

Institut national d'excellence en santé et services sociaux **Septembre 2014**

Radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe)

*Note informative rédigée par **Guylaine Rouleau***

*Avec la collaboration de **D^{re} Marie Larochelle**, radio-oncologue*

*Sous la direction de **D^r Gilles Pineau** et **Khalil Moqadem***

Résumé

La présente note informative répond à une requête de la Direction québécoise de cancérologie pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne dans la prise en charge des cancers pulmonaires, abdominaux et pelviens. Cette modalité de radiothérapie externe hypofractionnée, guidée par imagerie pour suivre les mouvements de la tumeur en temps réel, hautement conformationnelle et précise, consiste à irradier une cible extracrânienne à l'aide d'une dose radicale dont l'efficacité est biologiquement équivalente aux doses conventionnelles.

Pour l'ensemble des indications, seuls les sites Web, en français et en anglais, en ligne en octobre 2013 et faisant état de l'efficacité et de l'innocuité de la SABRe ont été consultés. Concernant le cancer de la prostate, une recherche documentaire a été faite dans les principales bases de données pour la période de janvier 2008 à octobre 2013 et visait à mettre à jour le rapport de l'AHRQ publié en 2010. Les études d'efficacité et d'innocuité sur le traitement d'une récidive du cancer de la prostate ont été exclues. Deux analyses de coûts produites par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé de Belgique et le Medical Services Advisory Committee (MSAC) d'Australie ont été considérées.

La majorité des indications pour la SABRe sont étayées par des preuves cliniques de faible niveau, le plus souvent non comparatives avec une autre option thérapeutique. L'indication qui a été la plus étudiée demeure le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade T1-T2N0M0 inopérable. Un guide du Comité d'évolution des pratiques en oncologie, publié récemment, en précise l'utilisation pour traiter le CPNPC.

L'analyse des résultats d'efficacité et d'innocuité de la SABRe pour le traitement du cancer de la prostate ne permet pas de modifier les conclusions du rapport de l'AHRQ. La SABRe administrée dans les tumeurs de la prostate de petit volume pourrait présenter un avantage radiobiologique quant à l'efficacité et à l'innocuité. Toutefois, des données probantes sont nécessaires pour qu'elle devienne une option de traitement standard et avant de l'employer de façon routinière en dehors d'un cadre de recherche clinique.

Les principaux fabricants d'accélérateurs linéaires proposent différents modèles d'appareils capables de produire la SABRe avec une performance technique similaire et chaque modèle présente des avantages et des inconvénients. Les coûts des traitements par la SABRe se comparent à ceux de la radiothérapie conformationnelle 3D ou à ceux par modulation d'intensité avec irradiation hypofractionnée ou conventionnelle selon les études de coûts belge et australienne. Même si le nombre de séances de traitement est réduit, de plus fortes doses de radiation par fractions rendent plus complexe l'administration du traitement.

En conclusion, l'introduction de la SABRe dans les centres de radiothérapie devrait :

- se limiter aux indications sélectionnées sur la base des preuves disponibles quant à l'efficacité et à la sécurité de la SABRe en fonction des besoins du patient et de l'efficience de la technologie;
- s'inscrire dans le cadre d'essais cliniques pour les indications dont l'efficacité et l'innocuité ne sont pas encore suffisamment démontrées, comme le cancer de la prostate;
- être intégrée dans un programme d'assurance qualité oncologique global;
- être évitée dans les services traitant moins de 25 patients par année avec cette technique. Cette norme devrait être validée pour le Québec ;
- être centralisée dans les centres hospitaliers universitaires;
- être accessible pour les patients venant de centres n'ayant pas les équipements requis.

La note informative est une synthèse des données disponibles concernant certains aspects spécifiques du sujet évalué (description, efficacité, innocuité, utilité ou tout autre élément demandé par le requérant). Elle est destinée à informer et à soutenir la prise de décision dans un contexte où les échéanciers sont serrés et où la prise de décision ne nécessite pas l'analyse approfondie de données contextuelles (défis organisationnels, économiques, éthiques, juridiques et sociaux). La note informative ne contient pas de recommandations et est généralement produite à l'intérieur d'un délai de 6 mois.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteurs

Guylaine Rouleau, B.Sc., M.B.A.

Collaborateurs

Marie Larochelle, MD radio-oncologue

Direction scientifique

Khalil Moqadem, M.B.A., Ph.D.

Recherche d'information scientifique

Caroline Dion, MBSI, *bibl. prof.*

Soutien documentaire

Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Coordination

Patricia Labelle

Révision linguistique

Révision Littera Plus

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2014

Bibliothèque et Archives Canada, 2014

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2- 550-71480-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2014

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *Radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe)*. Note informative rédigée par Guylaine Rouleau avec la collaboration de D^{re} Marie Larochelle. Québec, QC : INESSS 2014; 69p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Personnes consultées

Les personnes suivantes ont été consultées:

D^{re} Marie Larochelle, médecin radio-oncologue, CHUQ

M. Noël Blais, chef physicien, Hôpital Charles LeMoyne

D^r François Vincent, médecin radio-oncologue, CSSS Trois-Rivières

Déclaration de conflit d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document.

TABLE DES MATIÈRES

Summary	i
Sigles et acronymes.....	ii
Glossaire	iv
Introduction	1
1 Questions d'évaluation.....	2
2 Méthodologie	3
2.1 Efficacité et innocuité de la SABRe	3
2.2 Efficacité et innocuité de la SABRe dans le cancer de la prostate.....	3
2.3 Efficacité clinique de la technologie VERO	3
2.4 Données économiques	3
3 Résultats	4
3.1 Résultats de la recherche documentaire.....	4
3.2 Progrès technologiques en radiothérapie	4
3.3 Description et performance de la technologie VERO	6
3.4 Autres technologies offrant la SABRe.....	8
3.5 Indications de la SABRe selon le type de cancers.....	10
3.6 SABRe pour le traitement du cancer de la prostate	13
3.7 Aspects organisationnels des services de SABRe	23
3.8 Données économiques sur la SABRe	25
3.9 Recherche supplémentaire sur la SABRe.....	28
4 Discussion	30
Conclusion	35
Références.....	36
ANNEXE A Sites Web des organismes consultés et des documents pertinents	41
ANNEXE B Stratégie de recherche sur la radiothérapie stéréotaxique ablatrice pour le traitement du cancer de la prostate.....	43
ANNEXE C Sommaire des études évaluant l'efficacité et l'innocuité de la SABRe chez des patients atteints de CPNPC primaires inopérables	45
ANNEXE D Sommaire des études évaluant l'efficacité et l'innocuité de la SABRe chez des patients atteints d'un cancer de la prostate	51
ANNEXE E Résultats de la recherche supplémentaire sur la SABRe.....	60
ANNEXE F Résultats d'efficacité et d'innocuité de la SABRe en ordre croissant de dose équivalente biologique.....	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Mesures du rayon de l'isocentre pour différents équipements	8
Tableau 2	Caractéristiques des équipements utilisés pour administrer la SABRe	9
Tableau 3	Critères d'inclusion des patients dans les études de la revue systématique de l'AHRQ	11
Tableau 4	Indications de la SABRe et surveillance de la sécurité selon le Centre fédéral d'expertise des soins de santé de Belgique (2013)	13
Tableau 5	Nombre estimatif de nouveaux cas de cancers selon le sexe en 2013	24
Tableau 6	Caractéristiques des analyses économiques pour les cancers de la prostate	25
Tableau 7	Caractéristiques des analyses économiques pour les cancers du poumon	26
Tableau 8	Caractéristiques des analyses économiques pour les tumeurs du rachis	26
Tableau 9	Caractéristiques de l'analyse économique pour le cancer du pancréas	27

SUMMARY

Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)

This information brief is in response to a request from the Direction québécoise de cancérologie to evaluate the efficacy and efficiency of stereotactic body radiation therapy for the management of lung, abdominal and pelvic cancers. This highly conformal and precise, hypofractionated external-beam radiotherapy method, which is guided by imaging in order to follow the movements of the tumour in real time, consists in irradiating an extracranial target using a radical dose whose efficacy is biologically equivalent to conventional doses.

For all the indications, only French and English websites active in October 2013 and that dealt with the efficacy and safety of SBRT were consulted. In the case of prostate cancer, a literature search was conducted in the main databases for the period from January 2008 to October 2013 for the purpose of updating the AHRQ report published in 2010. Efficacy and safety studies on treating the recurrence of prostate cancer were excluded. Two cost analyses, one by the Belgian Health Care Knowledge Centre, the other by the Medical Services Advisory Committee (MSAC) in Australia, were taken into consideration.

Most of the indications for SBRT are supported by low-level clinical evidence, usually noncontrolled with another treatment option. The most-studied indication is inoperable stage T1-T2N0M0 non-small-cell lung cancer (NSCLC). A recently published Comité d'évolution des pratiques en oncologie guideline explains the use of SBRT for treating NSCLC.

The analysis of the efficacy and safety results for SBRT in the treatment of prostate cancer does not call for any changes to the conclusions of the AHRQ report. SBRT administered to small prostate tumours may provide a radiobiological benefit in terms of efficacy and safety. However, more time is needed for SBRT to become a standard treatment option and before it can be used on a routine basis outside of a clinical research setting.

The main manufacturers of linear accelerators offer different models of instruments capable of providing SBRT with a similar technical performance, and each model has its advantages and drawbacks. The cost of SBRT treatment compares with that of 3D conformal radiotherapy and that of intensity-modulation radiotherapy using hypofractionated or conventional irradiation, according to the Belgian and Australian cost studies. Although the number of treatment sessions is lower, higher fractionated radiation doses make the administration of this treatment more complex.

In conclusion, the introduction of SBRT at radiotherapy facilities should:

- Be limited to the indications selected on the basis of the available SBRT efficacy and safety evidence according to the patient's needs and the technology's efficiency;

- Be used in clinical trials involving indications for which the efficacy and safety have not yet been sufficiently demonstrated, such as prostate cancer;

- Be included in a comprehensive oncology quality assurance program;

- Be avoided in units that treat fewer than 25 patients a year with this method. This standard should be validated for Québec.

- Be centralized at university hospitals;

- Be accessible for patients from facilities that do not have the necessary equipment.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMTS	Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis
APS	Antigène Prostatique Spécifique
ARF	Ablation par RadioFréquence
ASTRO	American Society of Radiation Oncology
AUA	American Urological Association
BT	BrachyTherapy/Curiethérapie
CHA	Centre Hospitalier Affilié universitaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPNPC	Cancer du Poumon Non à Petites Cellules
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DQC	Direction Québécoise de Cancérologie
DT	Dose Totale
EBRT/RTE/RT	External Beam RadioTherapy/RadioThérapie Externe/RadioThérapie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPIC	Expanded Prostate cancer Index Composite
EQD2	EQuivalent Dose in 2 Gy per fraction/Dose équivalente biologique de 2 Gy
GI	Gastro-Intestinales
GU	Génito-Urinaires
Gy	Gray
HAS	Haute Autorité de Santé, France
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy/Radiothérapie guidée par l'image
IIEF	International Index of Erectile Function
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy/Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (voir RCMI)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité, Belgique
INESSS	Institut National d'Excellence en Santé et en Services sociaux
IPSS	International Prostate Symptoms Score
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
kV	Kilovoltage

LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone/Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
MLC	Multi-Leaf Collimators/collimateurs multilames
MSAC	Medical Services Advisory Committee, Australie
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec
MV	MégaVolts
NCCN	National Comprehensive Cancer Network, États-Unis
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NGC	National Guideline Clearinghouse, États-Unis
NHS	National Health Services, Angleterre
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence, Angleterre
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAS	Voir APS
PTV	Planning Target Volume/volume cible tumoral planifié
QA	Quality Assessment/Évaluation de la qualité
QALY	Quality Adjusted Life Years/Année de vie ajustée par sa qualité
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RAS	Rectal Assessment Score
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RTC 3D/ 3D CRT	RadioThérapie Conformationnelle en 3 dimensions
RTC 2D/ 2D CRT	RadioThérapie Conformationnelle en 2 dimensions
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTTT	Real-Time Tumor Tracking/suivi en temps réel des mouvements de la tumeur
SABRe	Stereotactic Ablative Radiotherapy extracerebral/Radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SHIM	Sexual Health Inventory for Men
sQOL	sexual Quality Of Life
TEP	Tomographie par Émissions de Positrons
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy/archthérapie volumétrique modulée
VRS	Vienna Rectoscopy Score

GLOSSAIRE

Asservissement respiratoire

Technique qui permet de déclencher l'irradiation à un instant précis et toujours identique au cycle respiratoire (gating).

