Radiat. Res.* **55**, 1114–1121 (2014).
10. Sudahar, H., Kurup, P. G. G., Murali, V., Mahadev, P. & Velmurugan, J. Medical Dosimetry Analysis of high – dose rate brachytherapy dose distribution resemblance in CyberKnife hypofractionated treatment plans of localized prostate cancer. *Med. Dosim.* **38**, 385–389 (2013).
11. Chen, C. P. *et al.* Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **86**, 324–9 (2013).
12. Jo, Y. *et al.* Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radiotherapy – preliminary results. *BJU Int.* **109**, 835–839 (2011).
13. Lee, B. *et al.* Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the university of California-San Francisco experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **67**, 1106–1112 (2007).

14. Tharp, M. *et al.* Prostate high-dose-rate brachytherapy as salvage treatment of local failure after previous external or permanent seed irradiation for prostate cancer. *Brachytherapy* **7**, 231–6 (2008).
15. Wojcieszek, P., Szlag, M., Głowacki, G. & Cholewka, A. Salvage high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after primary radiotherapy failure. *Radiother. Oncol.* **119**, 405–410 (2016).
16. Yamada, Y. *et al.* A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy* **13**, 111–116 (2014).
17. Vavassori, A. *et al.* Image-guided robotic radiosurgery as salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam irradiation : retrospective feasibility study on six cases. *Tumori* **96**, 71–75 (2010).
18. Fuller, D. B. *et al.* High-dose-rate stereotactic body radiation therapy for postradiation therapy locally recurrent prostatic carcinoma: Preliminary prostate-specific antigen response, disease-free survival, and toxicity assessment. *Pract. Radiat. Oncol.* **5**, e615–23
19. Claren, A., Gautier, M., Feuillade, J., Falk, A. T. & Hannoun-Levi, J. M. Second salvage treatment for local recurrence of prostate cancer using high-dose-rate brachytherapy: A case report. *J. Contemp. Brachytherapy* **7**, 244–247 (2015).
20. Hoskin, P. J. *et al.* GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother. Oncol.* **107**, 325–32 (2013).
21. Simnor, T. *et al.* Justification for inter-fraction correction of catheter movement in fractionated high dose-rate brachytherapy treatment of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* **93**, 253–8 (2009).
22. Kaljouw, E., Pieters, B. R., Kovács, G. & Hoskin, P. J. A Delphi consensus study on salvage brachytherapy for prostate cancer relapse after radiotherapy, a Uro-GEC study. *Radiother. Oncol.* (2015). doi:10.1016/j.radonc.2015.10.021
23. Ponti, E. *et al.* Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Prostate Cancer With Isolated Lymph Node Metastasis : A Single-Center Experience. *Clin. Genitourin. Cancer* **13**, e279–e284 (2015).
24. Jereczek-Fossa, B. A. *et al.* Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **82**, 889–897 (2012).
25. Ohri, N., Dicker, A. P. & Showalter, T. N. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol* **19**, 6373–6380 (2012).
26. Parekh, A., Graham, P. L. & Nguyen, P. L. Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: A systematic review. *Semin. Radiat. Oncol.* **23**, 222–234 (2013).

