

Année 2025/2026

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Yazid ABOU EL FATTAH

TITRE

**Réirradiation stéréotaxique des récidives intraprostatiques : survie, toxicité
et proposition d'un score pronostique**

Présentée et soutenue publiquement le **23 Septembre 2025** devant un jury
composé de :

Président du Jury : **Professeur Isabelle BARILLOT, Oncologie-Radiothérapie, Faculté de
Médecine – Tours**

Membres du Jury :

Docteur Mathilde CANCEL, Oncologie Médicale, MCU-PH, Faculté de médecine – Tours

Docteur Yann VENEL, Médecine Nucléaire, PH, CHU – Tours

Directeurs de thèse : **Professeur Gilles CALAIS, Oncologie-Radiothérapie, Faculté de
Médecine – Tours ; Docteur Astrid THOMIN, Cancérologie-Radiothérapie, PH, CHU –
Tours**

RÉSUMÉ :

Objectif :

Rapporter les résultats carcinologiques, la toxicité et les facteurs pronostiques chez les patients traités par réirradiation stéréotaxique (reSBRT) dans le cadre des récidives intraprostatiques de cancers de la prostate initialement traités par radiothérapie, et proposer un score pronostique destiné à guider la décision thérapeutique.

Matériels et méthodes :

Cette étude rétrospective monocentrique a inclus 125 patients traités par reSBRT pour récidive intraprostatique entre 2013 et 2023. La récidive était confirmée par IRM multiparamétrique et/ou TEP-TDM à la fluorocholine ; la biopsie de confirmation n'était pas obligatoire. La majorité des patients a reçu 35 Gy (30–36,25 Gy) en 5 fractions.

Le critère de jugement principal était la survie sans récidive biochimique (SSRB), évaluée selon les critères de Phoenix. Les critères de jugement secondaires comprenaient la survie sans recours à l'hormonothérapie, la toxicité génito-urinaire (GU) et gastro-intestinale (GI) aiguë et tardive, gradées selon la classification CTCAE v5.0, ainsi que l'identification de facteurs pronostiques et prédictifs de toxicité.

Un score pronostique pré-thérapeutique a été élaboré à partir des variables significatives, puis complété par un score post-thérapeutique intégrant l'ensemble des données après réirradiation.

Résultats :

Après un suivi médian de 46 mois, la SSRB était de 87,5 % à 1 an, 67,3 % à 2 ans et 46,5 % à 3 ans (médiane : 33,5 mois). La survie sans recours à l'hormonothérapie était de 91,4 % à 1 an et 73,0 % à 2 ans. Une toxicité GU aiguë de grade ≥ 2 a été observée chez 8,8 % des patients (dont 1 cas de grade 3), et une toxicité GI aiguë de grade ≥ 2 chez 0,8 %. Les toxicités GU tardives de grade ≥ 2 concernaient 26 % des patients (4,9 % de grade 3), l'hématurie étant le symptôme sévère le plus fréquent. Les toxicités GI tardives de grade ≥ 2 concernaient 9 % des patients (2,4 % de grade 3).

En analyse univariée, le nadir du PSA après reSBRT, le temps de doublement du PSA à la récidive, le taux de PSA à la récidive, le groupe ISUP initial, le stade TNM initial, l'utilisation d'une hormonothérapie initiale, le délai d'obtention du nadir après reSBRT et l'intervalle entre les deux irradiations étaient significativement associés à la SSRB.

En analyse multivariée, le nadir du PSA après reSBRT (HR = 2,45 ; IC95 % [1,65–3,63] ; $p < 0,00001$) et le temps de doublement du PSA (HR = 0,90 ; IC95 % [0,86–0,95] ; $p = 0,0002$) restaient des facteurs pronostiques indépendants. Le score pronostique pré-thérapeutique, intégrant le groupe ISUP initial, le stade TNM initial, l'intervalle entre les deux irradiations, le PSA à la récidive et le temps de doublement du PSA, permettait de stratifier les patients en trois groupes de risque selon leur probabilité de SSRB à 24 mois : faible risque (87 %), risque intermédiaire (71 %) et haut risque (44 %). L'intégration du nadir du PSA post-reSBRT affinait cette classification : faible risque (93 %), intermédiaire (78 %) et haut risque (41 %).

Conclusion :

La reSBRT représente une option thérapeutique efficace et bien tolérée chez des patients rigoureusement sélectionnés. Le score pronostique développé à partir de cette étude pourrait constituer un outil d'aide à la décision permettant d'optimiser la sélection des candidats à la réirradiation et d'adapter le suivi ainsi que les stratégies thérapeutiques. Une validation externe et prospective apparaît nécessaire afin d'en confirmer la robustesse et la valeur clinique.

Mots clés : Cancer de la prostate, récidive locale, réirradiation stéréotaxique, SBRT, score pronostique

ABSTRACT:

Purpose:

To report oncologic outcomes, toxicity, and prognostic factors in patients undergoing stereotactic body reirradiation (reSBRT) for local prostate cancer recurrence after previous definitive radiotherapy, and to propose a prognostic score to guide clinical decision-making.

Methods and Materials:

This retrospective single-center study included 125 patients treated with SBRT for intraprostatic recurrence between 2013 and 2023. Recurrence was confirmed by multiparametric MRI and/or fluorocholine PET-CT, biopsy was not mandatory. Most patients received 35 Gy (30–36.25 Gy) in 5 fractions. The primary endpoint was biochemical relapse-free survival (bRFS) according to the Phoenix criteria. Secondary endpoints were androgen deprivation therapy-free survival (ADT-FS), acute and late genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicities graded by CTCAE v5.0, and prognostic factor identification by Cox regression. A pre-treatment prognostic score was developed from significant variables, with a post-treatment score integrating PSA nadir after SBRT.

Results:

Median follow-up was 46 months. bRFS was 87.5% at 1 year, 67.3% at 2 years, and 46.5% at 3 years (median: 33.5 months). ADT-FS was 91.4% at 1 year and 73.0% at 2 years. Acute GU grade ≥ 2 toxicity occurred in 8.8% of patients (one grade 3 event), and acute GI grade ≥ 2 toxicity in 0.8%. Late GU grade ≥ 2 toxicity occurred in 26% of patients (4.9% grade 3), with hematuria being the most frequent severe symptom. Late GI grade ≥ 2 toxicity occurred in 9% (2.4% grade 3).

In univariate analysis, PSA nadir after reSBRT, PSA doubling time at recurrence, PSA level at recurrence, initial ISUP group, initial TNM stage, use of initial androgen deprivation therapy, time to PSA nadir post-reSBRT, and interval between irradiations were significantly associated with bRFS. In multivariate analysis, PSA nadir after reSBRT (HR = 2.45; 95%CI [1.65–3.63]; $p < 0.00001$) and PSA doubling time (HR = 0.90; 95%CI [0.86–0.95]; $p = 0.0002$) remained independent predictors. The pre-treatment prognostic score, including ISUP group, initial TNM, interval between irradiations, PSA at recurrence, and PSA doubling time, stratified patients into low- (87%), intermediate- (71%), and high-risk (44%) groups for 24-month bRFS. Incorporating post-treatment PSA nadir refined classification to 93% (low), 78% (intermediate), and 41% (high risk).

Conclusion:

reSBRT represents an effective and well-tolerated therapeutic option in carefully selected patients. The prognostic score developed from this study may serve as a decision-support tool to optimize the selection of candidates for re-irradiation and to tailor follow-up and therapeutic strategies. External prospective validation is warranted to confirm its robustness and clinical value.

Keywords: Prostate cancer, local recurrence, stereotactic body re-irradiation, SBRT, prognostic score

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014
Pr Patrice DIOT - 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - D. BABUTY - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU - C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L. CASTELLANI - J. CHANDENIER - A. CHANTEPIE - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - C. COUET - L. DE LA LANDE DE CALAN - P. DUMONT - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - D. GOGA - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - O. HAILLOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - G. LORETTE - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAIN - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - D. PERROTIN - L. POURCELOT - R. QUENTIN - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER - J.C. ROLLAND - P. ROSSET - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive - réanimation
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie - gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive - réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor..... Anatomie
MALLET Donatien..... Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine..... Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie - histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae - UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS - UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS - UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1069
SECHER Thomas	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS - UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie..... Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie..... Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde..... Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid..... Orthophoniste
IMBERT Mélanie..... Orthophoniste
SIZARET Eva

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes de cette
Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition 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 aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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.

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

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

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

Table des matières

I. INTRODUCTION	14
II. MATERIEL ET METHODE	14
II.1 CRITERES DE SELECTION	14
II.2 MODALITES DE RADIOTHERAPIE	15
II.3 SUIVI.....	15
II.4 RECUEIL DES DONNEES	16
II.5 ANALYSE STATISTIQUE	16
III. RESULTATS	17
III.1 POPULATION	17
III.2 PARAMETRES DE LA REIRRADIATION.....	19
III.3 DONNEES D'EFFICACITE.....	19
III.3.1 Survie sans récurrence biochimique.....	19
III.3.2 Survie sans hormonothérapie	20
III.3.3 Évolution après réirradiation	20
III.4 DONNEES DE TOXICITE.....	22
III.4.1 Toxicité aiguë.....	22
III.4.2 Toxicité tardive	23
III.5 ANALYSE STATISTIQUE	24
III.5.1 Survie sans récurrence biochimique et paramètres cliniques	24
III.5.2 Survie sans récurrence biochimique et paramètres dosimétriques.....	26
III.5.3 Score pronostique.....	26
III.5.4 Toxicité et paramètres cliniques et dosimétriques.....	29
IV. DISCUSSION	31
IV.1 EFFICACITE.....	31
IV.2 TOXICITE	33
IV.3 SCORE PRONOSTIQUE.....	35
IV.4 LIMITES.....	36
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	37
VI. BIBLIOGRAPHIE	38

Figures

FIGURE 1 : FLOWCHART DE L'ETUDE17

FIGURE 2 : SURVIE SANS RECIDIVE BIOCHIMIQUE.....20

FIGURE 3 : SURVIE SANS HORMONOTHERAPIE.....20

FIGURE 4 : EVOLUTION DU PSA APRES REIRRADIATION.....22

FIGURE 5 : SSRB SELON LE NADIR DU PSA POST-REIRRADIATION.....25

FIGURE 6 : SSRB SELON LE TEMPS DE DOUBLEMENT DU PSA (<6, 6 A 12 ET >12 MOIS).....26

FIGURE 7 : SSRB SELON LE SCORE PRONOSTIQUE PRE-THERAPEUTIQUE27

FIGURE 8 : SSRB SELON LE SCORE PRONOSTIQUE POST-THERAPEUTIQUE.....28

Tableaux

TABLEAU 1 : CONTRAINTES DOSIMETRIQUES	15
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	17
TABLEAU 3 : PARAMETRES DOSIMETRIQUES DE LA REIRRADIATION	19
TABLEAU 4 : ÉVOLUTION APRES REIRRADIATION	21
TABLEAU 5 : TOXICITE URINAIRE AIGUË	22
TABLEAU 6 : TOXICITE DIGESTIVE AIGUË	22
TABLEAU 7 : TOXICITE URINAIRE TARDIVE	23
TABLEAU 8 : TOXICITE DIGESTIVE TARDIVE	23
TABLEAU 9 : ANALYSE UNIVARIEE SELON UN MODELE DE COX : FACTEURS CLINIQUES ASSOCIES A LA SSRB	24
TABLEAU 10 : ANALYSE MULTIVARIEE SELON UN MODELE DE COX : FACTEURS CLINIQUES ASSOCIES A LA SSRB	25
TABLEAU 11 : ANALYSE UNIVARIEE SELON UN MODELE DE COX : FACTEURS DOSIMETRIQUES ASSOCIES A LA SSRB	26
TABLEAU 12 : SCORE PRONOSTIQUE PRE-THERAPEUTIQUE	26
TABLEAU 13 : STRATIFICATION SELON LE SCORE PRONOSTIQUE PRE-THERAPEUTIQUE	27
TABLEAU 14 : SCORE PRONOSTIQUE POST-THERAPEUTIQUE	28
TABLEAU 15 : STRATIFICATION SELON LE SCORE PRONOSTIQUE POST-THERAPEUTIQUE	28
TABLEAU 16 : RECLASSIFICATION PRONOSTIQUE DES PATIENTS APRES REIRRADIATION	28
TABLEAU 17 : ANALYSE DE LA TOXICITE URINAIRE AIGUË DE GRADE ≥ 2 AVEC UN MODELE DE REGRESSION LOGISTIQUE UNIVARIEE	29
TABLEAU 18 : ANALYSE DE LA TOXICITE URINAIRE TARDIVE DE GRADE ≥ 2 AVEC UN MODELE DE REGRESSION LOGISTIQUE UNIVARIEE	29
TABLEAU 19 : ANALYSE DE LA TOXICITE DIGESTIVE TARDIVE DE GRADE ≥ 2 AVEC UN MODELE DE REGRESSION LOGISTIQUE UNIVARIEE	30
TABLEAU 20 : COMPARAISON DES DONNEES DE SURVIE ENTRE NOTRE COHORTE ET LA LITTERATURE	31
TABLEAU 21 : COMPARAISON DES DONNEES DE TOXICITE ENTRE NOTRE COHORTE ET LA LITTERATURE	33

Liste des abréviations

AUC : Area Under the Curve (aire sous la courbe)
BED : Biologically Effective Dose (dose biologique effective)
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events (v5.0)
CTV : Clinical Target Volume (volume tumoral clinique)
DPP : Module de dossier patient dans Cerner Millennium®
EAU : European Association of Urology
EANM : European Association of Nuclear Medicine
EQD2 : Equivalent Dose in 2-Gy fractions (dose équivalente en fractions de 2 Gy)
ESUR : European Society of Urogenital Radiology
ESTRO : European Society for Radiotherapy & Oncology
GTV : Gross Tumor Volume (volume tumoral macroscopique)
HDR : High Dose Rate (curiethérapie à haut débit de dose)
HIFU : High-Intensity Focused Ultrasound (ultrasons focalisés de haute intensité)
HR : Hazard Ratio
IC95 : Intervalle de Confiance à 95 %
IPSS : International Prostate Symptom Score
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISUP : International Society of Urological Pathology
LDR : Low Dose Rate (curiethérapie à bas débit de dose)
OR : Odds Ratio
PSA : Prostate Specific Antigen (antigène spécifique de la prostate)
PSADT : Prostate-Specific Antigen Doubling Time (temps de doublement du PSA)
PSMA : Prostate-Specific Membrane Antigen
PTV : Planned Target Volume
reSBRT : réirradiation en conditions stéréotaxiques
ROC : Receiver Operating Characteristic
SBRT : Stereotactic Body Radiotherapy (radiothérapie en condition stéréotaxique)
SIOG : International Society of Geriatric Oncology
SSRB : Survie Sans Récidive Biochimique
TEP-TDM : Tomographie par Émission de Positons couplée à la Tomodensitométrie
TNM : Classification Tumor-Node-Metastasis
VIF : Variance Inflation Factor

I. Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième cancer le plus diagnostiqué avec une incidence annuelle mondiale estimée à 1,46 millions de cas. Il représentait en 2022 la 5^{ème} cause de mortalité par cancer dans cette population, avec 396 000 décès¹.