Conformationnel

Qui épouse la forme de la structure. Se dit de la forme des isodoses qui doivent être au plus près de celle de la lésion tumorale.

Dual photon energy linear accelerator/DPLA

Accélérateur linéaire qui produit deux faisceaux de photons et quelques faisceaux d'électrons. Les photons sont de deux énergies différentes allant de 4 à 25 mégavolts et les électrons peuvent avoir différentes valeurs d'énergie.

Radiochirurgie

Administration d'une dose unique de rayonnement. La radiochirurgie est, par définition, stéréotaxique.

Radiothérapie adaptée à l'hétérogénéité de la tumeur/dose painting

Modulation de la forme et de l'intensité de l'irradiation par l'emploi d'un collimateur multilames, de petites lames en tungstène pénétrant dans le faisceau produit par l'accélérateur linéaire. La modulation d'intensité résulte de réadaptations successives de la position des lames. Le fractionnement du faisceau initial en de multiples sous faisceaux successifs permet d'attaquer le volume cible de façon non homogène.

Radiothérapie adaptée en continu/adaptative radiotherapy, AR

Adaptation de la dose de radiation du fait d'une divergence entre la dose cumulée (séance après séance) et la dose planifiée consécutive à une déformation majeure de la cible tumorale ou en présence d'organes à risque.

Radiothérapie guidée par l'image /image guided radiotherapy, IGRT

Dispositifs d'imagerie équipant l'accélérateur qui permettent une visualisation tumorale, soit directe (imagerie en coupe) soit indirecte (imagerie bi-dimensionnelle de projections radiographiques combinée à des repères radio-opaques ou radio-émetteurs). L'approche la plus simple d'IGRT consiste à déplacer le patient pour repositionner la tumeur dans sa situation théorique définie au moment de la planification.

Radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne

Modalité de radiothérapie externe hypofractionnée, guidée par imagerie, hautement conformationnelle et précise, qui consiste à irradier une cible extracrânienne en une seule séance ou en un petit nombre de fractions, à l'aide d'une dose radicale (efficacité biologiquement équivalente aux doses conventionnelles (1,8-3 Gy/fraction)).

Radiothérapie synchronisée avec la respiration

Adaptation des faisceaux d'irradiation à la tumeur en mouvement par un blocage de la respiration (apnée) ou une respiration libre avec déclenchement de l'irradiation automatiquement de manière synchronisée à un niveau respiratoire donné (gating) ou en suivant en temps réel le mouvement de la tumeur pendant l'irradiation (tracking).

Repérage des mouvements des tumeurs

Technique qui consiste à faire coïncider la tumeur avec le faisceau d'irradiation en continu durant le traitement et en temps réel (tracking).

Statif

Socle comportant une tige verticale pouvant recevoir divers dispositifs.

INTRODUCTION

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et la Direction québécoise de cancérologie (DQC) entendent faire profiter les Québécois atteints de cancer de services en radio-oncologie fondés sur des preuves scientifiques. Douze centres de radio-oncologie offrent des services de radiothérapie au Québec. La DQC souhaite que le déploiement technologique soit fait dans les centres selon une planification ordonnée dans la perspective d'un réseau de lutte contre le cancer et en tenant compte des projets de modernisation des centres hospitaliers universitaires.

La DQC a fait appel à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour évaluer la pertinence et l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (*Stereotactic Ablative Radiotherapy extracerebral*, SABRe aussi connue sous l'appellation *Stereotactic Body Radiation Therapy*, SBRT) dans la prise en charge des cancers pulmonaires, abdominaux et pelviens, et ce, afin d'acquérir des équipements de radiothérapie qui pourront, entre autres, suivre en temps réel le mouvement de la tumeur pendant l'irradiation, comme le permet la technologie VERO (Brainlab). D'autres équipements sont utilisés ou adaptés à cette fin et ils sont disponibles sur le marché mondial, notamment CyberKnife (Accuray), Hi-Art, TomoTherapy (Accuray), Novalis (Brainlab), Novalis TX (Varian et Brainlab), Trilogy (Varian), TrueBeam (Varian) et Elekta Axesse (Elekta) [Hulstaert *et al.*, 2013a]. Ces équipements permettent la radiothérapie externe hypofractionnée, guidée par imagerie, hautement conformationnelle et précise, qui consiste à irradier une cible extracrânienne en une seule séance ou en un petit nombre de fractions, à l'aide d'une dose radicale dont l'efficacité est biologiquement équivalente aux doses conventionnelles [Sahgal *et al.*, 2012].

1 QUESTIONS D'ÉVALUATION

Le demandeur a formulé plusieurs questions générales sur la radiothérapie stéréotaxique en mode hypofractionné équipée d'une technologie de pistage en temps réel des mouvements de la tumeur et une question spécifique à la technologie VERO. Parmi ces questions, les plus importantes et sur lesquelles porte cette note informative sont les suivantes :

- Quelles sont l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe)?
- Quelle est l'utilisation optimale de la SABRe dans le traitement des cancers (excluant les cancers du cerveau)?
- La SABRe apporte-t-elle des bénéfices probants pour les patients atteints d'un cancer de la prostate?
- Y a-t-il un nombre minimal de cas requis par année pour assurer la qualité du traitement?
- Quel type d'appareil devrait être utilisé et dans quelle(s) indication(s)?
- Quelles sont les spécifications selon les différents fabricants?
- Quelle est la valeur ajoutée de la technologie VERO par rapport aux autres appareils?

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Efficacité et innocuité de la SABRe

Pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe) et l'organisation des services, la recherche documentaire s'est limitée à la consultation des principaux sites Web, en français et en anglais, propres à l'oncologie et à l'évaluation des technologies et des modes d'intervention d'après le guide sur les revues systématiques du Centre for Reviews and Dissemination du Royaume-Uni. La stratégie de recherche a été construite, sans filtre temporel, sur des cycles itératifs utilisant la combinaison simple des mots-clés suivants : radiothérapie stéréotaxique extracrânienne/*Stereotactic Body Radiation Therapy*. Seuls les sites disponibles en octobre 2013 et faisant état de renseignements pertinents sont présentés à l'annexe I.

2.2 Efficacité et innocuité de la SABRe dans le cancer de la prostate

Concernant le cancer de la prostate, une recherche documentaire a été faite dans les principales bases de données pour la période de janvier 2008 à octobre 2013 (MEDLINE par l'intermédiaire de PubMed, EBM Reviews (Cochrane et bases CRD), EMBASE, Web of Science, CINAHL, NICE, HAS, INAHTA, AHRQ et Google Scholar) (annexe II). Cette recherche de la littérature visait à mettre à jour le rapport de l'AHRQ publié sur le sujet en 2010 et elle a permis de repérer 104 publications. Aucune évaluation formelle de la qualité des études n'a été faite. Toutefois, la hiérarchie des preuves a été respectée pour ne retenir que celles offrant les meilleurs devis méthodologiques. Les études d'efficacité et d'innocuité sur le traitement d'une récurrence (locale, ganglionnaire ou métastatique) du cancer de la prostate par la SABRe ont été exclues.

2.3 Efficacité clinique de la technologie VERO

Pour évaluer l'efficacité clinique de la technologie VERO, une recherche de la littérature dans la base de données PubMed a été effectuée avec les mots clés suivants : Vero radiotherapy toxicity, tumor control, survival, quality of life et biochemical control sans restriction quant à l'horizon temporel et à la langue.

2.4 Données économiques

La technique boule de neige à partir d'une revue systématique a permis de repérer huit analyses économiques [Bijlani *et al.*, 2013]. Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé de Belgique et le Medical Services Advisory Committee (MSAC) d'Australie ont publié une analyse de coûts sur la SABRe respectivement en 2013 et 2012.

3 RÉSULTATS

3.1 Résultats de la recherche documentaire

Huit rapports ont été répertoriés sur la SABRe, dont trois produits par le MSAC, qui concernent les cancers de la prostate et du poumon. Deux autres publiés, par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) des États-Unis, portent sur la SABRe en général (2011) et plus précisément sur la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate (2010). Chacun des organismes suivants a aussi produit un rapport général sur la SABRe : National Health Services (NHS) d'Angleterre (2011), l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) (2009) et la Haute Autorité de Santé (HAS) de France (2006). Trois guides cliniques font des recommandations sur la SABRe selon le type de cancers, soit ceux de la National Guideline Clearinghouse (NGC) des États-Unis, du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) d'Angleterre et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) des États-Unis. De plus, le guide du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) sur l'utilisation de la SABRe pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules a été consulté et pris en considération [INESSS, 2014]. Pour le cancer de la prostate, 19 études primaires et une revue systématique ont été repérées depuis la publication du rapport de l'AHRQ en 2010.

Notre recherche documentaire n'a repéré aucune étude comparative randomisée faisant état de l'efficacité clinique de la technologie VERO. Toutefois, trois articles sur quinze ont été retenus et évaluent la performance technique de cette technologie.

S'ajoutent aux huit analyses économiques, une analyse de coûts de la SABRe pour le cancer de la prostate [MSAC, 2012a] et le cancer du poumon [MSAC, 2012b]. Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé de Belgique a produit deux publications sur l'évaluation du coût par la méthode ABC pilotée par le temps [Hulstaert *et al.*, 2013a; 2013b].

3.2 Progrès technologiques en radiothérapie

Développée initialement pour traiter les lésions intracrâniennes, la technique exigeait la fixation d'un cadre stéréotaxique pour obtenir une immobilité complète de la tête durant l'irradiation. Ce cadre rendait l'irradiation fractionnée difficilement envisageable. La radiothérapie stéréotaxique extracrânienne contourne cette difficulté en utilisant des dispositifs d'imagerie à rayons X pour le positionnement stéréotaxique, et parfois des marqueurs implantés dans le corps [Noël et Moty-Monnereau, 2006]. Trois axes d'optimisation technique mis en évidence par la Société française de radiothérapie oncologique témoignent des progrès technologiques récents pour définir la cible tumorale, optimiser la distribution de la dose d'irradiation et tenir compte des variations anatomiques [Chauvet *et al.*, 2013].

Une meilleure définition de la cible tumorale

La scannographie, l'imagerie métabolique ou fonctionnelle et l'IRM définissent précisément la cible tumorale. Ces avancées technologiques permettent l'adaptation de la radiothérapie à la morphologie et au métabolisme de la tumeur, ainsi qu'à sa prolifération. Ce travail de précision améliore les résultats mais requiert de plus en plus de temps et un accès aux différentes

modalités d'imagerie, notamment la TEP et l'IRM. Ces modalités d'imagerie ne seront pas abordées dans ce document.