27. Matei, D. V. *et al.* Salvage Radical Prostatectomy after External Beam Radiation Therapy : A Systematic Review of Current Approaches. *Urol. Int.* **94**, 373–382 (2015).
28. Peters, M. *et al.* Patterns of outcome and toxicity after salvage prostatectomy, salvage cryosurgery and salvage brachytherapy for prostate cancer recurrences after radiation therapy: a multi-center experience and literature review. *World J. Urol.* **31**, 403–9 (2013).
29. Chade, D. C. *et al.* Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur. Urol.* **60**, 205–10 (2011).
30. Bianco, F. J. *et al.* Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **62**, 448–53 (2005).
31. Levy, D. A., Li, J. & Jones, J. S. Disease burden predicts for favorable post salvage cryoablation PSA. *Urology* **76**, 1157–61 (2010).
32. Izawa, J. I. *et al.* Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: variables affecting patient outcome. *J. Clin. Oncol.* **20**, 2664–71 (2002).
33. Pisters, L. L. *et al.* Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J. Urol.* **180**, 559–63; discussion 563–4 (2008).
34. Beyer, D. C. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* **54**, 880–3 (1999).
35. Grado, G. L. *et al.* Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* **53**, 2–10 (1999).
36. Wong, W. W., Buskirk, S. J., Schild, S. E., Prussak, K. A. & Davis, B. J. Combined prostate brachytherapy and short-term androgen deprivation therapy as salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam irradiation. *J. Urol.* **176**, 2020–4 (2006).
37. Nguyen, P. L. *et al.* Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study. *Cancer* **110**, 1485–92 (2007).
38. Lee, H. K., Adams, M. T. & Motta, J. Salvage prostate brachytherapy for localized prostate cancer failure after external beam radiation therapy. *Brachytherapy* **7**, 17–21
39. Aaronson, D. S. *et al.* Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int.* **104**, 600–4 (2009).
40. Burri, R. J., Stone, N. N., Unger, P. & Stock, R. G. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **77**, 1338–44 (2010).
41. Henríquez, I. *et al.* Salvage brachytherapy in prostate local recurrence after

- radiation therapy: predicting factors for control and toxicity. *Radiat. Oncol.* **9**, 102 (2014).
42. Duijzentkunst, D. A. S., Peters, M., Van Der Voort van Zyp, J. R. N., Moerland, M. A. & van Vulpen, M. Focal salvage therapy for local prostate cancer recurrences after primary radiotherapy : a comprehensive review. *World J. Urol.* (2016). doi:10.1007/s00345-016-1811-9
  43. Yohann Rouscuff. La curiethérapie interstitielle haut débit de dose dans le cancer du pénis T1-2: une véritable alternative. (Université Nice Sophia Antipolis, 2013).



## **Annexes**

---

## **Annexe 1 : Classification TNM 2009 du cancer de prostate**

### **T : tumeur primitive**

**T0** : tumeur non retrouvée

**T1** : tumeur non palpable ou non visible en imagerie

- T1a < 5 % du tissu réséqué
- T1b > 5 % du tissu réséqué
- T1c : découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA

**T2** : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T2a : atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
- T2c : atteinte des deux lobes

**T3**: Extension au-delà de la capsule

- T3a : extension extra-capsulaire uni ou bilatérale
- T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale

**T4** : tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne)

### **N: ganglions régionaux**

**N0**: absence de métastase ganglionnaire régionale

**N1**: atteintes ganglionnaire(s) régionale(s)

**N1Mi**: métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

### **M: métastases à distance**

**M0**: Absence de métastases à distance

**M1**: métastases à distance

- M1a : atteinte de ganglions non régionaux
- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites

**Annexe 2 : Risque de récurrence biochimique pour les cancers de prostate localisés selon d'Amico**

**Faible risque    Risque intermédiaire    Haut risque**

<i>Stade clinique</i>	≤ T2a	T2b	T2c-T3a
<i>Score de Gleason</i>	et ≤ 6	ou 7	ou > 7
<i>PSA sérique (ng/mL)</i>	et < 10	ou > 10 et < 20	ou > 20

### Annexe 3 : Classification des effets indésirables digestifs selon la *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03*

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the opening in the anal canal to the perianal skin.					
Anal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the anal region.					
Anal necrosis	-	-	TPN or hospitalization indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the anal region.					
Anal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the anal region.					
Anal stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Symptomatic and severely altered GI function; non-emergent operative intervention indicated; TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the anal canal.					
Anal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the anal canal.					
Colitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe abdominal pain; change in bowel habits; medical intervention indicated; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the colon.					
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Rectal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the rectum and another organ or anatomic site.					
Rectal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the rectal wall and discharged from the anus.					
Rectal mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the mucous membrane of the rectum.					
Rectal necrosis	-	-	Tube feeding or TPN indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a necrotic process occurring in the rectal wall.					