En France métropolitaine, 50 000 nouveaux cas de cancers de la prostate ont été diagnostiqués en 2015, avec environ 8500 décès à déplorer, en faisant la 3^{ème} cause de mortalité par cancer chez les hommes². 80% de ces cas sont diagnostiqués à un stade localisé, avec une survie nette standardisée à 5 ans de 93%³.

Après un traitement local par radiothérapie, une récurrence biochimique, telle que définie par les critères de Phoenix⁴, survient dans 18% des cas pour les cancers de faible risque, 24% des cas pour les cancers de risque intermédiaire, et 36% des cas dans les cancers de risque élevé après 15 ans de suivi⁵.

Le taux de récurrence intraprostatique après un premier traitement par radiothérapie est estimé entre 30 et 40%^{6,7}. La prise en charge de ces récurrences intraprostatiques n'est pas clairement codifiée, et de nombreuses options thérapeutiques sont possibles : réirradiation par curiethérapie à haut débit de dose (HDR) ou bas débit de dose (LDR), réirradiation par radiothérapie en condition stéréotaxique (SBRT), chirurgie, cryoablation, destruction par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), ou instauration d'une hormonothérapie palliative⁸.

Le recours à une réirradiation stéréotaxique de rattrapage en cas de récurrence locale demeure rare, ne concernant, selon certaines estimations, que moins de 2 % des patients⁹. Pourtant, ce type d'approche thérapeutique pourrait, à l'instar de la curiethérapie, retarder la mise en place d'une hormonothérapie, évitant ainsi les nombreux effets indésirables bien documentés qui altèrent significativement la qualité de vie des patients¹⁰⁻¹².

Cependant, le niveau de preuve concernant l'efficacité de ce traitement de rattrapage après récurrence intraprostatique post-radiothérapie reste limité. Les données disponibles sur l'efficacité thérapeutique et la toxicité induite proviennent majoritairement de séries rétrospectives de faibles effectifs. De plus, aucune recommandation formelle ne guide actuellement la sélection des patients pouvant être éligibles à cette réirradiation, rendant l'indication de celle-ci largement empirique.

Cette étude vise à évaluer l'efficacité et la tolérance, à court et à long terme, de la réirradiation prostatique en condition stéréotaxique. Elle analyse l'influence de divers paramètres cliniques et dosimétriques sur les résultats en termes de contrôle tumoral et de toxicité, dans le but d'identifier des facteurs prédictifs pertinents pour affiner la sélection des patients. Elle a également pour objectif la construction d'un score pronostique basé sur les variables significativement associées aux issues cliniques, afin d'améliorer la stratification des patients et d'orienter la décision thérapeutique.

II. Matériel et méthode

II.1 Critères de sélection

Nous avons rétrospectivement inclus l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une réirradiation en condition stéréotaxique pour une récurrence intraprostatique isolée entre février 2013 et février 2023 au sein du CHU de Tours. Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, présenter une récurrence biochimique avérée selon les critères de Phoenix⁴, et avoir bénéficié d'une imagerie de confirmation de la récurrence intraprostatique isolée par tomographie par émission de positons (TEP) à la fluorocholine ou par résonance magnétique (IRM). La confirmation histologique par biopsie prostatique n'était pas systématiquement réalisée.

Un processus de sélection secondaire a permis d'exclure les patients selon les critères suivants : réirradiation réalisée dans le cadre d'une récurrence ganglionnaire ou métastatique à distance, réirradiation après prostatectomie, réirradiation ciblant exclusivement les vésicules séminales, ou réirradiation dans un contexte de traitement de rattrapage post-HIFU.

II.2 Modalités de radiothérapie

Les traitements ont été réalisés en condition stéréotaxique à l'aide d'un accélérateur CyberKnife®, selon une modalité de tracking sur fiduciaire. À cette fin, une implantation de grains d'or intraprostatiques était effectuée en phase pré-thérapeutique. Un scanner de dosimétrie était ensuite acquis avec des coupes millimétriques selon une préparation stricte avec réplétion vésicale et un rectum vide. Une fusion des acquisitions TEP-TDM et/ou IRM avec le scanner dosimétrique était systématiquement effectuée. Les données issues de ces examens étaient utilisées pour la délinéation du GTV (gross tumor volume). Un CTV (clinical target volume) pouvait être délinéé à la discrétion du radiothérapeute référent. Le PTV (planned target volume) était obtenu par une expansion géométrique de 5 mm dans tous les plans, à l'exception du plan postérieur où l'expansion était limitée à 3 mm au GTV ou, le cas échéant, au CTV. La prescription du traitement était réalisée sur l'isodose de référence choisie de façon à permettre une couverture d'au moins 95 % du PTV par 100 % de la dose prescrite.

Les contraintes dosimétriques appliquées aux organes à risque sont présentées dans le **Tableau 1** et ont été rapportées dans un précédent travail au CHU de Tours par Janoray et al¹³.

Tableau 1 : Contraintes dosimétriques

Organe	Contraintes dosimétriques
Rectum	V18.1Gy ¹ < 50% V29Gy ² < 20% V36Gy ³ < 1 cm ³
Vessie	V18.1Gy ⁴ < 40% V37Gy ⁵ < 10 cm ³
Têtes fémorales	V14.5Gy ⁶ < 5%

1 : Volume irradié rectal à 18,1 Gy ne devant pas excéder 50 % du volume de l'organe ; 2 : Volume irradié rectal à 29 Gy ne devant pas excéder 20 % du volume de l'organe ; 3 : Volume irradié rectal à 36 Gy ne devant pas excéder 1 cm³ ; 4 : Volume irradié vésical à 18,1 Gy ne devant pas excéder 40 % du volume de l'organe ; 5 : Volume irradié vésical à 37 Gy ne devant pas excéder 10 cm³ ; 6 : Volume irradié des têtes fémorales à 14,5 Gy ne devant pas excéder 5 % du volume de l'organe

L'éventuel recours à une hormonothérapie néoadjuvante, concomitante ou adjuvante, était laissé à la discrétion du médecin référent.

L'étalement du traitement se faisait sur 1 ou 2 semaines (traitement quotidien sans interruption, ou traitement 3 fois par semaine 1 jour sur 2). Les patients bénéficiaient d'une consultation médicale hebdomadaire pendant la durée du traitement, ainsi qu'à la fin du traitement, lors de la dernière fraction.

II.3 Suivi

La première évaluation post-thérapeutique était effectuée à 3 mois de la fin de l'irradiation, avec un premier dosage du PSA (prostate specific antigen). Le suivi clinico-biologique était ensuite assuré tous les 3 mois pendant la première année, puis tous les 6 mois à partir de la deuxième année. Les patients ne bénéficiaient pas d'examen d'imagerie de façon systématique au décours du suivi.

La rechute biochimique après réirradiation était définie selon les critères de Phoenix⁴, soit une ré-ascension du PSA à un taux correspondant au nadir + 2 ng/ml.

Après la réirradiation, une réponse biochimique était définie par une diminution du taux de PSA supérieure à 10 %, tandis qu'une stabilité biochimique correspondait à une variation inférieure à 10 %. Au-delà de 10%, cette variation était considérée comme une progression.

Les toxicités étaient gradées selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 5.0¹⁴. Les toxicités survenues dans les 3 mois suivant l'irradiation étaient considérées comme aiguës, et celles survenant plus de 3 mois après l'irradiation comme tardives. Pour chaque patient, seule la toxicité maximale observée au cours du suivi a été prise en compte, indépendamment de son évolution ultérieure.

II.4 Recueil des données

Les données cliniques ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux informatisés via le logiciel DPP (CERNER MILLENIUM®). Les paramètres dosimétriques ainsi que les données concernant le traitement de radiothérapie ont été obtenues après désarchivage des plans de traitement dans le logiciel ACURAY PRECISION®.

Les plans de traitement de l'ensemble des patients ont pu être désarchivés, avec des données dosimétriques disponibles et exploitables.

II.5 Analyse statistique

Une analyse descriptive des caractéristiques de la population a été réalisée. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de fréquences et de pourcentages, tandis que les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane, ainsi que par leurs étendues.

Concernant les données d'efficacité, des courbes de survie ont été créées selon la méthode de Kaplan-Meier afin d'analyser la SSRB et la survie sans hormonothérapie. La comparaison des courbes de survie entre les groupes a été réalisée à l'aide du test du log-rank.

L'étude des facteurs associés à ces événements a reposé sur l'utilisation de modèles de régression de Cox. L'hypothèse de linéarité des covariables continues a été vérifiée par l'analyse des résidus martingales. En cas de non-linéarité ou de distribution asymétrique, une transformation logarithmique ou une catégorisation a été appliquée. L'hypothèse des risques proportionnels a été testée au moyen du test de Schoenfeld et de l'analyse graphique des résidus de Schoenfeld.

Une analyse univariée selon un modèle de Cox a été réalisée pour l'ensemble des variables explicatives cliniques et dosimétriques. Pour les variables catégorielles, des transformations ont été réalisées afin de permettre leur intégration dans les modèles, sous forme de binarisation, de transformation logarithmique, ou de conversion en variable ordinale continue.

Les variables associées à une p-value inférieure à 0,10 en analyse univariée et/ou jugées cliniquement pertinentes ont été incluses dans l'analyse multivariée. Après intégration de ces données au modèle multivarié, la colinéarité entre les variables a été évaluée à l'aide du Variance Inflation Factor (VIF). Les variables présentant un VIF supérieur à 10 ont été exclues, et le modèle final a été considéré comme acceptable lorsque toutes les covariables retenues présentaient un VIF inférieur à 10.

L'analyse des données de toxicité a été réalisée après binarisation des événements urinaires et digestifs selon la survenue d'une toxicité de grade ≥ 2 , en phases aiguë et tardive. Une régression logistique univariée a été menée pour chaque variable clinique et dosimétrique afin d'identifier les facteurs associés à la survenue de ces toxicités. En raison du faible nombre d'événements, aucune analyse multivariée n'a été réalisée pour la toxicité.

L'identification de seuils prédictifs, tant pour l'efficacité du traitement que pour la toxicité, a été conduite à l'aide des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic), avec calcul de l'index de Youden. Les seuils ainsi déterminés ont été intégrés dans les analyses de survie ou de toxicité. Leur performance prédictive a été évaluée par l'aire sous la courbe (AUC), ainsi que par les indices de sensibilité et de spécificité.

L'élaboration du score pronostique se basait sur les coefficients issus des hazard ratios obtenus en analyse univariée. Les variables présentant une association statistiquement significative avec la survie étaient retenues, puis pondérées proportionnellement à l'ampleur de leur effet estimé (valeur du coefficient). La somme de ces pondérations constituait le score final.

Toutes les analyses ont été réalisées après exclusion des données manquantes, sans imputation.

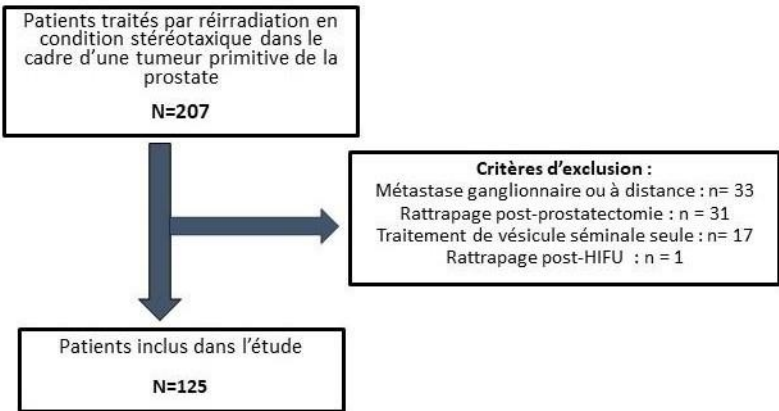
Pour l'ensemble des analyses, le seuil de significativité statistique (risque alpha) a été fixé à 5 %. Les intervalles de confiance des Hazard Ratios (HR) et des Odds Ratios (OR) ont été calculés à 95 %.

Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel Microsoft Excel Professionnel Plus (version 2019). Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des langages Python (version 3.13.3) et R (version 4.4.3). En Python, les bibliothèques openpyxl, matplotlib, pandas, lifelines, numpy, seaborn, statsmodels et scikit-learn ont été utilisées pour la gestion des données, la description statistique, la visualisation graphique (courbes de Kaplan-Meier, courbes ROC) et certaines modélisations. En R, les packages survival, survminer, ggplot2, glmnet et car ont été employés pour les analyses de survie, les tests de Schoenfeld, l'analyse des résidus martingales, les régressions logistiques et les modèles de Cox.

Cette étude a été validée par le comité d'éthique de l'établissement.

III. Résultats

III.1 Population



Un total de 125 patients a été inclus dans l'étude (Figure 1).

Les principales caractéristiques de la population sont présentées dans le **Tableau 2**. L'âge médian au moment du diagnostic initial était de 76 ans.

9,2% des patients présentaient un cancer de prostate de faible risque au premier diagnostic selon la classification de d'Amico¹⁵, 25,7% de risque intermédiaire, et 65,1% de risque élevé.

89,6 % des patients avaient bénéficié d'un premier traitement par radiothérapie externe, 8 % d'une curiethérapie, et environ 2 % d'une radiothérapie en condition stéréotaxique au CyberKnife®. Une hormonothérapie avait été utilisée au diagnostic de la première néoplasie chez 48 % des patients. Aucun patient ne présentait de toxicité séquellaire de la première irradiation de grade >I.