Une optimisation de la distribution de la dose délivrée

De nouvelles technologies de distribution des doses permettent des calculs plus rapides et complexes. L'automatisation facilite la multiplication des faisceaux d'irradiation et permet une plus grande modulation de leur forme et de leur débit. Parmi les nouvelles technologies, on compte la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), la tomothérapie hélicoïdale et archthérapie volumétrique modulée (VMAT), la curiethérapie, la protonthérapie et l'irradiation peropératoire et l'orthovoltage de même que la SABRe qui fait l'objet de cette note informative.

La SABRe permet d'espérer un contrôle local non atteint par l'irradiation conventionnelle fractionnée mais elle présente aussi un risque élevé de complications du fait des hautes doses irradiant les tissus sains [Noël et Moty-Monnereau, 2006]. L'administration de la SABRe nécessite certaines précautions, notamment :

- une immobilisation convenable limitant tout mouvement, principalement à l'occasion de séances prolongées de traitement;
- un repositionnement sur table pour chaque fraction de traitement;
- une prise en considération convenable des mouvements internes des organes, y compris les mouvements respiratoires, principalement entre la planification du traitement et le traitement proprement dit;
- une distribution de doses permettant de bien couvrir le volume tumoral, tout en présentant une chute de doses très rapide vers les organes à risque autour de la tumeur. Ce traitement doit être très conformationnel afin que l'isodose¹ de prescription soit au plus près des limites de délimitation du volume tumoral;
- un enregistrement des données anatomiques du patient, un traitement administré selon une méthode 3D/4D liée à un système de repérage. Ce système de repérage dépend de marqueurs dont la position met en relation la tumeur et le système de dispensation de la dose. Un traitement stéréotaxique est directement lié à ces marqueurs;
- l'utilisation d'un nombre peu élevé de fractions (1 à 5) avec des doses radiobiologiquement élevées par fraction (6 Gy, mais pouvant atteindre 20 ou 30 Gy).

Un meilleur contrôle des variations anatomiques et des mouvements

De nombreuses variations anatomiques peuvent survenir entre ou pendant les séances de radiothérapie, telles que des déplacements du patient (malgré les repères et systèmes de contention utilisés), des mouvements du volume cible (mouvements d'organes, respiration), des variations de volume et de forme de la tumeur ou des organes à risque. La distribution de la dose administrée ne correspond plus à la dose prévue, exposant ainsi à un risque de sous-dosage de la

¹ Un profil de distribution de dose de radiation, constitué des courbes d'isodose, est construit de sorte que le volume cible tumoral planifié reçoive la dose appropriée et que la dose administrée diminue abruptement à l'extérieur de celui-ci.

tumeur (et donc à une augmentation du risque d'échec) ou à un surdosage des tissus sains (et donc à une augmentation du risque d'effets indésirables) [Chauvet *et al.*, 2013]. Les techniques de guidage par l'image (IGRT) et la radiothérapie synchronisée avec la respiration visent à détecter et à corriger ces variations pour que la dose administrée corresponde à celle planifiée. Rappelons que, corrélant l'ensemble des données recueillies, certains logiciels sont à même de définir les coordonnées cartésiennes de la cible tumorale à tout moment du cycle respiratoire et de planifier une radiothérapie en quatre dimensions qu'il faut administrer précisément.

Avec l'introduction du système Novalis en 2000 et des prototypes consécutifs de l'ExacTrac IGRT, un protocole de radiothérapie hypofractionnée a été élaboré pour traiter les tumeurs pulmonaires et les métastases hépatiques. Ces systèmes, y compris le système VERO, tiennent compte du mouvement des cibles par guidage audio-visuel et suivi dynamique en temps réel [Verellen *et al.*, 2010].

Selon le Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge, on peut distinguer quatre options de contrôle de la respiration pendant le traitement des tumeurs pulmonaires, soit la respiration:

- 1) libre avec suivi en temps réel des mouvements de la tumeur pendant l'irradiation;
- 2) libre sans localisation;
- 3) retenue (apnée);
- 4) libre avec déclenchement de l'irradiation automatiquement, ou manuellement par le patient, de manière synchronisée avec un niveau respiratoire donné.

L'efficacité relative de ces quatre options thérapeutiques reste inconnue à ce jour [Hulstaert *et al.*, 2013a]. Le choix dépend notamment, de la capacité du patient à maîtriser sa respiration et à comprendre les consignes si sa collaboration est requise.

3.3 Description et performance de la technologie VERO

Description de la technologie VERO

La technologie VERO de la compagnie Brainlab désigne un accélérateur linéaire de bande-C d'énergie 6 mégavolts (MV) pouvant réaliser des traitements en modulation d'intensité (IMRT, VMAT) et guidé par l'image (IGRT) ainsi que de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe). Il s'agit d'un accélérateur linéaire de grande taille (plus de 4 mètres au total) qui permet de réaliser des traitements complexes avec un système de suivi des mouvements de la tumeur en temps réel (gestion intrafraction) et de repositionnement à chaque séance (gestion interfraction) [Pointreau *et al.*, 2012]. L'assemblage accélérateur/MLC est installé sur un anneau avec des cardans permettant des rotations en inclinaison (ou gîte) et en roulis. Un système de caméras permet de mesurer la position de l'objet (marqueur infrarouge) et le faisceau de suivi en utilisant le champ lumineux de l'accélérateur linéaire [Depuydt *et al.*, 2011].

Plus précisément, le système VERO est équipé de deux cardans orthogonaux qui supportent l'assemblage accélérateur/MLC et permettent des mouvements du faisceau thérapeutique de types gîte et roulis. Ce mécanisme assure le suivi en temps réel des mouvements des tumeurs,

découplé de toute modulation d'intensité par MLC dynamique. L'excursion maximale est de 4,4 cm (ou 2,5 degrés) dans le plan de l'isocentre dans les deux directions. Deux systèmes d'imagerie sont attachés à l'anneau à ± 45 degrés de l'axe du faisceau. Le système d'imagerie permet d'acquérir des images volumétriques et des images orthogonales rayons X simultanées à une fréquence de 15 paires/seconde [Depuydt *et al.*, 2013]. D'autres détails sur la technologie VERO sont fournis par le fabricant².

L'énergie de photons (6 MV) rend l'appareil moins polyvalent si on veut l'utiliser pour l'irradiation conventionnelle des autres tumeurs, notamment celles en profondeur. Toutefois, les tumeurs en profondeur sont traitées en VMAT et rarement avec des énergies de 18 ou 23 MV. L'énergie de photons de 6 MV correspond à celle utilisée en SABRe.

Efficacité clinique et performance technique de la technologie VERO

La recherche documentaire n'a repéré aucune étude faisant état de l'efficacité clinique de la technologie VERO en termes de réduction des effets indésirables, d'augmentation des taux de survie et de contrôle tumoral, d'amélioration de la qualité de vie des patients et des paramètres biochimiques utilisés pour le suivi clinique. Toutefois, trois études en ont évalué la performance technique.

Depuydt et ses collaborateurs [2013] ont évalué le suivi en temps réel des mouvements des tumeurs (*tracking*) par le système VERO en contexte clinique simulé pour le traitement de cinq patients atteints d'un cancer du poumon et de métastases hépatiques. Au préalable, des marqueurs fiduciaires ont été implantés dans la tumeur pour suivre ses mouvements en temps réel sans toutefois activer le faisceau de 6 MV de l'accélérateur linéaire. Les paramètres mesurés étaient le temps d'exécution des opérations, la fiabilité de la localisation tumorale et l'exposition à l'imagerie. Le temps moyen entre l'entrée du patient dans la salle de traitement et le premier traitement était d'environ 9 minutes. Le temps pour construire le modèle de corrélation (T4DM) était de 3,2 minutes. Des erreurs d'alignement (*tracking*) de 0,55 et 0,95 mm (1σ) ont été observées pour les mouvements du faisceau de types gîte et roulis. L'intervalle d'erreur d'alignement, exprimé comme le percentile 90 % du vecteur d'alignement 2D vu du faisceau, est de 3,08 mm. L'intervalle d'erreur d'alignement moyen et son écart-type sont respectivement de - 0,45 mm et 0,95 mm pour les mouvements du faisceau de types roulis et de 0,25 mm et 0,55 mm pour les mouvements de type gîte. Le système VERO offre une capacité fonctionnelle complète et une performance comparable à celle des autres systèmes de suivi en temps réel sans lesquels l'erreur d'alignement peut atteindre 10 mm.

La performance technique a été évaluée pour différents équipements de radiothérapie stéréotaxique munis de systèmes de suivi des mouvements des tumeurs en temps réel (VERO, Novalis, Truebeam, Compac, Infinity et Hi Art) au moyen de deux types de films radiosensibles (Kodak EDR2 et ISP EBT2) [Depuydt *et al.*, 2012]. La configuration des appareils permet de mesurer seulement certaines rotations. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

² Vero SBRT [site Web du fabricant Brainlab], disponible à : <http://www.brainlab.com/product/item/vero-sbrrt> (consulté le 11 octobre 2013).

Tableau 1 Mesures du rayon de l'isocentre pour différents équipements

Fabricant	Brainlab/MHI					Brainlab/ Varian	Varian	Elekta	Elekta	Tomotherapy
Type d'équipement	VERO 2010	VERO 2010	VERO 2010	VERO 2011	VERO 2011	Novalis	Truebeam	Compac	Infinity	Hi Art
Type de statif	Anneau	Anneau	Anneau	Anneau	Anneau	Bras C	Bras C	Bras C	Bras C	Anneau
Lieu	BL	UZB	Como	UTSW	IEO	UZB	USZ	UZB	UZB	UZB
Type de film	EDR2	EDR2	EBT2	EBT2	EBT2	EDR2	EBT2	EDR2	EDR2	EDR2
Mesure du rayon de l'isocentre (millimètres)										
Statif	0,39	0,40	0,43	0,12	0,25	0,28	0,09	0,23	0,26	0,87
Collimateur	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	0,03	0,09	0,01	0,01	S.O.
Anneau	0,05	0,01	0,06	0,02	0,08	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Table/couche	/	/	/	/	/	0,38	0,03	0,09	0,54*	S.O.
Oscillation	/	0,06	/	/	/	0,44	0,18	0,25	0,51	S.O.

*base de construction; BL : siège social de Brainlab; UZB : Universitair Ziekenhuis Brussel; Como : Ospedale Sant'Anna, Como, Italie; UTSW : University of Texas Southwestern; EIO : European Institute of Oncology; USZ : Universitäts Spital Zurich.

Les trois premiers appareils VERO installés en 2010 montrent des résultats comparables en termes de rotation d'anneau et de statif. Les deux appareils VERO installés en 2011 ont un rayon de l'isocentre plus réduit respectivement de 0,12 et 0,25 mm comparativement à la moyenne (0,41 mm) des trois autres équipements VERO. Par contre, il n'y a pas de différence majeure du rayon de l'isocentre pour la rotation d'anneau. Il n'a pas été possible de dégager des conclusions générales sur les différentes performances mécaniques des statifs en anneau ou en C en raison de différences dans l'exactitude de la procédure d'alignement du faisceau MLC. Cependant, le système en anneau le plus performant de cette étude, un système Brainlab/MHI VERO, et le système en C le plus performant, un système Varian TrueBeam, ont démontré une performance mécanique comparable : un rayon d'isocentre statif de 0,12 et 0,09 mm respectivement, une rotation d'anneau/table de moins de 0,10 mm pour les deux systèmes et une oscillation de 0,06 et 0,18 mm respectivement. Le système VERO offre donc une exactitude de procédure comparable à celle des autres équipements. La méthodologie décrite dans cette étude peut être utilisée pour surveiller la constance de la performance mécanique des appareils de traitement de haute précision avec des moyens disponibles dans un environnement clinique de radiothérapie.