## Annexe 4 : Classification des effets indésirables urinaires selon la *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03*

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Bladder perforation	-	Extraperitoneal perforation, indwelling catheter indicated	Intraperitoneal perforation; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the bladder wall.					
Bladder spasm	Intervention not indicated	Antispasmodics indicated	Hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden and involuntary contraction of the bladder wall.					
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract.					
Hematuria	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; urinary catheter or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate blood in the urine.					
Urinary fistula	-	Noninvasive intervention indicated; urinary or suprapubic catheter placement indicated	Limiting self care ADL; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated; permanent urinary diversion indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between any part of the urinary system and another organ or anatomic site.					
Urinary frequency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by urination at short intervals.					
Urinary incontinence	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.), pads not indicated	Spontaneous; pads indicated; limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections); operative intervention indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by inability to control the flow of urine from the bladder.					
Urinary retention	Urinary, suprapubic or intermittent catheter placement not indicated; able to void with some residual	Placement of urinary, suprapubic or intermittent catheter placement indicated; medication indicated	Elective operative or radiologic intervention indicated; substantial loss of affected kidney function or mass	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by accumulation of urine within the bladder because of the inability to urinate.					
Urinary tract obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Symptomatic but no hydronephrosis, sepsis or renal dysfunction; urethral dilation, urinary or suprapubic catheter indicated	Symptomatic and altered organ function (e.g., hydronephrosis, or renal dysfunction); elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of contents of the urinary tract.					
Urinary tract pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the urinary tract.					
Urinary urgency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden compelling urge to urinate.					
Prostate infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the prostate gland.					

## Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Aurélie MBEUTCHA**

---

## **Ré-irradiation des récurrences locales de cancer de prostate après radiothérapie initiale : résultats préliminaires de la curiethérapie de haut débit de dose et de la radiothérapie stéréotaxique focale**

### **Objectif :**

Evaluer l'efficacité et la toxicité d'une ré-irradiation prostatique par Cyberknife® ou curiethérapie de haut débit de dose (HDD) en traitement de rattrapage des récurrences locales de cancers de prostate initialement traités par radiothérapie.

### **Matériel et méthode :**

Entre 2011 et 2015, 28 patients initialement traités par irradiation prostatique et présentant une récurrence exclusivement locale de leur cancer ont été ré-irradiés par Cyberknife® (n=18) ou curiethérapie à HDD (n=10). Le schéma de ré-irradiation était de 35 Gy en 5 fractions. La réponse biologique (positive : baisse PSA post-irradiation  $\geq 20\%$  ; stabilisation : oscillation  $< 20\%$  ; échec : augmentation PSA  $\geq 20\%$ ), la survie sans maladie (SSM) pour l'ensemble de la cohorte, la survie sans récurrence biochimique chez les patients répondeurs (critères de Phoenix : nadir PSA post-irradiation + 2 ng/mL), ainsi que les toxicités aiguës et tardives cotées selon l'échelle CTCAE 4.03 ont été évaluées.

### **Résultats :**

Après un suivi médian de 15,5 mois (EI=7-28), 9 (90%) patients traités par curiethérapie HDD et 13 (72,2%) patients traités par Cyberknife® ont eu une réponse biologique positive. Deux (11,1%) patients traités par Cyberknife® ont stabilisé leur PSA. Chez les patients en réponse biologique positive après curiethérapie HDD, quatre (44,4%) patients ont eu une récurrence biochimique survenue en 19,5 mois (EI=11,5-26) et le taux de SSM était de 50%. Un seul patient a présenté une complication urinaire transitoire de grade 3. Après Cyberknife®, 5 (33,3%) patients ont récidivé biochimiquement en 7 mois (EI=6-14) et le taux de SSM était de 55,6%. Un patient a connu une complication urinaire transitoire de grade 3-4. Aucun patient n'a connu de complication digestive  $\geq G3$ .

### **Conclusion :**

La ré-irradiation des récurrences locales des cancers de prostate est une technique faisable et peu toxique. Cependant, d'autres investigations sont nécessaires pour confirmer ces résultats de façon prospective.

---

### **Mots-clés :**

Cancer de prostate ; Récurrence locale ; Ré-irradiation ; Curiothérapie de haut débit de dose ; Radiothérapie stéréotaxique ; CyberKnife®