Le délai médian entre ce premier traitement et la réirradiation en condition stéréotaxique était de 101,2 mois (17.6-287.3). Le taux médian de PSA à la rechute était de 4,7 ng/ml (0.92-29) avec un temps de doublement du PSA médian de 11,1 mois (2.76-71.39). Une imagerie par TEP-TDM à la fluorocholine avait été réalisée chez la quasi-totalité des patients au moment de la rechute biochimique. Une IRM multiparamétrique avait également été effectuée dans 47,2 % des cas au moment du diagnostic de la rechute. Une biopsie de confirmation avait été réalisée dans 48 % des cas.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population

Caractéristique	Effectif
Âge médiane (années)	76 (50-89)
TNM au diagnostic initial	N (%)
T1	36 (34)
T1b	6 (5.7)

T1c	30 (28.3)
T2	38 (35.8)
T2a	7 (6.6)
T2b	7 (6.6)
T2c	18 (17)
Sans précision	6 (5.7)
T3	32 (30.2)
T3a	12 (11.3)
T3b	4 (3.8)
Sans précision	16 (15.1)
Manquant	19
Groupe ISUP au diagnostic initial	N (%)
ISUP 1	38 (32.8)
ISUP 2	49 (42.2)
ISUP 3	21 (18.1)
ISUP 4	5 (4.3)
ISUP 5	3 (2.6)
Manquant	9
PSA au diagnostic initial médiane (ng/ml)	10 (3-95)
Manquant	12
PSA à la rechute médiane (ng/ml)	4.7 (0.92-29)
Temps de doublement du PSA médiane (mois)	11.1 (2.76-71.39)
Manquant	39
Groupe pronostic d'Amico initial	N (%)
Risque faible	10 (9.2)
Risque intermédiaire	28 (25.7)
Risque élevé	71 (65.1)
Manquant	16
Radiothérapie initiale : Modalité	N (%)
Externe	112 (89.6)
Curiethérapie	10 (8)
CyberKnife	3 (2.4)
Dose initiale de radiothérapie	
Radiothérapie normofractionnée : médiane (Gy)	74 (70-80) (n=82)
Curiethérapie (Gy)	144 (n=2)
CyberKnife (Gy)	36.25 (n=2)
Manquant	39
Hormonothérapie au diagnostic initial	N (%)
Oui	60 (48)
Non	65 (52)
Délai entre les 2 irradiations médiane (mois)	101.2 (17.6-287.3)
Nadir du PSA après 1^{er} traitement médiane (ng/ml)	0.57 (0-5.9)
Manquant	16
Imagerie réalisée à la rechute	N (%)
IRM + TEP	59 (47.2)
TEP	65 (52)
IRM	1 (0.8)
Biopsie réalisée à la rechute	N (%)
Oui	60 (48)
Non	65 (52)
Groupe ISUP à la rechute	N (%)
ISUP 1	10 (16,7)

ISUP 2	17 (28,3)
ISUP 3	13 (21,7)
ISUP 4	15 (25)
ISUP 5	5 (8,3)
Pas de biopsie réalisée	65

III.2 Paramètres de la réirradiation

Les paramètres dosimétriques liés à la réirradiation sont présentés dans le **Tableau 3**. La dose médiane administrée dans notre cohorte était de 35 Gy (30-36,25), avec un volume médian du PTV de 18,5 cm³ (1,7-85,7). 52,8% des patients ont reçu une dose de 35 Gy en 5 fractions, correspondant au schéma de traitement privilégié dans notre centre. 10,4% des patients ont bénéficié d'un protocole de réirradiation à 36,25 Gy en 5 fractions, utilisé antérieurement avant 2015. 6,4% des patients ont été traités selon un fractionnement de 36 Gy en 6 fractions. Enfin, 24% des patients ont reçu une dose totale de 30 Gy en 6 fractions, et 6,4% des patients une dose de 30 Gy en 5 fractions.

Tableau 3 : Paramètres dosimétriques de la réirradiation

Paramètre	Médiane
Dose totale (Gy)	35 (30-36.25)
Nombre de fractions	5 (5-6)
BED ($\alpha/\beta=1,5$) (Gy)	198 (130-211)
EQD2 ($\alpha/\beta=1,5$) (Gy)	85 (56-91)
Isodose de prescription (%)	87 (80-93)
Volume du PTV (cc)	18.5 (1.7-85.7)
D98% PTV (Gy)	34.4 (28.8-36.5)
D95% PTV (Gy)	35.1 (30-36.6)
D50% PTV (Gy)	37.2 (31.7-41.5)
D0.035cc PTV (Gy)	39.1 (32.9-44.6)
D98% GTV ¹ (Gy)	35.4 (29.6-39.6)
D0.035cc Vessie (Gy)	30 (1-39.8)
D2% Vessie (Gy)	17.4 (0.7-34.1)
V37Gy Vessie (cc)	0 (0-0.5)
V27Gy Vessie (cc)	0.2 (0-7.6)
V25Gy Vessie (cc)	0.7 (0-9.5)
V18.1Gy Vessie (%)	1.8 (0-33.5)
V12Gy Vessie (%)	5.9 (0-47.1)
V11.3Gy Vessie (%)	6.9 (0-51.7)
D0.035cc Rectum ¹ (Gy)	32.7 (0.1-39.4)
D2% Rectum ¹ (Gy)	26.85 (0.1-34.6)
V36Gy Rectum ¹ (cc)	0 (0-0.9)
V29Gy Rectum ¹ (%)	1.3 (0-12.4)
V27Gy Rectum ¹ (cc)	1.3 (0-7.9)
V25Gy Rectum ¹ (cc)	1.95 (0-9.8)
V18.1Gy Rectum ¹ (%)	8.7 (0-51.9)
V12Gy Rectum ¹ (%)	17.85 (0-77.8)
V11.3Gy Rectum ¹ (%)	19.7 (0-79.9)

1 = Données manquantes pour 1 patient

III.3 Données d'efficacité

III.3.1 Survie sans récurrence biochimique

À la date des dernières nouvelles, une rechute biochimique était survenue chez 61 % des patients. La courbe estimant la SSRB selon une méthode de Kaplan-Meier est présentée dans la **Figure 2**. Après un suivi médian de 46,2 mois, les taux de SSRB à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 87,5 % (IC95 = [80–92]), 67,3 % (IC95 = [58–75]) et 46,5 % (IC95 = [37–56]). La médiane de survie était de 33,51 mois.

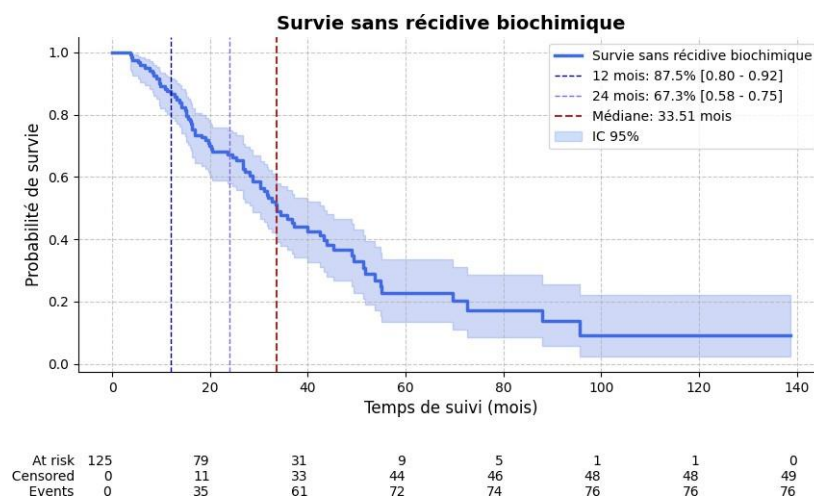


Figure 2 : Survie sans récurrence biochimique

III.3.2 Survie sans hormonothérapie

10,4% des patients (n=13) ont reçu une hormonothérapie concomitante ou adjuvante au moment de la réirradiation. Ils n'ont donc pas été inclus dans l'analyse de la survie sans recours à l'hormonothérapie.

La courbe estimant cette survie est présentée dans la **Figure 3**. Après un suivi médian de 46 mois, les taux de survie sans recours à l'hormonothérapie à 1, 2 et 3 étaient respectivement de 91,4 % (IC95 = [84–95]), 73,0 % (IC95 = [63–81]), et 53,8 % (IC95 = [43–64]). La médiane de survie sans hormonothérapie était de 37,6 mois.

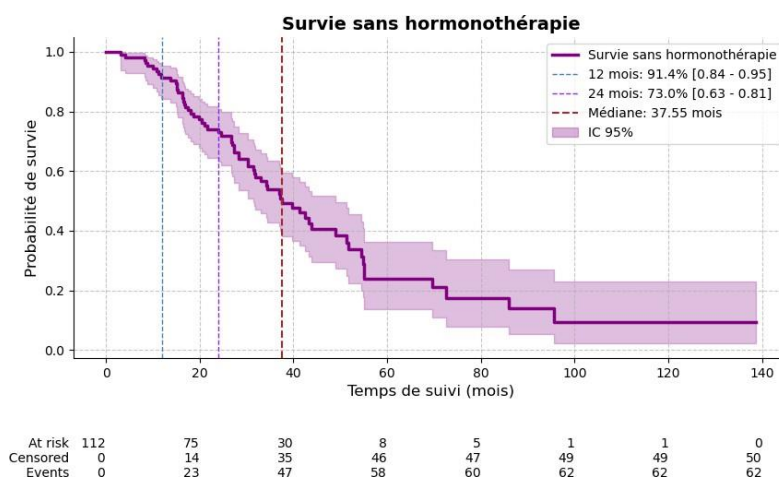


Figure 3 : Survie sans hormonothérapie

III.3.3 Évolution après réirradiation

Le **Tableau 4** présente les principaux résultats observés après la réirradiation en condition stéréotaxique.

Les données concernant l'évolution du PSA étaient disponibles pour 121 patients. Une réponse biochimique a été observée chez 93,4 % des patients, tandis que 3 (2,4%) patients présentaient au moins une stabilisation. 5 patients (4%) n'ont présenté aucune réponse biochimique après la réirradiation. Parmi eux, un a développé une rechute osseuse précoce, un autre une rechute métastatique péritonéale, et les trois restants une rechute ganglionnaire précoce.

Tableau 4 : Évolution après réirradiation

Caractéristique	Effectif
Nadir du PSA après réirradiation médiane (ng/ml)	0.72 (0.03-39.01)
Manquant	4
Délai d'obtention du Nadir du PSA médiane (mois)	9,2 (2.76-44.8)
Manquant	42
Réponse biochimique après réirradiation	N (%)
Baisse du PSA	113 (93.4)
Stabilisation du PSA	3 (2.5)
Augmentation du PSA	5 (4.1)
Manquant	4
Rechute biochimique après traitement	N (%)
Oui	76 (61)
Non	49 (39)
Rechute métastatique après traitement	N (%)
Oui	16 (13)
Non	109 (87)
Rechute osseuse après traitement	N (%)
Oui	13 (10)
Non	112 (90)
Rechute intraprostatique	N (%)
Oui	42 (34)
Non	83 (66)
Rechute ganglionnaire pelvienne	N (%)
Oui	11 (8.9)
Non	114 (91.1)
Rechute ganglionnaire lombo-aortique	N (%)
Oui	4 (3.2)
Non	121 (96.8)
Autres topographies de rechute	N (%)
Vésicules séminales	11 (8.9)
Adénopathies médiastinales	2 (1.6)
Adénopathies pré-sacrées	1 (0.8)
Adénopathies sus et sous diaphragmatiques	1 (0.8)
Paroi antérieure du rectum	1 (0.8)
Péritoine	1 (0.8)

La **Figure 4** illustre l'évolution du taux de PSA après réirradiation. Le nadir médian du PSA après réirradiation était de 0,72 ng/ml (0,03-39,01), atteint après un délai médian de 9,2 mois (2,76-44,8).

La majorité des patients ont bénéficié de la réalisation d'un TEP à la fluorocholine au moment de la rechute biochimique. Une rechute intraprostatique a été observée chez 42 patients (34%). Une rechute au niveau des vésicules séminales a été rapportée chez 11 patients (8,9 %), et une rechute ganglionnaire pelvienne chez 11 patients (8,9 %) également.

Une rechute métastatique a été observée chez 16 patients (13%), dont 10 % avec des métastases osseuses. Une rechute biochimique isolée, sans rechute clinique détectable à l'imagerie par TEP à la fluorocholine et IRM, a été rapportée chez 12 patients (9,6%).

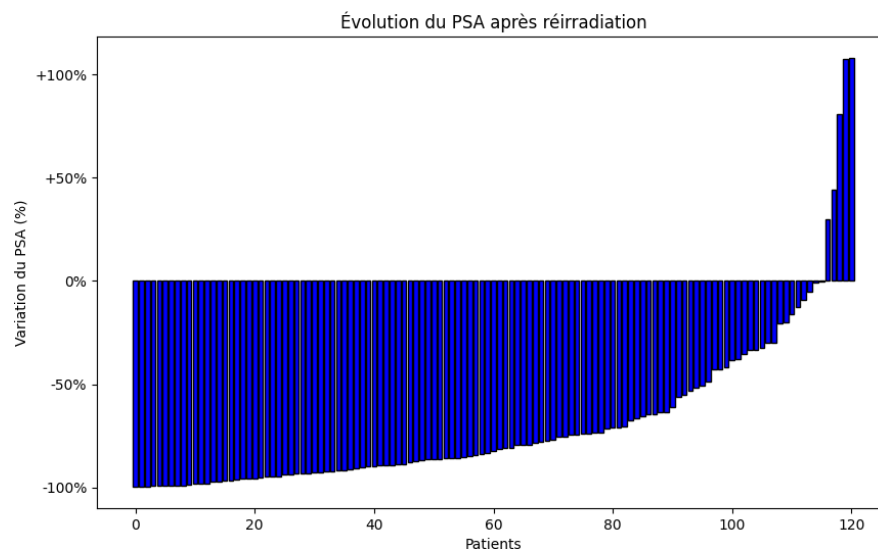


Figure 4 : Evolution du PSA après réirradiation

III.4 Données de toxicité

III.4.1 Toxicité aiguë

La toxicité urinaire aiguë est présentée dans le **Tableau 5**, et la toxicité digestive aiguë dans le **Tableau 6**.

Concernant la toxicité urinaire aiguë, 63,2 % des patients n'ont présenté aucun symptôme. Une toxicité de grade I a été observée chez 28 % des patients, et une toxicité de grade II chez 8 % des patients. Un seul patient a présenté une toxicité de grade III, sous forme d'une dysurie ayant nécessité la mise en place d'une sonde vésicale. Le taux global de toxicité urinaire aiguë de grade $\geq$ II était de 8,8 %. Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient la nycturie (16 %), la pollakiurie (12 %) et la dysurie (9,6 %).

Tableau 5 : Toxicité urinaire aiguë

Toxicité urinaire aiguë	N (%)
Toxicité urinaire aiguë (CTCAE)	
Absence	79 (63.2)
Grade I	35 (28)
Grade II	10 (8)
Grade III	1 (0.8)
Grade IV	0
Toxicité urinaire aiguë (symptômes)	
Nycturie	20 (16)
Urgenturie	4 (3.2)
Pollakiurie	15 (12)
Dysurie	12 (9.6)
Brûlures mictionnelles	8 (6.4)
Hématurie	6 (4.8)

Concernant la toxicité digestive aiguë, peu d'événements ont été rapportés. Aucun symptôme n'a été observé chez 95,2 % des patients. Une toxicité digestive aiguë a été rapportée chez 6 patients, dont une seule de grade II. Le taux global de toxicité digestive aiguë de grade $\geq$ II était de 0,8 %. Les symptômes observés comprenaient des diarrhées chez 4 patients et des rectorragies chez 2 patients.

Tableau 6 : Toxicité digestive aiguë

Toxicité digestive aiguë	N (%)
Toxicité digestive aiguë (CTCAE)	
Absence	119 (95,2)
Grade I	5 (4)

Grade II	1 (0.8)
Grade III	0
Grade IV	0
Toxicité digestive aiguë (symptômes)	
Diarrhées	4 (3.2)
Rectorragies	2 (1.6)

III.4.2 Toxicité tardive

Les données de toxicité tardive étaient donc disponibles pour 122 patients. La toxicité urinaire tardive est présentée dans le **Tableau 7**, et la toxicité digestive tardive dans le **Tableau 8**.