Un outil d'évaluation de la qualité de l'image a été développé afin d'irradier les tumeurs avec une fiabilité géométrique élevée et il a été testé sur trois équipements de radiothérapie, soit les systèmes VERO (Brainlab), Trilogy (Varian) et SynergyS (Elekta) [Mao *et al.*, 2011]. Pour les trois appareils, les déviations d'angle de source des faisceaux MV et kV ont été inférieures à 0,8 degrés. Sur les systèmes Trilogy et SynergyS, les décalages des centres de détecteurs MV et kV sont de moins de 2 mm en moyenne avec un décalage maximal allant jusqu'à 3 mm; le décalage du centre nominal et observé du détecteur kV sur la technologie VERO diffère d'environ 1 cm. Plus de recherche est nécessaire afin de déterminer comment ces incertitudes géométriques touchent l'imagerie et compromettent l'irradiation. Toutefois, cette étude montre que la qualité de l'image offerte par les trois équipements est comparable à celle d'autres systèmes.

3.4 Autres technologies offrant la SABRe

Les principaux fabricants d'appareils de radiothérapie (Accuray, Brainlab, Elekta, OSL, Siemens et Varian) ont présenté les caractéristiques de leur équipement permettant d'offrir la SABRe

[National Radiotherapy Implementation Group, 2011]. Chaque système possède des avantages techniques et cliniques. Toutefois, le nombre de patients pouvant en bénéficier est faible dans plusieurs centres et un accélérateur linéaire polyvalent pourrait être plus approprié. Les équipements ont été classés en trois catégories pour faciliter la prise de décision, soit un équipement : ayant de multiples fonctionnalités (catégorie 1) ; spécialisé en SABRe (catégorie 2) et de haute précision (catégorie 3). Les caractéristiques, les avantages et les désavantages sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 Caractéristiques des équipements utilisés pour administrer la SABRe

Catégorie	Équipement	Caractéristiques	Avantages	Désavantages
1	Elekta Synergy Siemens Oncor/Artiste Varian Clinac	Largeur de lames 5 à 10 mm Exactitude isocentrique 1 à 2 mm Imagerie volumétrique embarquée Traitement 3D conforme, IMRT ou VMAT	Traitement relativement rapide Mouvement interfraction peut être géré Mouvement intrafraction peut être géré à l'aide de la synchronisation de l'image (gating) ou du contrôle respiratoire.	Excursion isocentrique assez élevée Pas de limitations en termes de faisceaux non coplanaires Le traitement ne s'adapte pas au mouvement interfraction à moins d'utiliser la synchronisation de l'image (gating) ou le contrôle respiratoire.
2	Elekta Axesse Varian Trilogy/Truebeam	Largeur de lames ≤ 4 mm MLC Exactitude isocentrique 1 mm Imagerie volumétrique embarquée Traitement 3D conforme, IMRT ou VMAT	Faible excursion isocentrique Traitement relativement rapide Mouvement interfraction peut être géré. Mouvement intrafraction peut être géré à l'aide de la synchronisation de l'image (gating) ou du contrôle respiratoire.	Pas de limitations en termes de faisceaux non coplanaires Le traitement ne s'adapte pas au mouvement interfraction à moins d'utiliser la synchronisation de l'image (gating) ou le contrôle respiratoire.
2	Brainlab Exactrac Novalis Tx	Largeur de lames 2,5 mm Exactitude isocentrique 1 mm Imagerie kV stéréoscopique embarquée Traitement 3D conforme, IMRT ou VMAT	Traitement relativement rapide Mouvements inter et interfraction peuvent être gérés. Imagerie volumétrique	Pas de limitations en termes de faisceaux non coplanaires
3	OSL Tomotherapy	Traitement hélicoïdal d'IMRT MLC binaire Champs coplanaires seulement	Très conforme Mouvement interfraction peut être géré	Traitement plus long que sur un accélérateur linéaire (linac) conventionnel Le traitement ne s'adapte pas au mouvement interfraction.
3	Accuray CyberKnife	Irradiation robotisée non isocentrique de faisceaux circulaires non coplanaires Imagerie kV stéréoscopique embarquée Exactitude de positionnement du faisceau ($< 0,12$ mm) et erreur totale du système $\leq 0,95$ mm (inclut imagerie, planification, alignement et visée du faisceau)	Très conforme Grand nombre de faisceaux non coplanaires pour chaque patient Mouvements inter et interfraction gérés automatiquement à chaque traitement. Pour la gestion du mouvement respiratoire : synchronisation en temps réel du faisceau et de la cible tumorale.	Traitement plus long que sur un accélérateur linéaire (linac) conventionnel.

Selon l'AHRQ, la SABRe peut être administrée par des accélérateurs linéaires spécialisés ou non [Tipton *et al.*, 2011]. Un système complexe de positionnement, l'immobilisation du patient, un collimateur multilames avec des lames de largeur standard ou millimétriques, un système de suivi de type stéréotaxique, un système avancé de contrôle et un logiciel de planification des traitements sont des modifications requises afin qu'un accélérateur linéaire effectue des traitements de SABRe. Ainsi, les systèmes non spécialisés permettent des traitements de

radiothérapie conventionnelle, d'IMRT et de SABRe tandis que les systèmes spécialisés offrent uniquement des traitements de SABRe. La SABRe est employée en irradiation segmentée (*step-and-shoot*³) ou de façon dynamique. En irradiation segmentée, le faisceau s'arrête le temps que le statif atteigne la prochaine position planifiée. La collimation dynamique permet l'irradiation continue du faisceau pendant le déplacement du collimateur et du statif. Les avantages d'une irradiation dynamique incluent une réduction du temps de traitement, une diminution des mouvements des organes pendant le traitement et une augmentation du nombre de patients traités. À ce jour, aux États-Unis, douze systèmes commerciaux sont disponibles avec des options particulières pour les traitements de SABRe.

3.5 Indications de la SABRe selon le type de cancers

Les techniques innovantes de radiothérapie stéréotaxique du corps entier ont fait leur apparition au début des années 90 en Suède [Noël et Moty-Monnereau, 2006]. Depuis, des progrès technologiques ont été réalisés à des fins curative, palliative et symptomatique. La SABRe fait partie des techniques innovantes en radiothérapie et cette section fait état de l'efficacité et de l'innocuité des traitements principalement à visée curative.

En 2011, l'AHRQ a réalisé une revue systématique de la littérature sur la SABRe pour le traitement des tumeurs solides extracrâniennes. L'Agence note que cette technologie est utilisée dans plusieurs types de cancer même si la majorité des études ont porté sur les tumeurs broncho-pulmonaires [Tipton *et al.*, 2011]. Aucune des 124 études répertoriées de janvier 2000 à décembre 2010 n'incluait un groupe de comparaison direct avec d'autres technologies de radiothérapie. Les auteurs n'ont pu comparer l'efficacité et la sécurité de la SABRe par rapport aux autres traitements de radiothérapie. La majorité des études de cette revue (n = 68) portaient sur le traitement des tumeurs broncho-pulmonaires et des tumeurs gastro-intestinales (n = 27). Moins de dix études ont été repérées pour les autres indications (multiples sièges, prostate, rein, région pelvienne, sacrum, utérus et thyroïde). Les critères d'inclusion des patients dans ces études sont résumés dans le tableau 3.

³ L'irradiation segmentée consiste en une succession de périodes d'irradiation avec les lames immobiles et de périodes de déplacement de lames où le faisceau est interrompu, d'où la dénomination anglophone *step and shoot*, littéralement « avance et tire ». La superposition de ces segments conduit, au final, à une fluence modulée sur la surface totale de l'irradiation.

Tableau 3 Critères d'inclusion des patients dans les études de la revue systématique de l'AHRQ

Type de cancers	Nombre d'études	Nombre total de patients	Critères d'inclusion
Poumon/ Thorax	68	4 418	Confirmation histologique de cancer, inopérable, refus de chirurgie, taille de la tumeur (3 à 7 cm), fonction pulmonaire, aucun antécédent de RT ou RT reçue dans un délai adéquat avant la SABRe, espérance de vie minimale, envahissement des tissus ou structures avoisinants, statut de performance OMS/ECOG de 0 à 2, statut de performance de Karnofsky < 60.
Côlon/ Foie/ Pancréas	27	1 281	Confirmation histologique de cancer, inopérable, résection non indiquée, taille tumorale, aucun antécédent de RT, espérance de vie minimale, statut de performance OMS/ECOG < 2, statut de performance de Karnofsky > 60.
Multiples sièges*	10	610	Inopérable, ≤ 5 métastases confinées à un organe, statut de performance OMS/ECOG < 2, statut de performance de Karnofsky ≥ 70.
Prostate	7	217	Faible risque, pronostic favorable, pronostic intermédiaire.
Rein	6	88	Maladie récurrente, inopérable, taille tumorale, espérance de vie minimale, statut de performance de Karnofsky > 60.
Pelvis/ Sacrum/ Utérus	5	89	Inopérable, taille tumorale, statut de performance OMS/ECOG 1 ou 2.
Thyroïde	1	9	Ganglions lymphatiques récurrents inopérables, statut de performance de Karnofsky ≥ 70.

RT : Radiothérapie

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

* Plusieurs sièges tumoraux (poumon, thyroïde, rein, côlon) présents par étude

On fait mention de la radiation par photons dans toutes les études. Les équipements étudiés comprennent des accélérateurs linéaires modifiés (n = 47), le CyberKnife (n = 39), le Novalis Shaped Beam ou Clinac (n = 16), le Body GammaKnife (n = 1), la tomothérapie Hi-Art (n = 2), le FOCAL unit (n = 1) et le Synergy systems (n = 6). La plupart des études décrivent l'accélérateur linéaire utilisé, les angles des faisceaux, les mouvements des lames des collimateurs, les techniques de contention corporelle, l'imagerie pour planifier les traitements, les systèmes de planification/algorithmes, les techniques pour la localisation des tumeurs, la synchronisation avec la respiration et le guidage par l'image.

Selon l'AHRQ, les avantages de la SABRe ont trait à l'administration de doses élevées de radiation en 1 à 5 fractions en quelques jours comparativement à la radiothérapie standard (2D-CRT, 3D-CRT, IMRT) dont les traitements varient entre 25 à 50 fractions administrées 5 jours par semaine pendant 5 à 10 semaines. En revanche, l'administration de la SABRe est compliquée par les mouvements inter et intrafraction des organes cibles.

Les principaux effets indésirables dépendent de la capacité à maintenir la distribution de la dose prescrite par un contrôle strict de la qualité des images tumorales et une vérification régulière de ces images. En cas d'erreur de ciblage, les lésions aux tissus sains seront plus importantes étant donné les doses élevées de radiation. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans cette revue systématique sont la douleur, la fatigue, la nausée, les hémorragies et la diarrhée. À noter que certains patients recevaient d'autres traitements concomitants contre le cancer durant les études.

En somme, les données de l'AHRQ venant des études non randomisées prospectives et rétrospectives le plus souvent à groupe unique soutiennent l'utilisation de la SABRe pour le traitement à un stade précoce du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), des (oligo)métastases⁴ au foie et aux poumons de même que des tumeurs spinales et paraspinales. Les preuves pour des indications supplémentaires restent très limitées.

Le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a élaboré un guide de pratique clinique sur l'utilisation de la SABRe pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. Les études retenues par le CEPO ont été comparées à celles sélectionnées en 2011 par l'AHRQ. Aucune étude comparative directe entre la SABRe et les autres technologies de radiothérapie n'a été repérée pour le traitement du CPNPC. Dix nouvelles études prospectives s'ajoutent à celles de la revue systématique de l'AHRQ et elles font état de résultats avantageux par rapport à ceux de la radiothérapie conventionnelle pour améliorer, la survie globale et la survie spécifique au cancer et pour contrôler localement les tumeurs de petite taille (stade T1-T2N0M0) inopérables pour des raisons médicales ou d'un refus de la chirurgie par le patient. Une synthèse des résultats obtenus par comparaison indirecte est fournie à l'annexe III. L'analyse détaillée de ces résultats est aussi disponible dans le guide du CEPO et elle ne modifie pas les conclusions précédentes de l'AHRQ.

Le NHS a aussi recommandé la SABRe comme standard de soins pour le traitement du cancer du poumon inopérable de stade I [National Radiotherapy Implementation Group, 2011]. Pour les patients sélectionnés ayant des tumeurs périphériques inopérables pour des raisons techniques, des co-morbidités ou le refus du patient, la SABRe offre des taux élevés de contrôle local et une faible morbidité. Pour les autres types de cancer (prostate, pancréas, rein, foie, rachis, tête et cou), les oligométastases et les métastases hépatiques, la revue des données probantes en 2010 situait la SABRe parmi les options cliniques à considérer.

En 2006, la HAS a reconnu un intérêt technique de la SABRe par le Cyberknife pour la prise en charge des tumeurs du rachis. La SABRe permet d'augmenter la dose sans accroître le risque de complications. Le risque de myélite radique à 5 ans varie de 0,2 à 5 % pour des doses comprises entre 38 et 70 Gy administrées par fraction de 2 Gy par jour. Ce risque est inférieur à 1 % pour des doses inférieures à 45 Gy administrées par fractions de 1,8 à 2 Gy par jour. Le risque de myélite radique est non seulement lié à la dose totale (DT), à la dose par fraction, à la durée de traitement, mais aussi au volume de moelle épinière irradié et, pour certains, à la vascularisation médullaire. Ainsi la DT induisant 5 % de myélite à 5 ans (DT 5/5) varie de 45 à 50 Gy. Pour certains auteurs, la DT 5/5 serait plus proche de 60 Gy. Les doses acceptées à ce jour dans la moelle épinière sont très insuffisantes pour éliminer définitivement une lésion tumorale primitive ou secondaire et elles restent à visée symptomatique.

Selon le Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge et dans le projet de registre prévu par l'INAMI, le contrôle des critères d'admissibilité et l'analyse des effets indésirables chez les patients traités par radiothérapie innovante et inscrits au registre du cancer ne peuvent pas être aussi stricts et fréquents que dans un essai clinique. En conséquence, afin de capter à temps les signaux de sécurité du patient, les indications ayant un faible niveau de preuve ne doivent être considérées que dans le contexte d'un essai clinique avec un suivi étroit de la sécurité du patient tel que spécifié dans le tableau 4.

⁴ On entend par oligométastases une diffusion métastatique de la maladie n'atteignant qu'un (ou au maximum deux) organes avec des métastases de petite taille et en nombre limité.

Tableau 4 Indications de la SABRe et surveillance de la sécurité selon le Centre fédéral d'expertise des soins de santé de Belgique (2013)

Indications de la SABRe	Surveillance étroite de la sécurité
Poumon	Non
Métastases pulmonaires	Non
Spinale et paraspinale	Non*
Métastases hépatiques	Non
Foie primaire	Oui
Oligométastases (autre)	Oui
Métastases des ganglions lymphatiques	Oui
Tête et cou	Oui
Pancréas	Oui
Rein	Oui
Prostate	Oui

**Par rapport au document du NHS, où les patients devaient présenter « une activité limitée de la maladie », on a considéré ici que les patients ne devaient présenter « aucune manifestation extra-spinale de la maladie ».*

Les recommandations contenues dans les guides cliniques consultés correspondent aux constats précédents sur l'efficacité et l'innocuité de la SABRe pour traiter les différents types de cancers [NCCN, 2012; NGC, 2012; NICE, 2011].

3.6 SABRe pour le traitement du cancer de la prostate

Un algorithme pour la prise en charge du cancer de la prostate par la SABRe/Cyberknife a été produit récemment [MSAC, 2012a]. Ce traitement a été jugé comparable à la radiothérapie externe et à la curiethérapie selon les experts. La dose totale de radiation a varié entre 33,5 et 38 Gy, administrée en 4 à 5 séances d'une durée de 45 à 60 minutes réparties sur 4 à 10 jours. Les patients admissibles sont ceux présentant un cancer primaire localisé, à faible risque (antigène prostatique spécifique (APS) < 10 ng/mL, score Gleason⁵ ≤ 6 et tumeur primitive T1-T2a⁶) et à risque intermédiaire (APS : 10 à 20 ng/mL ou score Gleason = 7 ou tumeur primitive T2b-c⁷).

L'AHRQ a également réalisé une évaluation comparative de la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate [Ip *et al.*, 2010]. Pour le cancer de la prostate localisé, les auteurs concluent qu'aucun bénéfice définitif ne peut être établi quant au traitement par radiothérapie comparé à l'absence de traitement ou de traitement initial, en raison de l'insuffisance des données disponibles. Les données comparant l'efficacité de différents types de traitements de radiothérapie (curiethérapie, radiothérapie externe, SABRe) ne permettent pas non plus de conclure qu'un type de radiothérapie est supérieur à un autre en termes de survie globale ou de survie sans maladie.

En complément à cette revue systématique de l'AHRQ (2010), une recherche documentaire a permis de sélectionner 19 études primaires et une revue systématique [Seisen *et al.*, 2013] sur le traitement du cancer de la prostate par la SABRe. Les critères pour apprécier l'efficacité de la

⁵ Le score Gleason sur les biopsies évalue l'agressivité histologique de la tumeur.

⁶ T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie ; T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris) ; T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins.

⁷ T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe ; T2c : Atteinte des deux lobes.

SABRe reposaient principalement sur le dosage de l'APS exprimé en ng/mL ou par le taux d'échec biochimique après la radiothérapie. La définition la plus fréquente d'une rechute biochimique était celle de Phoenix (nadir⁸ + 2 ng/mL)⁹ et plus rarement, la version antérieure de l'ASTRO (American Society of Radiation Oncology) spécifiant trois élévations successives de l'APS à trois mois d'intervalle avec une sensibilité de 60 % et une spécificité de 80 % [ASTRO Consensus Panel, 1997]. Les toxicités gastro-intestinales (GI) et génito-urinaires (GU) étaient aussi évaluées, le plus souvent, par l'échelle proposée par le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) à 90 jours pour les toxicités précoces et à plus de 90 jours pour les toxicités tardives. La qualité de vie a également été examinée au moyen de différents questionnaires validés. Les cancers de la prostate localisés étaient classifiés selon leur risque d'évolution, soit faible, intermédiaire ou élevé d'après différentes définitions.

Des 15 études prospectives repérées, deux d'entre elles ont comparé indirectement la SABRe à d'autres formes d'irradiation (IMRT) et à l'hormonothérapie par suppression androgénique [Jabbari *et al.*, 2012] ou à la chirurgie [Katz *et al.*, 2012]. Les douze autres études à groupe unique (série de cas cliniques) ont mesuré l'efficacité ou la toxicité de la SABRe et quatre de ces études ont évalué différents régimes d'hypofractionnement [King *et al.*, 2012; McBride *et al.*, 2012; Freeman et King, 2011; Katz *et al.*, 2010a]. La dernière étude prospective a évalué l'efficacité et la toxicité de la SABRe avec ou sans hormonothérapie [Bolzicco *et al.*, 2010]. S'ajoutent à cela, trois études rétrospectives d'une cinquantaine de patients dont une a comparé la SABRe à l'IMRT [Sood *et al.*, 2013] et deux autres ont évalué des dosimétries différentes [Kang *et al.*, 2011; Townsend *et al.*, 2011]. Une quatrième étude rétrospective plus importante en nombre de patients (n = 339) a comparé la SABRe à la chirurgie [Katz *et al.*, 2012].

Parmi les études primaires, une seule a été réalisée avec un accélérateur linéaire de marque Siemens Primus ou Elekta Synergy [Loblaw *et al.*, 2013]. Toutes les autres études étaient menées à l'aide d'un accélérateur linéaire spécialisé pour la SABRe, le Cyberknife. Les doses de radiation variaient (32 à 38 Gy) de même que le fractionnement (4 à 5 fractions, le plus souvent, administrées en jours consécutifs ou alternés).

Les résultats des 15 études prospectives sont présentés dans la section suivante et à l'annexe IV et ils sont suivis de ceux des quatre études rétrospectives et de la revue systématique.

Résultats des études prospectives sur la SABRe et le cancer de la prostate

Une cohorte de 50 patients non exposés à l'hormonothérapie par suppression androgénique atteints d'un cancer de la prostate à risque faible (60 %) et intermédiaire (40 %) a été traitée par la SABRe avec 4 fractions de 9,5 Gy (38Gy); au moins 95 % du PTV a reçu 100 % de la dose prescrite [Aluwini *et al.*, 2013]. Une dose supplémentaire de 11 Gy par fraction était administrée si la tumeur restait visible à l'IRM. Un rebond de l'APS¹⁰ a été noté chez 7 patients (14 %) pour un intervalle moyen de 12 mois (4 à 22 mois). Après deux ans, la médiane de l'APS nadir a atteint 0,6 ng/mL et le taux sans échec biochimique était de 100 %. Les taux de toxicité GI précoce de grade 2 et 3 étaient de 12 % et 2 % et tardives, de 3 % et 0 % tandis que les toxicités GU précoces

⁸ Le nadir est la concentration de l'APS la plus faible atteinte après radiothérapie. Le délai nécessaire pour atteindre le nadir dépend de la concentration initiale de l'APS, de sa vitesse de décroissance après radiothérapie et de l'existence ou non d'un effet rebond.

⁹ La rechute biochimique correspond à une valeur de l'APS augmentant de 2 ng/mL ou plus au-dessus du nadir. Ainsi un patient dont la valeur de l'APS est descendue à 0,3 ng/mL après la SABRe sera considéré comme étant en rechute biochimique si l'APS remonte au-delà de 2,3 ng/mL.

¹⁰ Le rebond de l'APS correspond à une prostatite inflammatoire radio-induite.

pour les mêmes grades ont égalé 15 % et 8 % et tardives, 10 % et 6 %. Cette étude a examiné la qualité de vie au moyen de questionnaires (International Index of Erectile Function (IIEF) et European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)). À 12 mois, on note une diminution du fonctionnement urinaire et sexuel qui se stabilise à 24 mois.