Concernant la toxicité urinaire tardive, 59,9 % des patients ne présentaient aucun symptôme. Une toxicité de grade I a été observée chez 13,9 % des patients, une toxicité de grade II chez 21,3 %, et une toxicité de grade III chez 4,9 %. Aucune toxicité de grade IV n'a été rapportée. Le taux global de toxicité urinaire tardive de grade $\geq$ II était de 26,2 %.

Les symptômes les plus fréquemment observés étaient la nycturie (16,4 %), la pollakiurie (16,4 %) et la dysurie (12,3 %). Une hématurie a été rapportée chez 7 patients (5,6%), dont 4 cas de grade III (3,2%) et 3 de grade II (2,4%). Une sténose urétrale a été observée chez 2 patients (1,6 %) et une incontinence urinaire chez 6 patients (4,9 %). Parmi les 6 patients ayant présenté une toxicité tardive de grade III, 3 avaient une toxicité aiguë préexistante ayant évolué, tandis que les 3 autres ne présentaient pas de toxicité aiguë initiale au niveau urinaire.

Tableau 7 : Toxicité urinaire tardive

Toxicité urinaire tardive	N (%)
Toxicité urinaire tardive (CTCAE)	
Absence	73 (59.9)
Grade I	17 (13.9)
Grade II	26 (21.3)
Grade III	6 (4.9)
Grade IV	0
Toxicité urinaire tardive (symptômes)	
Nycturie	20 (16.4)
Urgenturie	7 (5.7)
Pollakiurie	20 (16.4)
Dysurie	15 (12.3)
Hématurie	7 (5.7)
Incontinence urinaire	6 (4.9)
Sténose urétrale	2 (1.6)

Concernant la toxicité digestive tardive, 84,4 % des patients ne présentaient aucun symptôme. Une toxicité de grade I a été observée chez 6,6 % des patients, une toxicité de grade II chez 6,6 % des patients, et une toxicité de grade III chez 2,4 % des patients. Aucune toxicité de grade IV n'a été rapportée. Le taux global de toxicité digestive tardive de grade $\geq$ II était de 9 %.

Les symptômes les plus fréquemment observés étaient les diarrhées (8,2 %) et les rectorragies (7,4 %). Une incontinence de grade II a été rapportée chez un patient (0,8%). Parmi les 3 patients présentant une toxicité digestive tardive de grade III, 2 présentaient des rectorragies, et un patient a développé une fistule uréthro-prostato-rectale invalidante, ayant nécessité une intervention chirurgicale par cystoprostectomie avec dérivation urinaire externe de type Bricker.

Tableau 8 : Toxicité digestive tardive

Toxicité digestive tardive	N (%)
Toxicité digestive tardive (CTCAE)	
Absence	103 (84.4)
Grade I	8 (6.6)

Grade II	8 (6.6)
Grade III	3 (2.4)
Grade IV	0
Toxicité digestive tardive (symptômes)	
Diarrhées	10 (8.2)
Rectorragies	9 (7.4)
Incontinence anale	1 (0.8)
Fistule uréthro-prostato-rectale	1 (0.8)

III.5 Analyse statistique

III.5.1 Survie sans récurrence biochimique et paramètres cliniques

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le **Tableau 9**. La variable la plus significativement associée à la SSRB était le nadir du PSA après réirradiation, dont l'élévation était fortement corrélée à un risque accru de récurrence (HR = 2,09 ; IC95 [1,71–2.57] ; $p < 0,001$). Le temps de doublement du PSA au moment de la rechute était également associé à la SSRB (HR = 0,90 ; IC95 [0,86–0,94] ; $p < 0,001$) ; un temps de doublement plus long étant corrélé à une diminution du risque de récurrence. Le PSA à la rechute était lui aussi associé à un pronostic défavorable (HR = 1,56 ; IC95 [1,07–2,26] ; $p = 0,02$), tout comme un groupe ISUP initial plus élevé (HR = 1,30 ; IC95 [1,02–1,66] ; $p = 0,03$), un stade TNM initial plus élevé (HR=1,11 ; IC95 [1,01-1,22] ; $p=0,037$), l'administration d'une hormonothérapie lors du traitement initial (HR = 1,89 ; IC95 [1,19–3,00] ; $p = 0,007$), ou un délai prolongé d'obtention du nadir du PSA post-réirradiation (HR = 0,95 ; IC95 [0,91-0,98] ; $p=0,001$). Un délai plus long entre les deux irradiations semblait associé à un effet protecteur vis-à-vis du risque de récurrence (HR = 0,99 ; IC95 [0,99–1,00] ; $p = 0,05$), avec une association à la limite de la significativité.

En revanche, l'âge, le PSA initial, le nadir du PSA après le premier traitement, le score de D'Amico initial, le groupe ISUP à la rechute, ainsi que les autres variables analysées, ne présentaient pas d'association statistiquement significative avec la SSRB dans ce modèle univarié.

Tableau 9 : Analyse univariée selon un modèle de Cox : facteurs cliniques associés à la SSRB

Variable	Hazard Ratio [IC95]	p value
Délai entre les 2 irradiations	0.99 [0.99-1.00]	0.05
Âge (années)	0.99 [0.96-1.01]	0.33
PSA Initial ¹	1.04 [0.76-1.43]	0.78
Délai d'obtention du nadir (mois)	0.95 [0.91-0.98]	0.001
PSA à la rechute¹	1.56 [1.07-2.26]	0.02
Nadir du PSA après 1 ^{er} traitement ¹	0.92 [0.78-1.09]	0.316
Nadir du PSA après réirradiation¹	2.09 [1.71-2.57]	<0.001
TNM Initial	1.11 [1.01-1.22]	0.037
Score de d'Amico initial	1.33 [0.92-1.93]	0.13
Groupe ISUP initial	1.30 [1.02-1.66]	0.03
Groupe ISUP à la rechute	1.14 [0.85-1.53]	0.38 ²
Hormonothérapie initiale	1.89 [1.19-3.00]	0.007
Temps de doublement du PSA	0.90 [0.86-0.94]	<0.001

1 : Transformation logarithmique pour les besoins de l'analyse statistique

2 : Puissance statistique limitée en raison du nombre de biopsies réalisées (n=60)

Le **Tableau 10** présente les résultats de l'analyse multivariée. Les variables retenues dans le modèle final étaient donc : le délai entre les deux irradiations, le PSA à la rechute, le nadir du PSA après réirradiation, le stade TNM initial, le groupe ISUP initial, l'utilisation d'une hormonothérapie initiale, l'âge, ainsi que le temps de doublement du PSA. Le délai d'obtention du nadir du PSA n'a pas pu être intégré à cette analyse multivariée en raison d'un trop grand nombre de données manquantes.

Dans ce modèle, le nadir du PSA après réirradiation demeurait très significativement associé à un risque accru de récurrence biochimique (HR = 2,45 ; IC95 [1,65–3,63] ; $p < 0,00001$), confirmant son rôle de facteur pronostique indépendant. Le temps de doublement du PSA apparaissait également comme un facteur protecteur indépendant, avec une diminution significative du risque de récurrence pour des temps de doublement plus longs (HR = 0,90 ; IC95 [0,86–0,95] ; $p = 0,0002$).

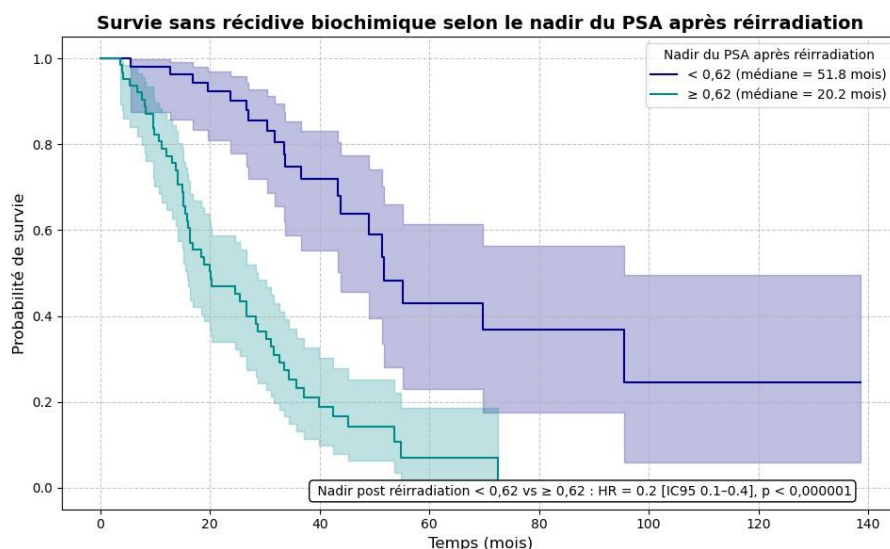
Tableau 10 : Analyse multivariée selon un modèle de Cox : facteurs cliniques associés à la SSRB

Variable	Hazard Ratio [IC95]	p value
Délai entre les 2 irradiations	1.00 [0.99-1.01]	0.908
Âge (années)	1.02 [0.97-1.07]	0.429
PSA à la rechute ¹	0.97 [0.42-2.23]	0.944
Nadir du PSA après réirradiation¹	2.45 [1.65-3.63]	<0.00001
TNM initial	1.05 [0.89-1.24]	0.556
Groupe ISUP initial	1.33 [0.87-2.02]	0.184
Hormonothérapie initiale	1.56 [0.76-3.28]	0.217
Temps de doublement du PSA	0.90 [0.86-0.95]	0.0002

1 : Transformation logarithmique pour les besoins de l'analyse statistique

Nous avons cherché à explorer de façon plus approfondie le lien entre la SSRB et les deux variables semblant indépendamment liées à celle-ci en analyse multivariée.

Concernant le nadir du PSA après réirradiation, le seuil optimal pour prédire la survenue d'une récurrence biochimique a été déterminé à 0,62 ng/ml. La courbe de SSRB en fonction de ce seuil est présentée dans la **Figure 5**. La médiane de SSRB chez les patients atteignant un nadir du PSA post-réirradiation $\geq 0,62$ ng/ml était de 20,2 mois, contre 51,8 mois chez ceux dont le nadir était inférieur à ce seuil. Cette association apparaissait significative en analyse de Cox univariée (HR = 0,2 ; IC95 [0,1–0,4] ; $p < 0,000001$).

**Figure 5** : SSRB selon le nadir du PSA post-réirradiation

Pour le temps de doublement du PSA, nous avons exploré la SSRB en fonction de trois sous-groupes : temps de doublement < 6 mois, entre 6 et 12 mois, et > 12 mois. La **Figure 6** présente les courbes de survie correspondantes. La médiane de SSRB était de 16,3 mois pour les patients ayant un temps de doublement < 6 mois, de 28,7 mois pour ceux dont le temps de doublement était compris entre 6 et 12 mois, et de 54,9 mois pour ceux présentant un temps de doublement > 12 mois.

En analyse de Cox, les patients ayant un temps de doublement < 6 mois présentaient une survie significativement plus courte que ceux ayant un temps de doublement compris entre 6 et 12 mois (HR = 2,4 ; IC95 [1,2–5,0] ; $p = 0,0186$), ainsi que ceux ayant un temps de doublement > 12 mois (HR = 11,2 ; IC95 [4,6–27,5] ; $p < 0,000001$). Par ailleurs, les patients ayant un temps de doublement compris entre 6 et 12 mois avaient également une survie significativement plus courte que ceux dont le temps de doublement était > 12 mois (HR = 4,2 ; IC95 [2,1–8,7] ; $p < 0,0001$).

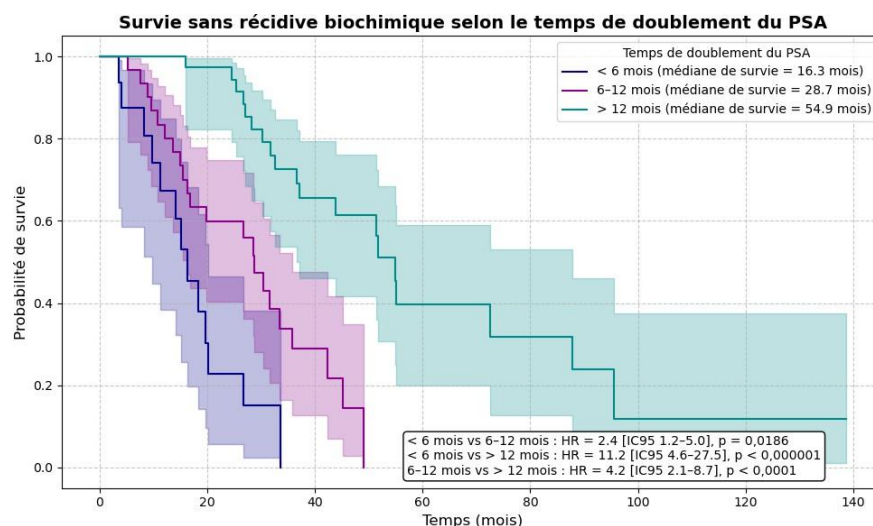


Figure 6 : SSRB selon le temps de doublement du PSA (<6, 6 à 12 et >12 mois)

III.5.2 Survie sans récurrence biochimique et paramètres dosimétriques

L'analyse présentée dans le **Tableau 11** visait à explorer l'association entre les paramètres dosimétriques et l'efficacité du traitement. Aucun des indicateurs de couverture du PTV ou du GTV n'a montré d'association statistiquement significative avec la SSRB. De même, la dose totale, exprimée en BED, n'était pas significativement corrélée à cette variable de jugement.

Tableau 11 : Analyse univariée selon un modèle de Cox : facteurs dosimétriques associés à la SSRB

Variable	Catégorisation	Hazard-Ratio [IC95]	p value
Nombre de fractions	5f ; 6f	1.13 [0.68-1.89]	0.63
BED ($\alpha/\beta=1,5$ Gy)	<180Gy ; ≥ 180 Gy	1.37 [0.78-2.38]	0.27
Volume du PTV (cc) ¹	NA	0.95 [0.71-1.27]	0.74
D98% PTV (Gy) ¹	NA	1.70 [0.09-31.79]	0.72
D95% PTV (Gy) ¹	NA	1.52 [0.07-31.16]	0.78
D50% PTV (Gy) ¹	NA	0.77 [0.04-13.05]	0.85
D0.035cc PTV (Gy) ¹	NA	0.90 [0.05-15.60]	0.94
D98% GTV (Gy) ¹	NA	3.31 [0.18-61.79]	0.42

1 : Transformation logarithmique pour les besoins de l'analyse statistique

III.5.3 Score pronostique

Nous avons élaboré un score pronostique à partir des différents facteurs identifiés comme significativement associés à la survie. Deux versions distinctes ont été développées : un score pré-thérapeutique, établi à partir des données cliniques et biologiques disponibles avant la réirradiation, et un score post-thérapeutique, intégrant également les paramètres liés au traitement de rattrapage.

III.5.3.1 Score pré-thérapeutique

Le score pré-thérapeutique, présenté dans le **Tableau 12**, repose sur 5 variables : le groupe ISUP initial, le stade TNM initial, le délai entre les deux irradiations, le taux de PSA à la rechute, et le temps de doublement du PSA.

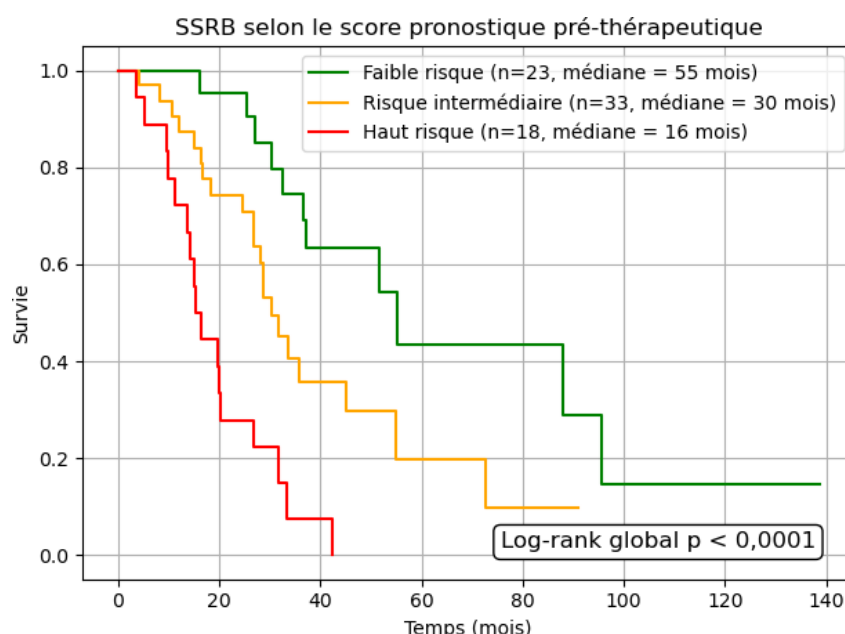
Tableau 12 : Score pronostique pré-thérapeutique

	Critère de positivité	Score
Groupe ISUP initial	ISUP ≥ 3	+1
Score TNM initial	$\geq T2c$	+1
Délai entre les 2 irradiations	< 36 mois	+1
PSA à la rechute	> 6.92 ng/ml	+2
Temps de doublement du PSA	< 12 mois	+3

Tableau 13 : Stratification selon le score pronostique pré-thérapeutique

Classe de risque	Score	Probabilité estimée de SSRB à 24 mois [IC95]
Faible	0-1	87.4% [79.0-96.8]
Intermédiaire	2-4	70.6% [58.4-85.5]
Haut	≥ 5	43.5% [27.6-68.4]

Trois groupes de risque ont pu être identifiés (**Tableau 13**) : risque faible (score 0–1), intermédiaire (score 2–4) et haut (score ≥ 5). 74 patients présentaient des données cliniques complètes permettant une stratification selon le score pronostique. La **figure 7** illustre la SSRB en fonction de ces groupes. Le score permet une distinction significative entre les profils pronostiques, avec une médiane de SSRB de 55 mois dans le groupe faible risque, 30 mois dans le groupe intermédiaire et 16 mois dans le groupe à haut risque. Cette différence de survie entre les groupes est statistiquement significative (log-rank global $p < 0,0001$). La probabilité de SSRB à 24 mois, estimée à partir d'un modèle de régression de Cox basé sur le score de risque, était de 87,4 % (IC95% : 79,0–96,8) dans le groupe faible risque, 70,6 % (IC95% : 58,4–85,5) dans le groupe intermédiaire et 43,5 % (IC95% : 27,6–68,4) dans le groupe à haut risque (**Tableau 13**).

**Figure 7** : SSRB selon le score pronostique pré-thérapeutique

III.5.3.2 Score post-thérapeutique

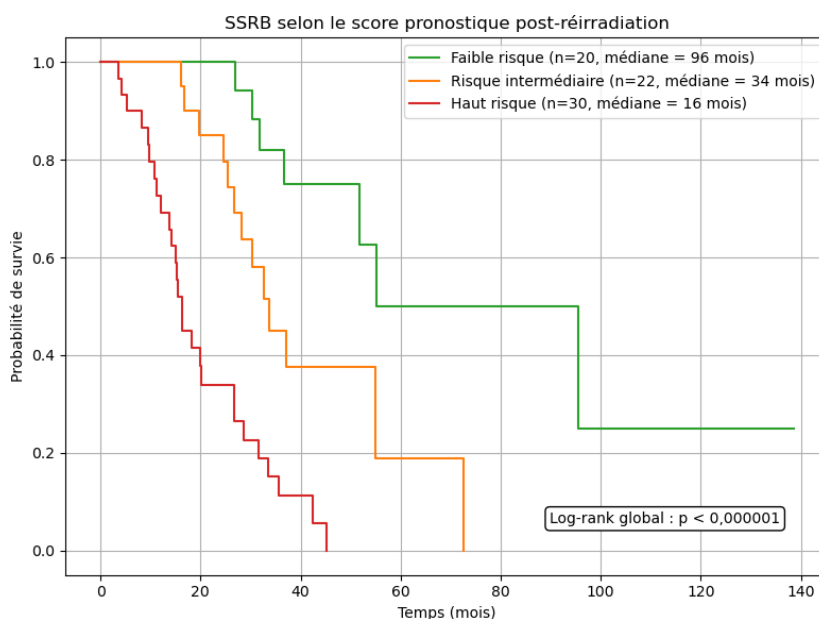
Le score pronostique post-thérapeutique, présenté dans le **Tableau 14**, repose sur 6 variables : le groupe ISUP initial, le stade TNM initial, le délai entre les deux irradiations, le taux de PSA à la rechute, et le temps de doublement du PSA, et le nadir du PSA après réirradiation. Trois groupes de risque ont également été identifiés (**Tableau 15**) : faible (score 0–4), intermédiaire (score 5–8) et haut (score ≥ 9). 72 patients présentaient des données cliniques complètes permettant une stratification selon le score pronostique. La **figure 15** illustre la SSRB en fonction de ces groupes. Le score permet toujours une distinction significative entre les profils pronostiques, avec une médiane de SSRB de 96 mois dans le groupe à faible risque, 34 mois dans le groupe intermédiaire et 16 mois dans le groupe à haut risque. Cette différence de survie entre les groupes est statistiquement significative (log-rank global $p < 0,000001$). La probabilité de SSRB à 24 mois, estimée à partir d'un modèle de régression de Cox basé sur le score de risque, était de 92,9 % (IC95% : 86,5–99,7) dans le groupe bas risque, 78,0 % (IC95% : 66,0–92,2) dans le groupe intermédiaire et 41,3 % (IC95% : 27,2–62,7) dans le groupe à haut risque (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Score pronostique post-thérapeutique

	Critère de positivité	Score
Groupe ISUP initial	ISUP ≥ 3	+1
Score TNM initial	$\geq T2c$	+1
Délai entre les 2 irradiations	< 36 mois	+1
PSA à la rechute	> 6.92 ng/ml	+1
Temps de doublement du PSA	< 12 mois	+4
Nadir du PSA post-réirradiation	>0.62 ng/ml	+6

Tableau 15 : Stratification selon le score pronostique post-thérapeutique

Classe de risque	Score	Probabilité estimée de SSRB à 24 mois [IC95]
Faible	0-4	92.9% [86.5-99.7]
Intermédiaire	5-8	78.0% [66.0-92.2]
Haut	≥ 9	41.3% [27.2-62.7]

**Figure 8 : SSRB selon le score pronostique post-thérapeutique**

III.5.3.2 Ajustement pré et post-thérapeutique

Parmi les 72 patients disposant de données complètes, 28 (38,9 %) ont été reclassés dans un groupe de risque différent après la réirradiation (**Tableau 16**). Aucun patient initialement classé à faible risque n'a été reclassé à haut risque, et aucun patient à haut risque n'a été reclassé à faible risque. Les reclassifications se sont limitées à des transitions entre groupes adjacents. 13 patients (18%) sont passés du groupe intermédiaire au groupe à haut risque, dont 7 ont présenté une récurrence biochimique <24 mois (53,8%). 7 patients (9,8%) initialement à faible risque ont été reclassés à risque intermédiaire, avec 2 récurrences <24 mois (28,6 %). 2 patients (1,6%) classés à haut risque ont été reclassés dans le groupe intermédiaire, dont 1 ayant récidivé avant 24 mois (50,0 %). Enfin, 6 patients ont été reclassés du groupe intermédiaire vers le groupe à faible risque ; aucun d'entre eux n'a présenté de récurrence biochimique à 24 mois.

Une analyse des paramètres dosimétriques, notamment ceux liés à la couverture des volumes cibles et à la dose délivrée, a été réalisée entre les patients reclassés dans un groupe pronostique plus défavorable et les autres, selon un test de Mann-Whitney U. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

Tableau 16 : Reclassification pronostique des patients après réirradiation

Changement de groupe pronostique	Nombre de patients	Récidive biochimique <24 mois N (%)
Risque intermédiaire → Haut risque	13	7 (53.8%)
Faible risque → Risque intermédiaire	7	2 (28.6%)
Risque intermédiaire → Faible risque	6	0 (0%)

Haut risque → Risque intermédiaire	2	1 (50%)
Faible risque → Haut risque	0	0
Haut risque → Faible risque	0	0

III.5.4 Toxicité et paramètres cliniques et dosimétriques

III.5.4.1 Toxicité urinaire

Le **Tableau 17** présente les résultats de l'analyse portant sur la toxicité aiguë. Parmi les variables testées, seul le volume du PTV (en cm³) était significativement associé à la survenue d'une toxicité urinaire aiguë de grade $\geq$ II (OR = 1,03 ; IC95 % [1,01–1,05] ; $p = 0,04$). Aucun autre paramètre n'a montré d'association significative avec cette toxicité.

Tableau 17 : Analyse de la toxicité urinaire aiguë de grade $\geq$ 2 avec un modèle de régression logistique univariée

Variable	Odds-Ratio [IC95]	p value
Âge (années)	1.01 [0.93-1.12]	0.77
Délai entre les 2 irradiations	1.00 [0.99-1.01]	0.88
BED > 180 Gy ($\alpha/\beta=1,5$)	0.45 [0.13-1.57]	0.21
Volume du PTV (cc)	1.03 [1.01-1.05]	0.04
D98% PTV (Gy)	0.88 [0.71-1.10]	0.24
D95% PTV (Gy)	0.90 [0.73-1.14]	0.35
D50% PTV (Gy)	0.94 [0.76-1.17]	0.55
D0.035cc PTV (Gy)	0.95 [0.78-1.18]	0.65
D98% GTV (Gy)	0.97 [0.78-1.23]	0.77
D0.035cc Vessie (Gy)	1.07 [0.99-1.19]	0.12
D2% Vessie (Gy)	1.07 [0.99-1.16]	0.10
V37Gy Vessie (cc)	>100 [0.06->100]	0.14
V27Gy Vessie (cc)	1.12 [0.69-1.61]	0.59
V25Gy Vessie (cc)	1.12 [0.78-1.50]	0.48
V18Gy Vessie (%)	1.03 [0.89-1.14]	0.67
V12Gy Vessie (%)	1.01 [0.95-1.06]	0.58
V11.3Gy Vessie (%)	1.01 [0.93-1.12]	0.77

Afin d'évaluer la performance discriminante du volume du PTV pour prédire cette toxicité, une courbe ROC a été établie. L'aire sous la courbe (AUC) était de 0,69, traduisant une bonne capacité prédictive. Le seuil optimal déterminé était de 27 cm³. À ce seuil, 17,4 % des patients avec un volume du PTV $\geq$ 27 cm³ ont présenté une toxicité urinaire aiguë de grade $\geq$ 2, contre 3,8 % chez ceux ayant un volume inférieur à ce seuil. La sensibilité pour prédire une toxicité aiguë urinaire de grade $\geq$ 2 à ce seuil était de 72,7 % et la spécificité de 66,7 %.

Le **Tableau 18** présente les résultats de l'analyse portant sur la toxicité tardive urinaire. Une BED > 180 Gy ($\alpha/\beta=1,5$) était significativement associée à une majoration de la toxicité urinaire tardive. Concernant la capacité prédictive de la survenue d'une toxicité urinaire tardive de grade II ou plus de cette variable, l'AUC a été calculée à 0,60, traduisant une capacité prédictive moyenne. 31,7% des patients ayant une BED > 180 Gy ont présenté une toxicité tardive de grade $\geq$ 2, contre 15,22% chez ceux ayant une dose délivrée inférieure à ce seuil. La sensibilité de prédiction d'une toxicité urinaire tardive de grade $\geq$ 2 à ce seuil était de 78%, et la spécificité de 42%.

Tableau 18 : Analyse de la toxicité urinaire tardive de grade $\geq$ 2 avec un modèle de régression logistique univariée

Variable	Odds-Ratio [IC95]	p value
Âge (années)	1.00 [0.95-1.06]	0.94
Délai entre les 2 irradiations	1.00 [0.99-1.01]	0.66
BED > 180 Gy ($\alpha/\beta=1,5$)	2.58 [1.01-6.56]	0.046
Volume du PTV (cc)	0.99 [0.97-1.01]	0.32
D98% PTV (Gy)	1.13 [0.97-1.35]	0.14
D95% PTV (Gy)	1.13 [0.97-1.36]	0.15
D50% PTV (Gy)	1.12 [0.97-1.32]	0.15
D0.035cc PTV (Gy)	1.09 [0.95-1.27]	0.21
D98% GTV (Gy)	1.16 [0.99-1.39]	0.08

D0.035cc Vessie (Gy)	0.99 [0.95-1.03]	0.54
D2% Vessie (Gy)	1.00 [0.95-1.05]	0.90
V37Gy Vessie (cc)	3.54 [0.00->100]	0.69
V27Gy Vessie (cc)	0.80 [0.53-1.11]	0.22
V25Gy Vessie (cc)	0.83 [0.61-1.07]	0.19
V18Gy Vessie (%)	0.88 [0.76-1.00]	0.06
V12Gy Vessie (%)	0.95 [0.89-1.00]	0.07
V11.3Gy Vessie (%)	0.96[0.90-1.00]	0.07

III.5.4.2 Toxicité digestive

Un seul patient a présenté une toxicité digestive aiguë de grade ≥ 2 . De ce fait, aucune analyse univariée n'a pu être menée. Le **Tableau 18** présente les résultats de la régression logistique univariée portant sur la toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 . Parmi les variables analysées, la D0.035cc PTV était significativement associée à la survenue de cette toxicité (OR = 1,72 ; IC95 [1,23–2,41] ; $p = 0,002$). La D50% PTV (OR = 1,83 ; IC95 [1,20–2,80] ; $p = 0,01$) ainsi que la D98% GTV (OR = 1,51 ; IC95 [1,04–2,20] ; $p = 0,03$) ont également montré une association significative. La V36Gy rectale était également significativement associée à la toxicité digestive tardive de grade $\geq$ II (OR > 100 ; IC95 [98,9–150] ; $p = 0,004$). Le reste des variables n'ont pas montré d'association statistiquement significative.