Un groupe de 84 hommes diagnostiqués pour un cancer de la prostate à risque faible a été traité par 5 fractions de 7 Gy (35 Gy) sur une période de 29 jours (> 99 % du PTV) et suivi pendant 55 mois (temps médian) [Loblaw *et al.*, 2013]. Une médiane de l'APS nadir de 0,51 ng/mL a été notée à 12 mois pour 85 % des patients et un taux sans rechute biochimique à 5 ans de 98 % (IC 95 % : 96 à 100 %). Le rebond de l'APS s'est produit au moins une fois chez 35 patients (42 %) et le temps médian du premier rebond se situait à 18 mois (6 à 42 mois). Des taux de toxicité GI ont été observés précocement de grade 1 (67 %) et 2 (10 %) et tardivement de grade 2 (7 %) et de grade 4 (1 %). Les taux de toxicité GU précoces de grades 1, 2 et 3 se situaient respectivement à 71 %, 19 % et 1 % et les taux de toxicité tardive de grades 1 et 2, à 2 % et 5 %. À 36 mois, 71 patients étaient admissibles à une biopsie transrectale (n = 39) ou transpérinéale (n = 32) et trois d'entre eux (4 %) ont eu une biopsie positive post-traitement. Le score médian au sQOL (sexual Quality Of Life) a diminué significativement, passant de 68 initialement à 50,7 après la radiothérapie, pour les 72 hommes qui ont répondu au questionnaire.

Trois groupes de patients ont été irradiés par différentes modalités d'administration de la radiothérapie [Jabbari *et al.*, 2012]. Le premier groupe de 20 patients (G1) atteints d'un cancer de la prostate à risque faible et intermédiaire a reçu la SABRe (4 fractions de 9,5 Gy : 38 Gy) en monothérapie. Le second groupe (G2) composé de 18 patients à risque intermédiaire et élevé a été traité par l'IMRT (45 à 50 Gy), l'hormonothérapie par un agoniste de LHRH puis par la SABRe (2 fractions de 9,5 Gy : 19 Gy). Une comparaison descriptive indirecte a été faite avec un troisième groupe de 44 patients (G3) aux caractéristiques semblables à celles du groupe 2 et traités par curiethérapie. Au suivi médian de 18,3 mois, l'APS nadir médian était de 0,35 ng/mL (< 0,01 à 2,1) pour les groupes 1 et 2, soit de 0,47 ng/mL (0,2 à 2,1) pour le G1 (suivi médian : 18,1 mois) et de 0,10 ng/mL (0,01 à 0,5) pour le G2 (suivi médian : 23,5 mois). En comparaison, l'APS nadir médian du G3 était de 0,09 ng/mL pour un suivi médian de 48,6 mois. Un APS nadir médian > 1 ng/mL a été noté chez 2 % des cas du G3, 8 % des hommes des groupes 1 et 2 et 15 % pour ceux du G1 pour des suivis médians différents. Au dernier suivi, les groupes 1 et 2 ne montrent pas de récurrence biochimique ou de progression du cancer. La toxicité GU et GI précoce de grade 2, évaluée par l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), pour les groupes 1 et 2 était respectivement de 42 % et 11 %. Aucune toxicité de grade 3 n'a été notée et il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 quant à la toxicité urinaire et rectale de grade 2. Deux patients ont expérimenté une toxicité urinaire tardive de grade 3. Les auteurs ont conclu que la SABRe en monothérapie (G1) et un traitement supplémentaire de SABRe après l'IMRT (G2) montrent une réponse acceptable de l'APS et une toxicité minimale. Les résultats de l'APS nadir suivant une radiothérapie supplémentaire par la SABRe après l'IMRT (G2) apparaissent comparables à ceux du groupe traité par curiethérapie (G3).

Un essai de phase II réalisé auprès de 67 patients à risque faible de cancer de la prostate n'ayant pas reçu une hormonothérapie par suppression androgénique et soumis à 5 fractions de 7,25 Gy (36,25 Gy; 95 % du PTV) 5 jours consécutifs (n = 22) et 3 fois par semaine jours alternés (n = 45) a fait l'objet de 3 publications. En 2011, l'analyse des données d'efficacité pour 41 patients a montré un APS nadir médian ≤ 1 ng/mL dans 93 % des cas à 32 mois et un taux sans récurrence biochimique à 4 ans de 94 % (IC 95 % : 85 à 102 %). Le rebond de l'APS s'est produit chez 29 % des patients à 18 mois (temps médian) [King, 2011; King *et al.*, 2009]. On a noté une différence

significative pour la toxicité rectale tardive favorable au groupe en jours alternés pour chaque item évalué (urgence, fréquence, contrôle, douleur et sang dans les selles) ($p = 0,0035$) et globalement pour les habitudes intestinales ($p = 0,048$) à 6 mois et plus. En 2012, les données de toxicité tardives ont été évaluées selon l'échelle RTOG pour 57 patients [King *et al.*, 2012]. On a aussi noté une diminution significative de la toxicité urinaire de grades 1 et 2 favorable au groupe jours alternés (17 % vs 56 %, $p = 0,007$) de même que pour la toxicité rectale (5 % vs 44 %, $p = 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes quant à la toxicité urinaire de grade 3 et aucune toxicité rectale de grade 3 n'a été observée. Les données sur la toxicité obtenues par les questionnaires sur la qualité de vie (IPSS urinaire et EPIC rectal) publiées en 2009 sont présentées à la fin de cette section [King *et al.*, 2009] de même que celles sur la fonction sexuelle [Wiegner et King, 2010].

Une étude de phase I multicentrique (4 centres) comparait 2 régimes dosimétriques auprès de 45 patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible en arrêt d'hormonothérapie (antagoniste du facteur de libération de l'hormone lutéinisante) depuis 6 mois [McBride *et al.*, 2012]. Dans cette cohorte, 34 patients ont reçu 5 fractions de 7,25 Gy (36,25 Gy) et 10 autres, 5 fractions de 7,5 Gy (37,5 Gy) pour une durée médiane de 7 jours (≥ 95 % du PTV). L'analyse préliminaire des données d'efficacité et de toxicité GU et GI incluait celles d'un patient soumis à un protocole d'irradiation différent mais non spécifié. La qualité de vie a été évaluée par 3 questionnaires (Sexual Health Inventory for Men (SHIM), American Urological Association (AUA), Expanded Prostate cancer Index Composite (EPIC)). Le taux sans progression biochimique à 3 ans s'établissait à 97,7 % tandis que la médiane de l'APS passait de 4,9 ng/mL à 0,2 ng/mL. Neuf patients présentaient au moins un rebond de l'APS $\geq 0,4$ ng/mL à 11,6 mois (temps médian). Tous les patients sont revenus à l'APS nadir d'avant le rebond ou en dessous de celui-ci en 6 mois. La toxicité a été évaluée par l'échelle CTCAE v 4,0 et elle indiquait une toxicité urinaire (fréquence et dysurie) précoce de grade 1 (59 %) et de grade 2 (19 %) de même que 17 % de toxicité tardive de grades 1 et 2 respectivement. Un patient a présenté une obstruction urinaire qui a nécessité une résection prostatique transurétrale. La toxicité rectale a été moins fréquente et elle s'est manifestée par une proctite et de la diarrhée. Dans cette cohorte, 2 patients ont présenté une proctite de grade 3 résolue par une ablation au laser argon. À 36 et 44,5 mois, on a noté une diminution significative du score médian au SHIM ($p = 0,006$; $p = 0,008$) comparativement aux valeurs initiales ce qui témoigne d'une dysfonction érectile chez les 26 répondants. Ces données ont été corroborées par l'EPIC *sexual score* qui révèle une diminution tardive mais significative de la fonction sexuelle au dernier suivi. Par contre, les scores à l'AUA qui évaluaient l'inconfort urinaire n'étaient pas statistiquement différents des valeurs de base de même que ceux au EPIC *urinary score*. Seul le score à l'EPIC *bowel* était statistiquement différent à 36 mois.

Les résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie ont été comparés entre deux cohortes de patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible, soit la cohorte de Stanford (G1) et celle de Naples (G2) [Freeman et King, 2011]. Le G1 a reçu 5 fractions de 7,25 Gy (36,25 Gy) et le G2, 5 fractions de 7 Gy (35 Gy) administrées sur plus de 5 jours (95 % du PTV dans les 2 cas). Pour les 41 patients suivis pendant 5 ans, le taux sans rechute biochimique était de 92,7 % (IC 95 % : 84,7 à 100 %) et la médiane de l'APS nadir, de 0,3 ng/mL. L'APS moyen était significativement plus faible dans le G1 ($0,18 \pm 0,14$ ng/mL) que G2 ($0,51 \pm 0,46$ ng/mL) ($p = 0,002$), pour un suivi moyen de 4,5 mois plus élevé dans le G1 (5,17 vs 4,78 ans). Trois patients ont présenté une rechute biochimique (récidive locale sans métastases) à 33,37 et 42 mois; deux d'entre eux ont reçu une dose de radiation de 35 Gy et le troisième cas, une dose de 36,25 Gy. Les effets

indésirables aigus (dysurie, urgence mictionnelle, pollakiurie¹¹, nocturie et ténésme¹²) ont disparu un mois après la radiothérapie. Aucun patient n'a expérimenté une toxicité rectale tardive de grade 3 ou plus mais on a noté une toxicité de grade 2 (2,5 %) et de grade 1 (13 %). La toxicité urinaire tardive de grades 1, 2 et 3 a été observée chez 25 %, 7 % et 2,5 % des cas respectivement. Les données sur la qualité de vie n'étaient pas spécifiées.

L'hypogonadisme clinique et biochimique défini par un taux sérique de testostérone en dessous de 8 nmol/L de même que la toxicité urinaire et gastro-intestinale après la SABRe ont été évalués chez 26 patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible (53,8 %) et intermédiaire (46,2 %) sans hormonothérapie par suppression androgénique [Oermann *et al.*, 2011]. Au moins 95 % du PTV a reçu 100 % de la dose prescrite, soit 36,25 Gy (5 fractions de 7,25 Gy). Étant donné l'âge des patients, les taux sériques de testostérone étaient faibles 5,55 à 39,87 nmol/L (valeur médiane : 13,81 nmol/L). Un an après la radiothérapie, cette valeur médiane était de 10,50 nmol/L (5,79 à 22,38 nmol/L) et significativement plus faible que la valeur pré-traitement ($p < 0,013$) mais non inférieure à 8 nmol/L. La médiane de l'APS nadir atteignait 0,7 ng/mL à un an. Un taux minimal de toxicité urinaire et gastro-intestinale de grade 1 et 2 a été mesuré par l'échelle NCI-CTC v3 (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria). Un an après la radiothérapie, la perception des patients quant à leur santé physique et mentale était inchangée. Un mois après le traitement, le score moyen à l'AUA et l'EPIC *urinary score* était modifié significativement ($p = 0,0001$) par rapport aux valeurs de base mais ils sont revenus à ces valeurs un an après le traitement. Il en a été de même pour l'EPIC *bowel score* ($p = 0,042$) et l'EPIC hormone ($p = 0,039$) à 1 mois puis retour à la valeur de base à un an. La dysfonction sexuelle évaluée par le score moyen au SHIM et à l'EPIC *sexual* n'était pas statistiquement et cliniquement significative.

La toxicité GI et GU de même que la qualité de vie à court terme ont été étudiées chez 10 patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible et intermédiaire sans hormonothérapie [Aluwini *et al.*, 2010]. À 2 semaines, deux patients souffraient de symptômes rectaux légers de grades 1 et 2 d'après l'échelle RTOG qui ont disparu entre 1 et 3 mois. Un patient a présenté des rectorragies à la deuxième semaine de traitement qui ont été résolues 4 semaines après la radiothérapie. Après 2 semaines de SABRe, cinq patients ont présenté des symptômes urinaires légers et deux autres, des symptômes modérés qui ont persisté jusqu'au dernier suivi pour trois d'entre eux. L'IPSS médian est passé de 7 à 10 après 3 mois puis à 11, après 6 mois; les scores de satisfaction n'ont pas été modifiés malgré cette fluctuation et ils sont demeurés stables après le troisième et sixième mois. Trois patients utilisaient encore des α -bloquants après 2 mois alors qu'ils sont habituellement prescrits pour le premier mois après la radiothérapie. Un autre patient a nécessité un cathétérisme vésical 2 semaines après la SABRe et le cathéter était encore en place au quatrième mois.