Tableau 19 : Analyse de la toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 avec un modèle de régression logistique univariée

Variable	Odds-Ratio [IC95]	p value
Âge (années)	1.09 [0.98-1.21]	0.11
Délai entre les 2 irradiations (mois)	1.01 [1-1.02]	0.06
BED > 180 Gy ($\alpha/\beta=1,5$)	2.83 [0.58-13.70]	0.20
Volume du PTV (cc)	1.01 [0.97-1.04]	0.73
D98% PTV (Gy)	1.19 [0.90-1.57]	0.23
D95% PTV (Gy)	1.38 [0.94-2.01]	0.10
D50% PTV (Gy)	1.83 [1.2-2.80]	0.01
D0.035cc PTV (Gy)	1.72 [1.23-2.41]	0.002
D98% GTV (Gy)	1.51 [1.04-2.20]	0.03
D0.035cc Rectum (Gy)	1.04 [0.93-1.17]	0.43
D2% Rectum (Gy)	1.08 [0.96-1.2]	0.20
V36Gy Rectum (cc)	>100 [98.9-150]	0.004
V29Gy Rectum (%)	1.20 [0.97-1.48]	0.09
V27Gy Rectum (cc)	1.02 [0.91-1.72]	0.18
V25Gy Rectum (cc)	1.15 [0.89-1.48]	0.28
V18Gy Rectum (%)	1.02 [0.96-1.01]	0.49
V12Gy Rectum (%)	1.01 [0.98-1.05]	0.46
V11.3Gy Rectum (%)	1.01 [0.98-1.05]	0.50

En raison d'une colinéarité importante entre la D50% PTV, la D0.035cc PTV et la D98% GTV, seule la D0.035cc PTV a été retenue pour l'analyse, en raison de sa pertinence clinique et du fait qu'il s'agisse de la variable la plus significativement associée à la survenue de l'événement. Concernant sa capacité prédictive de survenue d'une toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 , l'AUC a été calculée à 0,83, indiquant une très bonne performance. Le seuil optimal a été déterminé à 41,8 Gy. À ce seuil, 38,1 % des patients ayant une D0.035cc PTV $\geq 41,8$ Gy ont présenté une toxicité digestive tardive de grade $\geq$ II, contre 2,97 % chez ceux recevant une dose inférieure. La sensibilité était de 72,7 %, la spécificité de 88,3 %

Pour la V36Gy rectale, l'AUC a été calculée à 0,75, indiquant une bonne capacité prédictive de survenue d'une toxicité digestive de grade ≥ 2 . Le seuil optimal a été déterminé à 0,1 cm³. À ce seuil, 50 % des patients ayant une V36Gy rectale $\geq 0,1$ cm³ ont présenté une toxicité digestive tardive de grade $\geq$ II, contre 4,59 % chez ceux ayant un volume inférieur à ce seuil. La sensibilité était de 54,5 % et la spécificité de 94,5 %.

III.5.4.3 Corrélation toxicité aiguë/tardive, et selon la modalité initiale de traitement

Afin d'évaluer si la survenue d'une toxicité aiguë de grade ≥ 2 était associée à un risque accru de toxicité tardive de grade ≥ 2 , une analyse logistique univariée a été réalisée pour les toxicités urinaires et digestives. Concernant la toxicité urinaire, la survenue d'une toxicité aiguë de grade ≥ 2 était significativement associée à la toxicité tardive

de grade ≥ 2 (OR = 4,06 ; IC95 % [1,15–14,39] ; $p = 0,029$). Ainsi, les patients ayant présenté une toxicité aiguë urinaire avaient un risque environ quadruplé de développer une toxicité urinaire tardive de même grade.

Cette analyse n'a pas pu être réalisée pour la toxicité digestive en raison du faible nombre d'évènements.

Les patients qui avaient bénéficié initialement d'un traitement par curiethérapie ou par radiothérapie en condition stéréotaxique n'avaient pas de toxicité urinaire ou digestive majorée par rapport aux patients traités par radiothérapie externe normofractionnée ($p > 0.05$).

IV. Discussion

IV.1 Efficacité

Nous avons donc présenté les résultats de la plus large cohorte de patients traités par réirradiation prostatique en condition stéréotaxique (reSBRT) avec un effectif de 125 patients au total.

Les taux de SSRB dans notre cohorte étaient de 85,7% à un an, et 67,3% à deux ans. La survie sans recours à l'hormonothérapie atteignait 91,4% à un an, et 73% à deux ans. L'instauration d'une hormonothérapie a pu être retardée d'un délai médian de 37,5 mois, soulignant l'intérêt de la reSBRT pour retarder l'instauration de ce traitement, souvent délétère pour la qualité de vie des patients.

Nos résultats sont globalement cohérents avec ceux rapportés dans la littérature. La méta-analyse MASTERS¹⁶ publiée par Valle et al. retrouvait un taux ajusté de SSRB à 2 ans de 62% pour les patients traités par reSBRT, sur un total de 11 322 patients, dont 206 traités par reSBRT. La méta-analyse d'Ingrosso¹⁷ et al. incluant 5585 patients dont 121 traités par reSBRT retrouvait un taux de SSRB à 2 ans de 69%, tandis que celle présentée par Schröder¹⁸ et al. en 2024 incluant 392 patients traités par reSBRT rapportait un taux ajusté de SSRB à 2 ans de 65,5%.

Notre cohorte, pourtant composée d'une population de pronostic globalement plus défavorable que la littérature avec 65,1% de patients classés initial à haut risque selon d'Amico, retrouve des résultats globalement similaires à ceux de la littérature. Le **tableau 20** présente la comparaison des résultats de survie des principaux essais de reSBRT où les données de SSRB à 1 et 2 ans étaient clairement citées.

Tableau 20 : Comparaison des données de survie entre notre cohorte et la littérature

Auteur	Année de publication	Effectif	Type d'analyse	SSRB à 1 an	SSRB à 2 ans
Janoray et al. ¹³	2016	21	Rétrospective	83,3%	-
Leroy et al. ¹⁹	2017	23	Rétrospective	85%	54%
Loi et al. ²⁰	2018	50	Rétrospective	80%	30%
Jerezek-Fossa et al. ²¹	2018	64	Rétrospective	-	40%
Pasquier et al. ²²	2019	100	Rétrospective	90%	73%
D'Agostino et al. ²³	2019	23	Rétrospective	81,6%	41,7%
Ingrosso et al. ¹⁷	2019	121	Méta-analyse		69%
Fuller et al. ²⁴	2020	50	Prospective	88%	76%
Bergamin et al. ²⁵	2020	25	Prospective	-	80%
Perennec et al. ²⁶	2021	48	Rétrospective	80%	52%
Valle et al. ¹⁶	2021	206	Méta-analyse		62%
Michalet et al. ²⁷	2022	37	Prospective	65%	-
Di Franco et al. ²⁸	2022	29	Rétrospective	81%	-
Cuccia et al. ²⁹	2022	22	Prospective	85,9%	-
Miszczuk et al. ³⁰	2023	56	Rétrospective	-	78,4%
Boldrini et al. ³¹	2023	18	Rétrospective	88,9%	66,7%
Cozzi et al. ³²	2023	20	Rétrospective	-	88,9%
Pasquier et al. ³³	2023	21	Prospective	100%	-
Ekanger et al. ³⁴	2024	38	Prospective	-	81%
Schröder et al. ¹⁸	2024	392	Méta-analyse		65,5%
Notre cohorte	2025	125	Rétrospective	85,7%	67,3%

Nous avons identifié un ensemble étendu de facteurs significativement associés à la survie sans récurrence biochimique (SSRB) dans notre cohorte. Ces facteurs comprenaient : le stade TNM initial, le groupe ISUP initial, l'administration d'une hormonothérapie lors du traitement initial, le délai entre les deux irradiations, le taux de PSA à la rechute, le temps de doublement du PSA (PSADT), le nadir du PSA après réirradiation (reNadir), ainsi que le délai d'obtention de ce nadir. Bien que l'impact pronostique de chacun de ces paramètres ait été rapporté de manière isolée dans la littérature, notre travail constitue, à notre connaissance, la première étude à mettre en évidence de manière simultanée un nombre aussi important de facteurs pronostiques significativement associés à la SSRB.

Un stade TNM $\geq$ T2c-T3 était associé à un risque accru de rechute, en accord avec les données rapportées par Miszczyk³⁵ et Loi²⁰. De même, un groupe ISUP initial élevé a été corrélé à un pronostic défavorable dans les études de Moman³⁶ et Francolini³⁷.

L'administration d'une hormonothérapie lors du traitement initial apparaissait également comme un facteur péjoratif dans notre série, ce qui rejoint les résultats de Miszczyk³⁵. Toutefois, ce lien semble refléter une confusion liée à l'agressivité tumorale initiale, les patients recevant une hormonothérapie étant atteints de maladies initialement plus agressives. L'hypothèse de facteur confondant est renforcée par la disparition de cette association en analyse multivariée.

Le délai entre les deux irradiations était associé à un meilleur pronostic lorsqu'il était long, ce qui rejoint les observations de Fuller²⁴, Henriquez³⁸, Pasquier²², Wojcieszek³⁹ et Chen⁴⁰. Ce paramètre est généralement interprété comme un marqueur indirect d'une évolution tumorale plus lente et moins agressive.

Concernant les paramètres liés à la récurrence, le PSADT est apparu comme un marqueur pronostique majeur, avec un impact significatif en analyse univariée et multivariée dans notre cohorte. Ce résultat confirme les observations de Moman³⁶ et Ekanger³⁴.

Le taux de PSA au moment de la rechute était également associé de façon significative à la SSRB. Cette association, déjà bien établie dans la littérature, a été rapportée notamment par Miszczyk³⁵, Henriquez³⁸, Lyczek⁴¹, Moman³⁶, Burri⁴², Fuller²⁴, Chen⁴⁰ et Perennec²⁶. Nous avons validé dans notre série le seuil de 6,92 ng/mL retrouvé par Fuller²⁴ comme discriminant pour le pronostic des patients.

La valeur du nadir du PSA après réirradiation (reNadir) et le délai d'obtention de ce nadir étaient significativement associés à la SSRB dans notre cohorte. Le reNadir constituait, aux côtés du PSADT, l'un des deux paramètres les plus fortement associés à la SSRB dans notre analyse univariée et multivariée. Ce facteur pronostique est bien établi dans la littérature, avec des résultats similaires observés dans les études de Grado⁴³, Kollmeier⁴⁴, Ekanger³⁴ et D'Agostino²³.

Le délai d'obtention du nadir a également été décrit comme un facteur pronostique dans plusieurs travaux antérieurs en dehors du contexte de réirradiation⁴⁵⁻⁴⁷, et plus récemment dans l'étude de D'Agostino²³ en réirradiation. Dans notre cohorte, un délai plus long avant d'atteindre le nadir était associé à un meilleur pronostic global. Toutefois, cette variable pourrait être confondante, car les patients en rechute précoce atteignent mécaniquement un nadir plus rapidement. Cette hypothèse est confortée par notre analyse exploratoire, dans laquelle cet effet protecteur disparaissait au sein du sous-groupe de patients atteignant un nadir profond $< 0,62$ ng/mL (HR = 0,98 ; p = 0,354). Une approche centrée sur la cinétique du PSA uniquement chez les bons répondeurs pourrait s'avérer plus pertinente.

Plusieurs facteurs rapportés comme pronostiques dans la littérature n'ont pas pu être analysés ou confirmés dans notre cohorte. La résistance à la déprivation androgénique, décrite comme facteur de très mauvais pronostic par Vargas⁴⁸ et Lewin⁴⁹, n'a pu être explorée du fait que tous les patients de notre série étaient naïfs d'hormonothérapie au moment de la réirradiation.

Le score ISUP à la récurrence, retrouvé comme significativement associé au pronostic des patients dans l'étude d'Ekanger³⁴, n'était pas significativement associé à la SSRB dans notre cohorte. Cette absence d'association peut s'expliquer par le faible nombre de biopsies (60 patients) et la complexité de l'évaluation histologique après une

irradiation, en raison des remaniements tissulaires induits par la radiothérapie et l'hormonothérapie. Ces modifications peuvent entraîner des faux négatifs, faux positifs, et surtout une sous-estimation du grade tumoral, comme rapporté dans plusieurs études⁵⁰⁻⁵². Il est néanmoins important de rappeler qu'une biopsie positive réalisée à distance (> 2 ans) de la première irradiation constitue un facteur de mauvais pronostic, comme le soulignent plusieurs travaux⁵²⁻⁵⁴.

Le score de risque d'Amico, bien qu'ayant démontré sa valeur pronostique dans d'autres séries, notamment chez Pasquier²², ne présentait dans notre cohorte qu'une tendance non significative (HR = 1,33 ; p = 0,13). Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que les composantes du score d'Amico (stade, ISUP, PSA initial) ont été analysées individuellement dans notre modèle. Alors que le TNM et le groupe ISUP initial conservaient une association significative, le PSA initial n'était pas associé à la SSRB, ce qui pourrait justifier la perte de puissance du score composite une fois ses éléments dissociés.

Une dose totale de réirradiation élevée a été identifiée comme facteur protecteur par Pasquier²² (BED > 120 Gy, α/β = 2) et Jereczek-Fossa²¹ (BED > 130 Gy, α/β = 1,5), et n'était pas associée à la SSRB dans notre analyse. Cette absence de lien s'explique probablement par une faible variabilité de dose dans notre série : aucun patient n'avait reçu une BED < 130 Gy (α/β = 1,5), et seulement 24,8 % avaient reçu une BED < 120 Gy (α/β = 2).

Enfin, bien que non exploré dans notre étude, le délai entre le diagnostic de la récurrence et l'instauration du traitement a été identifié comme un facteur pronostique pertinent dans les études de Vargas⁴⁸ et Chen⁴⁰. Ce paramètre pourrait mériter une attention particulière dans les futures analyses.

IV.2 Toxicité

Les taux de toxicité aiguë urinaire de grade ≥ 2 étaient de 8,8 %, de toxicité urinaire tardive de grade ≥2 de 26,2 %. La toxicité digestive aiguë de grade ≥2 était de 0,8 %, et la toxicité digestive tardive de grade ≥2 de 9 %. Le taux de toxicité urinaire aiguë de grade ≥ 3 était de 0,8%, aucune toxicité digestive aiguë de grade ≥3 n'a été rapportée. Le taux de toxicité tardive urinaire de grade ≥3 était de 4,9%, tandis que le taux de toxicité digestive tardive de grade ≥3 était de 2,4%. Le **tableau 21** décrit la comparaison de nos résultats avec les principaux essais rapportant les taux de ces différentes toxicités.

Tableau 21 : Comparaison des données de toxicité entre notre cohorte et la littérature

Auteur	Année de publication	Effectif	Type d'analyse	Toxicité Urinaire aiguë Grade ≥2	Toxicité Urinaire tardive Grade ≥2	Toxicité digestive aiguë Grade ≥2	Toxicité digestive tardive Grade ≥2
Zerini ⁵⁵	2015	32	Rétrospective	6.3%	3.1%	3.1%	0%
Janoray ¹³	2016	21	Rétrospective	4.8%	0%	0%	0%
Leroy ¹⁹	2017	23	Rétrospective	39%	-	8,7%	-
Loi ²⁰	2018	50	Rétrospective	4%	8%	0%	4%
Jereczek-Fossa ²¹	2018	64	Rétrospective	6.5%	10.5%	2%	1.5%
Pasquier ²²	2019	100	Rétrospective	9%	20.8%	0%	1%
D'Agostino ²³	2019	23	Rétrospective	17.3%	4%	0%	0%
Scher ⁵⁶	2019	42	Rétrospective	23%	4.7%	0%	0%
Fuller ²⁴	2020	50	Prospective	2%	17%	0%	0%
Bergamin ²⁵	2020	25	Prospective	4%	4%	4%	0%
Perennec ²⁶	2021	48	Rétrospective	4.3%	31.9%	2.1%	9.1%
Lewin ⁴⁹	2021	30	Rétrospective	30%	33%	0%	3%
Cuccia ²⁹	2022	22	Prospective	18%	18%	18%	13.6%
Boldrini ³¹	2023	18	Rétrospective	0	0	16.8%	5.6%
Cozzi ³²	2023	20	Rétrospective	10%	10%	0%	0%
Pasquier ³³	2023	21	Prospective	19%	33%	0%	0%
Ekanger ³⁴	2024	38	Prospective	23%	42%	5%	11%
Schröder ¹⁸	2024	392	Méta-analyse	13%	25%	2%	5%
Notre cohorte	2025	125	Rétrospective	8.8%	26.2%	0.8%	9%

L'analyse des données disponibles met en évidence une importante hétérogénéité des taux de toxicités rapportés après reSBRT pour récurrence locale de cancer de prostate. Cette variabilité peut refléter des différences dans les caractéristiques des populations traitées, mais également des effectifs souvent restreints, des durées de suivi

variables et la prédominance d'études rétrospectives. Les études prospectives, bien que plus rares, tendent à rapporter des toxicités mieux caractérisées, mais pas nécessairement plus faibles. La toxicité urinaire tardive demeure l'effet indésirable le plus fréquemment observé, avec des taux allant de très faibles (0–5 %) à des pics au-delà de 40 %. Dans ce contexte, les taux observés dans notre cohorte apparaissent proches de ceux rapportés dans les essais prospectifs récents ainsi que dans la méta-analyse de Schröder¹⁸, probablement en lien avec la taille relativement importante de notre population.

Aucun paramètre clinique n'a pu être corrélé à la survenue de toxicités dans notre étude. En revanche, plusieurs paramètres dosimétriques se sont révélés significativement associés à la toxicité en analyse univariée.

Le volume du PTV (en cm³) était corrélé à la survenue d'une toxicité urinaire aiguë de grade ≥ 2 . Cette observation rejoint les résultats de Mischczyk³⁰, qui rapportaient une toxicité significativement plus fréquente chez les patients traités par reSBRT de l'ensemble de la glande prostatique, comparativement à ceux ayant bénéficié d'un traitement focal.

La dose totale délivrée en BED était corrélée à la survenue de toxicité urinaire tardive de grade ≥ 2 . Une BED_{1.5} > 180 Gy était significativement associée à une augmentation de cette toxicité. Cette observation rejoint, dans une certaine mesure, les résultats de Pasquier²², qui rapportait une association entre la toxicité urinaire tardive et une BED₂ > 120 Gy. Bien que ce seuil n'ait pas été retrouvé comme statistiquement significatif dans notre analyse (OR = 2,27 ; IC95% [0,85–6,09] ; p = 0,10), une tendance similaire était observée, suggérant un effet global de la dose cumulée sur le risque de toxicité. Ces résultats appuient l'idée que, malgré des seuils numériquement différents selon les cohortes et les modèles utilisés, la dose totale reste un déterminant important de la toxicité urinaire tardive de grade ≥ 2 .

Concernant la toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 , la V36Gy rectale (en cm³) était fortement corrélée à son apparition. Un seuil critique de 0,1 cm³ a été identifié dans notre cohorte : un volume rectal irradié à 36 Gy supérieur à ce seuil majorait significativement le risque de toxicité rectale tardive. À notre connaissance, ce paramètre n'a pas été rapporté précédemment dans la littérature.

Par ailleurs, la D0.035 cm³, la D50 % au PTV et la D98 % au GTV étaient également significativement associées à la toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 . Un seuil de dose maximale au PTV de 41,8 Gy a été identifié comme discriminant, au-delà duquel le risque de toxicité rectale tardive augmentait significativement. Ces différents paramètres sont globalement liés à la dose prescrite, et n'ont pas été décrits comme significatifs dans la littérature à ce jour.

De manière générale, peu de paramètres se sont révélés significativement associés à la survenue de toxicité clinique dans les études antérieures. Scher⁵⁶ a rapporté une association entre la survenue de dysurie et la dose maximale à la vessie. Ekanger³⁴ a montré qu'une V50Gy vésicale > 50 % en dose cumulative EQD2 était un facteur prédictif de toxicité urinaire tardive de grade ≥ 2 . Dans une cohorte prospective, Fuller²⁴ a observé un sur-risque de toxicité tardive chez les patients traités initialement par curiethérapie ou SBRT, observation non retrouvée dans notre étude.

Notre étude met en évidence plusieurs associations entre des paramètres dosimétriques et la survenue de toxicités, en particulier digestives, non rapportées jusqu'à présent. Ces résultats, bien qu'exploratoires, suggèrent certaines pistes intéressantes à approfondir pour limiter la survenue de toxicités. La limitation de la D0.035 cm³ au PTV à moins de 41,8 Gy, de la D0.1 cm³ rectale à moins de 36 Gy, ainsi que du volume total traité, pourraient constituer des objectifs dosimétriques pertinents à investiguer. Dans un contexte où les données publiées restent hétérogènes et parfois difficiles à interpréter, ces observations renforcent l'intérêt d'intégrer de manière systématique, dans les futurs travaux, les données dosimétriques du traitement initial, en particulier les doses cumulées aux organes à risque. Une telle démarche pourrait permettre d'approfondir la compréhension des mécanismes impliqués dans la survenue des toxicités et de mieux identifier les paramètres réellement déterminants pour guider l'optimisation des plans de traitement.

IV.3 Score pronostique

L'apport principal de notre travail réside dans la proposition de deux scores pronostiques pondérés distincts, l'un applicable en situation pré-thérapeutique avant reSBRT, l'autre en situation post-thérapeutique après reSBRT. Ces deux scores permettent une stratification pronostique sensible en trois groupes de risque (bas, intermédiaire, élevé), associés à des probabilités de SSRB significativement différentes. Le score pré-thérapeutique offre la possibilité d'estimer la probabilité projetée de SSRB à 24 mois avant la reSBRT, facilitant ainsi l'évaluation du rapport bénéfice/risque avant traitement. Le score post-thérapeutique permet quant à lui une reclassification pronostique après la reSBRT, en intégrant des données évolutives. Dans notre cohorte, ce score présentait des performances cohérentes, sans reclassement en valeurs extrêmes. Il offre ainsi une stratification plus dynamique, tenant compte non seulement des facteurs initiaux mais également de l'évolution biologique après traitement. Cette approche permet d'affiner le pronostic en post-thérapeutique, en identifiant précocement des profils à risque évolutif, tout en reconnaissant des patients au contraire à faible risque de récurrence. L'absence de récurrence à 24 mois chez les patients reclassés vers le groupe à faible risque confirme sa capacité à mieux cibler les situations de bon pronostic, tandis que la proportion élevée de récurrences parmi les patients reclassés vers le haut souligne sa sensibilité pour détecter les évolutions défavorables.

À notre connaissance, il s'agit du premier outil de stratification développé spécifiquement dans un contexte de réirradiation pour récurrence locale de cancer de la prostate. En effet, nous disposons à l'heure actuelle de plusieurs outils permettant de stratifier les patients selon leur pronostic au moment de la récurrence biochimique, hors contexte de réirradiation.

Les recommandations européennes EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG⁵⁷ proposent un modèle de stratification applicable aux récurrences biochimiques survenant aussi bien après prostatectomie radicale qu'après radiothérapie. Dans ce modèle, les patients présentant un intervalle supérieur à 18 mois entre le traitement initial par radiothérapie et la récurrence biochimique, et un groupe ISUP initial < 4, sont considérés à faible risque. Les autres patients sont classés à haut risque.

Zumsteg⁵⁸ et al. ont proposé en 2015 un score pronostique spécifique aux patients initialement traités par radiothérapie externe en récurrence biochimique. À partir d'une cohorte rétrospective de 2 694 patients, quatre facteurs indépendamment associés à un mauvais pronostic après radiothérapie initiale ont été identifiés : un score de Gleason initial de 8 à 10, un stade clinique T3b ou T4, un temps de doublement du PSA inférieur à 3 mois, et un intervalle entre la radiothérapie et la récurrence inférieur à 3 ans. Les patients étaient classés en trois groupes de risque selon le nombre de ces facteurs présents (aucun facteur de risque, 1 seul facteur, ≥ 2 facteurs). La présence d'au moins deux facteurs défavorables était associée à une augmentation significative du risque de métastases à distance et de mortalité spécifique liée au cancer de la prostate, identifiant ainsi un sous-groupe de patients à très haut risque, potentiellement candidats à une prise en charge thérapeutique intensifiée.

L'essai EMBARK⁵⁹, publié en 2023 par Freedland et al., a utilisé le temps de doublement du PSA pour stratifier des patients atteints d'un cancer de la prostate en récurrence biochimique. Les patients présentant un temps de doublement du PSA ≤ 9 mois au moment de la rechute étaient considérés comme à haut risque, et pouvaient bénéficier d'une randomisation vers un traitement hormonal intensifié associant une déprivation androgénique standard et une hormonothérapie de nouvelle génération par apalutamide. Cet essai a montré un gain significatif de survie sans métastase en faveur de cette intensification.

Ainsi, les scores pré-reSBRT et post-reSBRT permettent d'affiner la sélection des patients au-delà des modèles pronostiques existants, en s'adaptant spécifiquement au contexte de la réirradiation. Le score pré-thérapeutique constitue une aide à la décision en amont du traitement, en permettant également d'estimer la probabilité de contrôle biochimique à 24 mois. Les patients classés dans le groupe à faible risque apparaissent comme des candidats particulièrement adaptés à la reSBRT, avec une probabilité élevée de contrôle biochimique prolongé, et la possibilité de retarder l'instauration d'une hormonothérapie, si celle-ci s'avère nécessaire à un moment. À l'inverse, les patients classés initialement à haut risque présentent des taux de récurrence biochimique élevés, suggérant une efficacité limitée de la reSBRT seule dans cette population. Chez ces patients, une prise en charge systémique

d'emblée, associant une déprivation androgénique à une hormonothérapie de nouvelle génération, selon un schéma de type EMBARK s'ils y sont éligibles, pourrait être envisagée en priorité. La sélection des patients classés en groupe intermédiaire doit quant à elle faire l'objet d'une discussion individualisée, tenant compte de l'ensemble des facteurs pronostiques retrouvés dans notre étude et la littérature.

Le score post-reSBRT offre une lecture évolutive du pronostic en intégrant les données biologiques observées après traitement. Il permet de reclasser les patients en fonction de leur trajectoire post-thérapeutique, et de distinguer précocement ceux qui présentent un profil évolutif défavorable. Ces derniers pourraient bénéficier d'une intensification thérapeutique ou, tout au moins, d'un suivi biologique rapproché. À l'inverse, les patients reclassés vers un groupe à faible risque après reSBRT semblent présenter un contrôle biochimique prolongé. Cette double approche, avant et après traitement, permet ainsi une stratification plus personnalisée, en soutien à la décision médicale tout au long du parcours de soin.

Ces scores semblent donc présenter, dans notre cohorte, une performance pronostique pertinente, en permettant une stratification claire des patients selon leur risque évolutif, tant en situation pré- qu'en post-thérapeutique. Leur simplicité d'utilisation, reposant sur des variables cliniques et biologiques accessibles en pratique courante, constitue un atout en faveur de leur intégration dans la prise en charge des patients de cette population. Une validation externe sur une cohorte indépendante, idéalement prospective, apparaît nécessaire pour confirmer la robustesse et la valeur pronostique de ces outils. Une telle validation permettrait de confirmer leur utilité clinique et d'envisager leur intégration dans les stratégies de prise en charge de la récurrence locale du cancer de la prostate.

IV.4 Limites

Notre étude présente plusieurs limites, à commencer par son caractère rétrospectif et monocentrique, pouvant induire des biais de sélection et limiter la généralisation des résultats. Le recueil rétrospectif des données a conduit à des informations manquantes pour certains paramètres cliniques, notamment en lien avec les antécédents thérapeutiques et l'évaluation fonctionnelle. Par ailleurs, les données dosimétriques du premier traitement par radiothérapie n'étaient pas suffisamment disponibles pour permettre l'analyse cumulative des doses reçues.

La confirmation histologique de la récurrence locale n'a pas été systématique : 48 % des patients n'ont pas eu de biopsie prostatique de confirmation avant la réirradiation.

La toxicité a été recueillie de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux, sans standardisation initiale du recueil ni de la cotation. Une reclassification a posteriori a été effectuée selon la classification CTCAE v5.0, ce qui constitue une source potentielle de biais. Peu de données sur la fonction sexuelle étaient disponibles, en raison de l'absence de mention dans les dossiers médicaux. L'utilisation d'échelle validée d'évaluation de la toxicité fonctionnelle, comme le score IPSS, n'a pas été intégrée de manière homogène. Bien que parfois renseigné, ce score était trop rarement documenté dans les dossiers pour permettre une analyse robuste.

Concernant les données dosimétriques de réirradiation, l'urètre n'était délimité que dans 15 % des cas, limitant l'analyse de la relation entre la dose reçue par cette structure et la survenue d'effets indésirables. Cette absence pourrait expliquer, au moins en partie, l'absence de corrélation retrouvée entre les paramètres dosimétriques et la toxicité urinaire tardive dans notre cohorte. D'autres sous-localisations anatomiques de la vessie, telles que le trigone vésical^{34,60,61}, ont été identifiées comme zones sensibles dans plusieurs études, et constituent une piste intéressante pour de futures analyses dosimétriques.

Enfin, l'imagerie utilisée pour le diagnostic de récurrence reposait principalement sur la TEP à la fluorocholine. Or, une méta-analyse récente⁶² regroupant 34 études et 2 639 patients a montré que l'utilisation de la TEP au PSMA entraînait une modification de la prise en charge dans 56,4 % des cas. L'absence d'utilisation systématique de cette imagerie de référence peut donc constituer une limite quant à la précision diagnostique et à l'adéquation des indications de réirradiation.