Une étude d'efficacité et d'innocuité [Katz *et al.*, 2010a] et de suivi longitudinal [Katz *et al.*, 2013] montrent des résultats favorables à la SABRe par Cyberknife dans une série de 304 cas d'adénocarcinome de la prostate de stade T1cN0M0 (92,2 %) et de stade T2aN0M0 (7,8 %) pour les paramètres suivants : contrôle biochimique (APS), complications intestinales, urinaires et sexuelles. Plus précisément en 2010, un groupe de 50 patients (G1) a été soumis pendant 5 jours

¹¹ La pollakiurie se définit par une fréquence anormalement élevée des mictions.

¹² Le ténésme est une tension douloureuse, dans la région de l'anus ou de la vessie, avec sensation de brûlure et envie constante d'aller à la selle ou d'uriner.

consécutifs à 5 fractions de 7 Gy (35 Gy) (suivi médian 30 mois) et un groupe de 254 patients (G2) a été traité par 5 fractions de 7,25 Gy (36,25 Gy) (suivi médian 17 mois) (au moins 96 % du PTV a reçu 100 % de la dose prescrite dans les 2 groupes). Près de 20 % des cas ont reçu une hormonothérapie par suppression androgénique néoadjuvante. De 15 à 20 minutes avant l'irradiation, tous les patients ont reçu 1 500 mg d'amifostine¹³ en solution saline administrée par voie rectale. Le pourcentage de patients sans hormonothérapie qui ont atteint l'APS nadir cible au fil du temps dans chaque groupe est détaillé à l'annexe III. Un test χ^2 d'indépendance a été effectué et a comparé les doses de 35 Gy et 36,25 Gy.

Dans les 2 cas, les résultats de l'APS inférieurs à 1 ng/ml ($\chi^2 = 5,794$, $p = 0,122$) et inférieurs à 0,5 ng/ml ($\chi^2 = 2,259$, $p = 0,520$), le test χ^2 a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les doses de 35 Gy et 36,25 Gy. Au temps médian (18 mois) 37 patients (16 %) présentaient un rebond de l'APS défini par une augmentation de l'APS > 0,2 ng/mL suivi d'une diminution à la valeur précédente ou en dessous. Le rebond médian était de 0,35 ng/mL (0,2 à 1,08 ng/mL). Dans cette cohorte, deux patients à risque faible et deux autres à risque élevé traités avec la dose de 36,25 Gy ont présenté un échec biochimique; une récurrence locale a été confirmée par biopsie dans un cas à risque élevé. La toxicité aiguë a été définie comme tout événement manifeste et résolu dans les 5 premiers mois après la radiothérapie et elle a été évaluée selon l'échelle RTOG. Aucun patient n'a présenté de complications aiguës de grades 3 et 4. Moins de 5 % des patients (14/303) ont souffert de toxicité aiguë urinaire ou rectale de grade 2 et plus de 70 % d'entre eux ont éprouvé des problèmes urinaires ou rectaux de grade 1.

Après un suivi minimal de 12 mois, un patient du G2 a présenté une toxicité urinaire de grade 3. Dans ce groupe, on a noté des complications urinaires et rectales tardives de grade 2 chez 5,1 % (13/256) et 2,3 % (6/256) des patients. Il n'y avait pas de différences significatives quant aux taux de complications urinaires et rectales entre les deux groupes. La qualité de vie a été évaluée par l'échelle EPIC pour les fonctions urinaires, intestinales et sexuelles. Les scores pour les fonctions urinaires et intestinales ont diminué initialement puis sont revenus aux valeurs de base à 18 mois (suivi médian). Une diminution de 10 % du score à l'EPIC sexuel a été observée. En complément, une enquête auprès des 228 patients sans troubles sexuels initiaux a révélé le maintien de la fonction sexuelle chez 87 % d'entre eux avec ou sans médication pour contrer la dysfonction érectile.

L'étude de suivi longitudinal d'efficacité et d'innocuité, publiée en 2013, comptait 262 patients (304 cas initialement, 16 perdus de vue et 26 décès liés à une cause autre que le cancer de la prostate) et un suivi médian de 60 mois a été assuré à tous les patients. Les taux sans échec biochimique à 5 ans étaient de 97 % (IC 95 % : 93,5 à 98,6 %) dans le groupe à risque d'extension faible, de 90,7 % (IC 95 % : 81,4 à 95,5 %) pour les patients à risque intermédiaire et de 74,1 % (IC 95 % : 39,1 à 90,9 %) pour ceux à risque élevé. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en fonction de la dose d'irradiation (35 Gy vs 36,25 Gy). La toxicité aiguë a été définie comme tout événement manifeste et résolu dans les 3 premiers mois plutôt que les 5 premiers mois après la radiothérapie et les résultats sont les mêmes que ceux publiés en 2010. Dans le groupe 1 (35 Gy), le taux de complications urinaires tardives a été de 6 % (grade 1) et de 4 % (grade 2). Par contre, les taux de complications rectales ont été plus faibles de 4 % (grade 1) et de 2 % (grade 2). Pour le groupe 2 (36,25 Gy), le taux de complications urinaires tardives a été un peu plus élevé à 8 % (grade 1), 9 % (grade 2) et 2 % (grade 3) tandis que la toxicité rectale a été de 5 % pour les grades 1 et 2. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes quant

¹³ Agent organique utilisé en chimiothérapie pour protéger sélectivement les tissus sains.

à la toxicité de même que pour la qualité de vie. Au suivi médian à 60 mois, 75 % des hommes n'éprouvaient pas de problèmes sexuels et 25 % requéraient une médication pour contrer la dysfonction érectile.

La SABRe a été administrée en 5 fractions de 7 Gy (35 Gy) à 28 patients n'ayant pas reçu l'hormonothérapie par suppression androgénique (G1) et à 17 hommes sous traitement hormonal (G2), à risque faible (49 %) et intermédiaire (51 %) d'un cancer de la prostate [Bolzicco *et al.*, 2010]. Chez tous les cas, une diminution de l'APS moyen à 1,48, 0,68 et 0,35 ng/mL s'est produite à 3, 12 et 24 mois. Dans le G1 sans traitement hormonal, l'APS moyen a décliné de 2,24 à 1,10 puis à 0,47 ng/mL à 3, 12 et 24 mois tandis que, pour le G2, la chute a été plus marquée aux mêmes intervalles (0,23, 0,23 et 0,18 ng/mL). Dans le G2, 11 patients avaient un APS initial moyen faible (0,37 ng/mL) qui a continué à descendre significativement à 0,14 ng/mL à 12 mois ($p = 0,0068$). À un an, il y avait une différence significative ($p = 0,02$) de la chute de l'APS moyen favorable aux 14 patients à risque faible (0,42 ng/mL) comparativement aux 17 cas à risque intermédiaire (0,97 ng/mL). Pour 45 patients, les taux de toxicité GI précoce de grades 1 et 2 évalués par l'échelle RTOG étaient respectivement de 24,4 %. La toxicité GI tardive de grade 2, était de 2,2 %. La toxicité GU précoce pour les mêmes grades atteignait 35,5 % et 11,1 % alors que le taux de toxicité tardive de grade 1 était de 8,8 % et celui de grade 2, de 2,2 %. Aucune toxicité précoce de grades 3 et 4 n'a été notée. Il n'y avait pas de différence significative pour la toxicité urinaire entre les groupes (G1 : 46,4 % vs G2 : 47 %). La toxicité urinaire aiguë a aussi été évaluée en fonction du volume de la prostate (Ga : < 30 cc vs Gb : > 30 cc), et aucune différence significative n'a été enregistrée entre les sous-groupes.

Une étude de phase II a évalué la fonction sexuelle de 32 patients consécutifs n'ayant reçu aucun traitement hormonal par suppression androgénique, atteints d'un cancer de la prostate à risque faible (suivi médian 35,5 mois) [Wiegner et King, 2010]. L'analyse préliminaire des complications tardives GI et GU et les résultats de l'APS ont été présentés précédemment [King, 2011]. Les patients ont été traités par 5 fractions de 7,25 Gy (36,25 Gy) en jours alternés ou consécutifs. À 20 et 50 mois, la diminution des scores moyens à l'EPIC sexuel est devenue cliniquement significative (perte globale de 45 %, diminution de la fonction sexuelle de 49 % et une gêne sexuelle de 25 %) et témoigne d'une perte de la qualité de vie. Initialement, 38 % des hommes avaient des troubles érectiles définis comme des érections insuffisantes pour avoir des relations sexuelles. La médication pour contrer la dysfonction érectile passait de 3 % initialement à 25 % au dernier suivi à 18 mois (temps médian du début de la prise de médication après la radiothérapie). À 50 mois, 71 % des hommes souffraient d'une dysfonction érectile ($p = 0,024$). Dans le sous-groupe de patients sans troubles érectiles initialement ($n = 20$) 40 % le sont demeurés au dernier suivi. À la régression logistique, il n'y avait pas de corrélation entre la dose de radiation administrée au bulbe du pénis et la dysfonction érectile ($p = 0,75$). Par contre, l'âge a été associé à la dysfonction érectile après la radiothérapie. Les patients de moins de 70 ans ont maintenu à 60 % une fonction érectile satisfaisante comparativement à 12 % chez ceux de 70 ans et plus ($p = 0,008$) au dernier suivi (50 mois).

La cohorte de l'étude précédente qui comptait initialement 41 patients suivis pendant 33 mois (temps médian) s'est prêtée à l'évaluation de la qualité de vie quant aux complications GI et GU (questionnaires IPSS et EPIC) [King *et al.*, 2009]. Rappelons que les 41 patients ont été traités par 5 fractions de 7,25 Gy (36,25 Gy) en jours alternés ou consécutifs (95 % du PTV). Dans ce groupe, deux patients ont rapporté des complications urinaires intenses (auto-évaluation QOL score 6) à 3 mois mais ceux-ci avaient initialement un score élevé (QOL IPSS score 4 à 5). À 12 mois, 95 % des répondants avaient un score en dessous de 3 et, à 24 mois, on a observé chez 92 % des cas

des scores inférieurs à 1. Initialement, 89 % des répondants ne présentaient pas de problèmes rectaux et environ la moitié de ceux-ci déclaraient des problèmes légers (QOL EPIC score 2 à 3) à 1 et 2 ans. On a noté une amélioration significative des complications rectales (QOL score 4 à 5) dans le groupe ayant reçu les traitements en jours alternés vs consécutifs pour chaque item (38 % vs 0 %; $p = 0,0035$) et globalement (24 % vs 0 %; $p = 0,048$). Sur l'échelle RTOG, 5 % des patients ont éprouvé une toxicité GU tardive de grade 3.