V. Conclusion et perspectives

La réirradiation prostatique en condition stéréotaxique pour récurrence locale après un premier traitement par radiothérapie apparaît comme une stratégie efficace et globalement bien tolérée chez des patients sélectionnés, permettant un contrôle tumoral durable et un report significatif du recours à l'hormonothérapie. À partir de notre cohorte de 125 patients, nous avons développé le premier score pronostique dédié à cette indication, décliné en deux versions : l'une applicable en pré-réirradiation, l'autre en post-réirradiation. Simples, pondérés et cliniquement exploitables, ces scores permettent une stratification en trois groupes de risque distincts, autorisant une sélection en amont des patients éligibles, ainsi qu'une adaptation individualisée de la surveillance et de la stratégie thérapeutique après traitement. La validation externe de ces scores, au sein de cohortes indépendantes et idéalement prospectives, représente la prochaine étape à envisager pour en confirmer sa robustesse et sa pertinence.

VI. Bibliographie

1. Schafer EJ, Laversanne M, Sung H, et al. Recent Patterns and Trends in Global Prostate Cancer Incidence and Mortality: An Update. *Eur Urol*. 2025;87(3):302-313.
2. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
3. Cancer IND. Cancer de la prostate.
4. Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK, et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer*. 2008;112(1):55-60.
5. Falagario UG, Abbadi A, Remmers S, et al. Biochemical Recurrence and Risk of Mortality Following Radiotherapy or Radical Prostatectomy. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2332900.
6. Pollack A, Zagars GK, Antolak JA, Kuban DA, Rosen II. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol*. 2002;54(3):677-685.
7. Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, Scardino P, Shippy A. Influence of Local Tumor Control on Distant Metastases and Cancer Related Mortality After External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *J Urol*. 2008;179(4):1368-1373.
8. Urofrance | Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – Actualisation 2024–2026 : cancer de la prostate – traitement de la récidive et de la maladie métastatique - Urofrance.
9. Tran H, Kwok J, Pickles T, Tyldesley S, Black PC. Underutilization of local salvage therapy after radiation therapy for prostate cancer. *Urol Oncol*. 2014;32(5):701-706.
10. Alibhai SMH, Breunis H, Timilshina N, et al. Long-term impact of androgen-deprivation therapy on physical function and quality of life. *Cancer*. 2015;121(14):2350-2357.
11. Trost LW, Serefoglu E, Gokce A, Linder BJ, Sartor AO, Hellstrom WJG. Androgen Deprivation Therapy Impact on Quality of Life and Cardiovascular Health, Monitoring Therapeutic Replacement. *J Sex Med*. 2013;10:84-101.
12. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int*. 2013;111(4):543-548.
13. Janoray G, Reynaud-Bougnoix A, Ruffier-Loubière A, Bernadou G, Pointreau Y, Calais G. Stereotactic body re-irradiation therapy for locally recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy: Initial report. *Cancer/Radiothérapie*. 2016;20(4):275-281.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-974.
16. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol*. 2021;80(3):280-292.
17. Ingrosso G, Becherini C, Lancia A, et al. Nonsurgical Salvage Local Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(2):183-197.
18. Schröder C, Tang H, Lenffer B, et al. Re-irradiation to the prostate using stereotactic body radiotherapy (SBRT) after initial definitive radiotherapy - A systematic review and meta-analysis of recent trials. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2024;48:100806.

19. Leroy T, Lacornerie T, Bogart E, Nickers P, Lartigau E, Pasquier D. Salvage robotic SBRT for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: preliminary results of the Oscar Lambret Center. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):95.
20. Loi M, Di Cataldo V, Simontacchi G, et al. Robotic Stereotactic Retreatment for Biochemical Control in Previously Irradiated Patients Affected by Recurrent Prostate Cancer. *Clin Oncol.* 2018;30(2):93-100.
21. Jerezcek-Fossa BA, Rojas DP, Zerini D, et al. Reirradiation for isolated local recurrence of prostate cancer: Mono-institutional series of 64 patients treated with salvage stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Br J Radiol.* 2019;92(1094):20180494.
22. Pasquier D, Martinage G, Janoray G, et al. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(4):727-734.
23. D'Agostino GR, Brina LD, Mancosu P, et al. Reirradiation of Locally Recurrent Prostate Cancer With Volumetric Modulated Arc Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(3):614-621.
24. Fuller D, Wurzer J, Shirazi R, et al. Retreatment for Local Recurrence of Prostatic Carcinoma After Prior Therapeutic Irradiation: Efficacy and Toxicity of HDR-Like SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(2):291-299.
25. Bergamin S, Eade T, Kneebone A, et al. Interim Results of a Prospective Prostate-Specific Membrane Antigen-Directed Focal Stereotactic Reirradiation Trial for Locally Recurrent Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;108(5):1172-1178.
26. Perennec T, Vaugier L, Toledano A, et al. Stereotactic Re-Irradiation for Local Recurrence after Radical Prostatectomy and Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study. *Cancers.* 2021;13(17):4339.
27. Michalet M, Fenoglietto P, Valdenaire S, et al. Réirradiation de récides intraprostatiques isolées guidée par IRM : retour d'expérience clinique à l'Institut du cancer de Montpellier (ICM). *Cancer/Radiothérapie.* 2020;24(6):785-786.
28. Di Franco R, Borzillo V, Scipilliti E, et al. Reirradiation of Locally Recurrent Prostate Cancer with Cyberknife® System or Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and IGRT-Clarity®: Outcomes, Toxicities and Dosimetric Evaluation. *Cancers.* 2022;14(13):3187.
29. Cuccia F, Rigo M, Figlia V, et al. 1.5T MR-Guided Daily Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Re-Irradiation: A Preliminary Report of Toxicity and Clinical Outcomes. *Front Oncol.* 2022;12:858740.
30. Miszczyk M, Kraszkiewicz M, Moll M, et al. Long-Term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Intraprostatic Relapse after Definitive Radiotherapy for Prostate Cancer: Patterns of Failure and Association between Volume of Irradiation and Late Toxicity. *Cancers.* 2023;15(4):1180.
31. Boldrini L, Romano A, Chiloiro G, et al. Magnetic resonance guided SBRT reirradiation in locally recurrent prostate cancer: a multicentric retrospective analysis. *Radiat Oncol.* 2023;18(1):84.
32. Cozzi S, Finocchi Gheri S, Bardoscia L, et al. Linac-based stereotactic salvage reirradiation for intraprostatic prostate cancer recurrence: toxicity and outcomes. *Strahlenther Onkol.* 2023;199(6):554-564.
33. Pasquier D, Lacornerie T, Supiot S, et al. The Safety and Efficacy of Salvage Stereotactic Radiation Therapy in Patients with Intraprostatic Tumor Recurrence After Previous External Radiation Therapy: Phase 1 Results from the GETUG-AFU 31 Study. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(4):399-405.
34. Ekanger C, Helle SI, Reisæter L, et al. Salvage Reirradiation for Locally Recurrent Prostate Cancer: Results From a Prospective Study With 7.2 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2024;42(16):1934-1942.

35. Miszczyk L, Stąpór-Fudzińska M, Miszczyk M, Maciejewski B, Tukiendorf A. Salvage CyberKnife-Based Reirradiation of Patients With Recurrent Prostate Cancer: The Single-Center Experience. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818785496.
36. Moman MR, van der Poel HG, Battermann JJ, Moerland MA, van Vulpen M. Treatment outcome and toxicity after salvage 125-I implantation for prostate cancer recurrences after primary 125-I implantation and external beam radiotherapy. *Brachytherapy*. 2010;9(2):119-125.
37. Francolini G, Loi M, Di Cataldo V, et al. Stereotactic Re-irradiation in Recurrent Prostate Cancer after Previous Postoperative or Definitive Radiotherapy: Long-term Results after a Median Follow-up of 4 Years. *Clin Oncol*. 2022;34(1):50-56.
38. Henríquez I, Sancho G, Hervás A, et al. Salvage brachytherapy in prostate local recurrence after radiation therapy: predicting factors for control and toxicity. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2014;9:102.
39. Wojcieszek P, Szlag M, Głowacki G, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after primary radiotherapy failure. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2016;119(3):405-410.
40. Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, et al. Salvage HDR Brachytherapy for Recurrent Prostate Cancer After Previous Definitive Radiation Therapy: 5-Year Outcomes. *Int J Radiat Oncol*. 2013;86(2):324-329.
41. Łyczek J, Kawczyńska MM, Garmol D, et al. HDR brachytherapy as a solution in recurrences of locally advanced prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2009;1(2):105-108.
42. Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-Term Outcome and Toxicity of Salvage Brachytherapy for Local Failure After Initial Radiotherapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(5):1338-1344.
43. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure1. *Urology*. 1999;53(1):2-10.
44. Kollmeier MA, McBride S, Taggar A, et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: A comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time. *Brachytherapy*. 2017;16(6):1091-1098.
45. Gagnat A, Larré S, Fromont G, Pirès C, Doré B, Irani J. La survie est associée au délai d'atteinte du PSA nadir (DAN) et au ratio DAN/valeur nadir après suppression androgénique pour cancer de prostate. *Prog En Urol*. 2011;21(5):341-348.
46. Pike LRG, Wu J, Chen MH, et al. Time to Prostate-specific Antigen Nadir and the Risk of Death From Prostate Cancer Following Radiation and Androgen Deprivation Therapy. *Urology*. 2019;126:145-151.
47. Park Y, Park HJ, Jang WI, Jeong BK, Kim HJ, Chang AR. Long-term results and PSA kinetics after robotic SBRT for prostate cancer: multicenter retrospective study in Korea (Korean radiation oncology group study 15–01). *Radiat Oncol*. 2018;13(1):230.
48. Vargas C, Swartz D, Vashi A, et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Brachytherapy*. 2014;13(1):53-58.
49. Lewin R, Amit U, Laufer M, et al. Salvage re-irradiation using stereotactic body radiation therapy for locally recurrent prostate cancer: the impact of castration sensitivity on treatment outcomes. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2021;16(1):114.
50. Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Galosi AB, et al. Prostate changes related to therapy: with special reference to hormone therapy. *Future Oncol Lond Engl*. 2014;10(11):1873-1886.

51. Crook J, Robertson S, Collin G, Zaleski V, Esche B. Clinical relevance of trans-rectal ultrasound, biopsy, and serum prostate-specific antigen following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(1):31-37.
52. Kass-Iliyya A, Jovic G, Murphy C, et al. Two-years Postradiotherapy Biopsies: Lessons from MRC RT01 Trial. *Eur Urol.* 2018;73(6):968-976.
53. Singh S, Moore CM, Punwani S, Mitra AV, Bandula S. Long-term biopsy outcomes in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(3):612-622.
54. Krauss DJ, Hu C, Bahary JP, et al. Importance of Local Control in Early-Stage Prostate Cancer: Outcomes of Patients With Positive Post-Radiation Therapy Biopsy Results Treated in RTOG 9408. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(4):863-873.
55. Zerini D, Jereczek-Fossa BA, Fodor C, et al. Salvage image-guided intensity modulated or stereotactic body reirradiation of local recurrence of prostate cancer. *Br J Radiol.* 2015;88(1052):20150197.
56. Scher N, Bauduceau O, Bollet M, et al. Stereotactic prostate focal reirradiation therapy for local recurrence: preliminary results of Hartmann Oncology Radiotherapy Group. *BJR|Open.* 2019;1(1):20180027.
57. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2024;86(2):164-182.
58. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. The Natural History and Predictors of Outcome Following Biochemical Relapse in the Dose Escalation Era for Prostate Cancer Patients Undergoing Definitive External Beam Radiotherapy. *Eur Urol.* 2015;67(6):1009-1016.
59. LBA02-09 EMBARK: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide or Placebo Plus Leuprolide Acetate and Enzalutamide Monotherapy in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol.* 2023;210(1):224-226.
60. Ghadjar P, Zelefsky MJ, Spratt DE, et al. Impact of dose to the bladder trigone on long-term urinary function after high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(2):339-344.
61. Henderson DR, Murray JR, Gulliford SL, Tree AC, Harrington KJ, Van As NJ. An Investigation of Dosimetric Correlates of Acute Toxicity in Prostate Stereotactic Body Radiotherapy: Dose to Urinary Trigone is Associated with Acute Urinary Toxicity. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2018;30(9):539-547.
62. Pozdnyakov A, Kulanthaivelu R, Bauman G, Ortega C, Veit-Haibach P, Metser U. The impact of PSMA PET on the treatment and outcomes of men with biochemical recurrence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023;26(2):240-248.

ABOU EL FATTAH Yazid

42 pages – 21 tableaux – 8 figures

Résumé :

Contexte : Le cancer de la prostate localement récidivant après une première radiothérapie externe ou une curiethérapie représente un enjeu thérapeutique complexe. La réirradiation stéréotaxique constitue une modalité thérapeutique prometteuse, bien que son niveau de preuve reste encore limité. À ce jour, aucun critère validé ne permet de guider avec précision la sélection des patients.

Objectif : Évaluer les résultats carcinologiques et la toxicité de la réirradiation stéréotaxique pour récurrence intraprostatique, et proposer un score pronostique d'aide à la sélection des patients candidats au traitement.

Méthode : Étude rétrospective monocentrique de 125 patients traités entre février 2013 et février 2023. Les données de survie, de toxicité, ainsi que les paramètres dosimétriques et cliniques ont été collectés. La survie sans récurrence biochimique (SSRB) a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. Des analyses statistiques uni- et multivariées ont été réalisées pour identifier les facteurs associés à la SSRB et à la toxicité.

Résultats : À 24 mois, la SSRB était de 67,3 % [58-75]. La tolérance a été globalement satisfaisante, avec peu de toxicités de grade ≥ 3 . Les facteurs significativement associés à la SSRB comprenaient : le groupe ISUP initial, le PSA à la rechute, le stade TNM initial, le délai de récurrence, le temps de doublement du PSA, et le nadir du PSA post-réirradiation. À partir de ces paramètres, deux scores pronostiques pondérés ont été élaborés (pré- et post-réirradiation), permettant une stratification en trois groupes de risque distincts. Ces scores ont montré une bonne capacité discriminante.

Conclusion : La réirradiation stéréotaxique est une option thérapeutique efficace et bien tolérée chez des patients sélectionnés. Le score développé dans ce travail pourrait faciliter la sélection des candidats et guider l'adaptation du suivi et des traitements. Une validation externe, prospective, est souhaitable pour en confirmer la robustesse.

Mots clés : Cancer de la prostate, récurrence locale, réirradiation stéréotaxique, SBRT, score pronostique

Jury :

Président du Jury : Professeur Isabelle BARILLOT

Directeurs de thèse : Professeur Gilles CALAIS ; Docteur Astrid THOMIN

Membres du Jury : Docteur Mathilde CANCEL
Docteur Yann VENEL

Date de soutenance : 23 Septembre 2025