L'efficacité et l'innocuité de la SABRe administrée en 5 fractions de 7 Gy (35 Gy) ont été évalués chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate à risque faible sans hormonothérapie par suppression androgénique ($n = 91$) ou ayant reçu un traitement hormonal adjuvant ($n = 21$) [Friedland *et al.*, 2009]. Un patient dans chaque groupe a été exposé à une dose de 36 Gy administrée sur 5 jours consécutifs. Une diminution de l'APS moyen de $6 (\pm 2,8)$ à $3,1 (\pm 2,2)$ ng/mL a été obtenue à 1 mois tandis que l'APS nadir de 0,6 ng/mL a été observé à 18 mois. Par contre, deux patients ont présenté une élévation de l'APS à 26 et 35 mois après la radiothérapie (récidive locale confirmée par biopsie) et des métastases osseuses isolées ont été identifiées chez un patient 7 mois après la thérapie (APS : 25,4 ng/mL). Ce dernier cas a reçu une hormonothérapie de rattrapage et les 2 cas de récurrence locale ont été soumis à la cryothérapie et aux ultrasons. Aucun patient n'a présenté de complications urinaires de grade 2 et plus, évaluées par le questionnaire de l'AUA et un patient a souffert d'hémorragie rectale de grade 3 selon le questionnaire RAS (Rectal Assessment Score). La fonction sexuelle, évaluée par l'échelle SHIM, a diminué durant le traitement et est revenue à la valeur de base après 1 mois. Des 50 hommes ayant une capacité érectile suffisante pour avoir des rapports sexuels, 41 d'entre eux (82 %) l'ont conservée à 1 an. À 2 et 3 ans, 29 patients sur 30 (81 %) et 9 autres sur 11 patients restants au suivi (82 %) avaient une fonction érectile satisfaisante.

Résultats des études rétrospectives de la SABRe et le cancer de la prostate

Les données d'efficacité et de toxicité des patients atteints d'un cancer de la prostate et soumis à la SABRe ont été revues rétrospectivement dans 4 publications.

Une analyse rétrospective de 51 dossiers cliniques a été faite pour évaluer la toxicité de la SABRe chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate ayant subi une endoscopie (surtout des rectoscopies) [Sood *et al.*, 2013]. Les patients ont été suivis pendant 23 mois (suivi médian) et l'intervalle médian entre l'endoscopie et la SABRe était de 13 mois. Le groupe 1 ($n = 35$) (G1) a été soumis à la SABRe en monothérapie initiale (5 fractions de 7 à 7,25 Gy) et le groupe 2 ($n = 16$) (G2) a reçu 3 fractions de 6,5 Gy par SABRe suivi d'une radiothérapie externe conventionnelle (IMRT) de 45 à 54,4 Gy. Les résultats à l'endoscopie ont été évalués selon le Vienna Rectoscopy score (VRS)¹⁴. La toxicité rectale clinique a été déterminée a posteriori par l'échelle CTCAE v4 et la qualité de vie, par l'EPIC *bowel*. À l'endoscopie, 10 patients (G1 : 6 vs G2 : 4) ont présenté de la télangiectasie de grades 1 (10 %) et 2 (90 %). Par ailleurs, 12 patients (24 %) ont souffert d'œdème et d'inflammation de la muqueuse rectale de grades 1 (11 %) et 2 (2 %). Aucune toxicité de grade 3, ni d'ulcérations, de strictions ou de nécroses rectales n'ont été relevées. On a observé toutefois que 16 patients (31 %) ont subi des rectorragies aiguës (24 %) et tardives (20 %). Les rectorragies de grades 1 et 2 se sont produites 1 mois après la radiothérapie chez 10 patients et dans 60 % des cas, elles se sont résorbées 3 mois plus tard. La toxicité rectale aiguë et tardive de grade 2 s'est manifestée chez 10 (20 %) et 3 patients (6 %) respectivement. Il

¹⁴ VRS : Vienna Rectoscopy Score /VRS télangiectasie Grade 1 : Télangiectasie isolée; Grade 2 : Télangiectasie multiple non-confluente; Grade3 : Télangiectasie multiple confluyente/ VRS congested mucosa Grade 1 : rougeur locale et œdème de la muqueuse; Grade 2 : rougeur diffuse non-confluente et œdème de la muqueuse; Grade 3 : rougeur diffuse confluyente et œdème de la muqueuse.

n'y avait pas de toxicité de grade 3 et plus. Le score moyen à l'EPIC *bowel* a diminué significativement par rapport à la valeur de base passant de 96,9 à 82,3 à 1 mois ($p < 0,001$). Les résultats se sont améliorés au fil du temps mais sont restés en dessous des valeurs initiales à 12 mois ($p < 0,001$) et 24 mois ($p = 0,01$).

La qualité de vie a été mesurée rétrospectivement au moyen d'un questionnaire validé (EPIC) auprès de 339 hommes atteints d'un cancer de la prostate traités par la SABRe administrée en 5 fractions de 7 à 7,25 Gy (G1 : 216 Américains) ou ayant subi une prostatectomie (G2 : 123 Espagnols) [Katz *et al.*, 2012]. Certaines caractéristiques étaient significativement différentes entre les deux cohortes (âge, APS initial, scores Gleason, stades du cancer, risque d'évolution et volume prostatique). Les patients soumis à la SABRe étaient plus âgés, à risque d'évolution plus faible, avaient un APS initial médian inférieur (G1 : 5,37 vs G2 : 7,40; $p < 0,0001$), un volume prostatique médian plus important (G1 : 57,3 vs G2 : 52,41; $p = 0,005$) et ont utilisé une médication pour contrer la dysfonction érectile (sildenafil). Les valeurs de base au QOL-EPIC différaient significativement entre les deux groupes; les scores moyens initiaux à l'EPIC urinaire étaient plus bas dans le groupe SABRe (G1 : 89,27 vs G2 : 95,25; $p < 0,0001$); par contre, ils étaient plus élevés à l'EPIC sexuel (G1 : 57,78 vs G2 : 52,57; $p = 0,04$) et en particulier, si la prostatectomie ne permettait pas d'épargner les nerfs érectiles (G1 : 57,78 vs G2 : 50,17; $p = 0,0079$). Les scores moyens à l'EPIC urinaire ont diminué après les traitements dans les 2 groupes au cours des 6 premiers mois mais sont demeurés cliniquement plus faibles dans le groupe traité chirurgicalement après 12 mois et pour les suivis subséquents. Tous les patients opérés ont présenté une diminution des scores moyens à l'EPIC sexuel à 1 mois mais ceux qui ont perdu leur innervation ont connu un déclin plus marqué et de modestes améliorations à 36 mois. Par contre, les patients traités par la SABRe ont eu une baisse des scores moyens à l'EPIC sexuel à 1 mois et ces scores sont revenus aux valeurs de base à 12 mois. Les scores moyens à l'EPIC *bowel* ont diminué à 1 mois et ils se situaient près des valeurs de base à 6 mois pour les 2 groupes. Cependant, pour le groupe soumis à la SABRe, ces valeurs sont restées inférieures aux données de base jusqu'à 12 mois après quoi, il n'y avait plus de différence. Un modèle d'équations d'estimation généralisées construit pour chaque échelle EPIC considérait les données longitudinales corrélées et de classe comme suit : âge et volume prostatique/variables continues, temps et groupes à risques/variables nominales. La chirurgie servait de référence. Pour le modèle urinaire, les patients traités par la SABRe ont obtenu une qualité de vie significativement meilleure pour tous les suivis et une différence plus importante à 1 mois. Le modèle sexuel comparant la SABRe et tous les patients opérés (toutes techniques chirurgicales confondues) a montré une qualité de vie sexuelle moindre chez les prostatectomisés à toutes les périodes de suivi. Pour le modèle intestinal, la différence la plus importante s'est produite à 1 mois chez les opérés qui ont un meilleur fonctionnement intestinal.

Une étude rétrospective sur la faisabilité et l'innocuité de la SABRe a été réalisée pour trois schémas d'hypofractionnement (95 % du PTV) administrés en 4 fractions, soient de 8 Gy ($n = 5$ patients), de 8,5 Gy ($n = 28$ cas) et de 9 Gy ($n = 11$ hommes) [Kang *et al.*, 2011]. Les patients étaient atteints d'un adénocarcinome de la prostate à risque d'évolution faible ($n = 5$), intermédiaire ($n = 10$) et élevé ($n = 29$) et ils ont été suivis pendant 40 mois (suivi médian). Les hommes à risque intermédiaire et élevé ont reçu une hormonothérapie néoadjuvante pendant 2 mois puis adjuvante pendant plus de 2 mois. Les patients à risque élevé étaient soumis à une déprivation androgénique adjuvante pendant 24 mois et plus. La médiane de l'APS nadir était de 0,1 ng/mL (0 à 1,13 ng/mL) 13 mois après la radiothérapie. On a observé que 17 patients (39 %) avaient un taux d'APS nadir $< 0,5$ ng/mL tandis que 24 autres (55 %) obtiennent un APS nadir entre 0,5 et 1,0 ng/mL. Seulement trois patients n'ont pas atteint un taux d'APS nadir inférieur à

1,0 ng/mL. Au dernier suivi, le taux sans rechute biochimique (définition Phoenix) était de 93,6 % pour tous les groupes, soit de 100 % pour les groupes à risque faible et intermédiaire et de 90,9 % pour le groupe à risque élevé. Il n'y avait pas de différence significative relativement aux facteurs d'échec biochimique, c'est-à-dire, le type de groupe à risque, le niveau de l'APS pré-traitement, le temps pour atteindre l'APS nadir, le niveau du nadir, la déprivation androgénique et le stade clinique du cancer. Les taux de survie sans progression et spécifique au cancer à 5 ans étaient de 100 %. La toxicité urinaire et rectale a été évaluée au moyen de l'échelle CTCAE v3. La toxicité urinaire aiguë de grades 1 et 2 était présente chez 19 patients (43 %) et la toxicité rectale aiguë, chez 11 patients (25 %). Dans cette cohorte, 7 patients (16 %) et 6 autres (14 %) ont développé une toxicité urinaire et rectale tardive de grade 1 et 2 respectivement. Aucune toxicité de grade 3 n'a été observée.

L'innocuité de la SABRe a été revue chez 48 patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible, intermédiaire et élevé [Townsend *et al.*, 2011]. Un groupe de 37 patients (G1) a été soumis à la SABRe en monothérapie initiale (5 fractions de 7 à 7,25 Gy). Un second groupe de 11 hommes (G2) a reçu différents schémas d'hypofractionnement de SABRe (8 patients : 2 fractions de 8,8 à 10,5 Gy; 2 patients : 5 fractions de 5 Gy; et un patient : 3 fractions de 8 Gy) précédé d'une radiothérapie externe (IMRT) ou d'une tomothérapie. On dénombre 12 patients soumis à l'hormonothérapie par suppression androgénique dans cette étude rétrospective. La toxicité urinaire et rectale a été évaluée après la radiothérapie et jusqu'à 24 semaines (temps médian : 11,5 semaines) au moyen de l'échelle CTCAE v3. La toxicité aiguë GU et GI de grade 1 a touché respectivement 54 % et 10 % des patients et celle de grade 2, 10 % et 13 % des cas. La toxicité GU de grade 3 a été rapportée chez 8 % des patients et elle se manifestait par une fréquence mictionnelle augmentée, une nocturie et une dysurie. Aucune toxicité GI de grade 3 n'a été signalée. Le tiers des patients du groupe 2 ont rapporté une toxicité GU de grade 2 et plus, mais aucune toxicité GI supérieure au grade 2. Les signes de toxicité étaient présents immédiatement ou à l'intérieur d'un mois après le début du traitement et un retour à l'état initial a été noté à 3 mois.

Résultats d'une revue systématique sur la SABRe et le cancer de la prostate

Douze études prospectives de phase I ou II et une étude rétrospective ont été repérées pour la période de 2007 à 2012 dans une revue systématique sur le traitement du cancer de la prostate par la SABRe [Seisen *et al.*, 2013]. Parmi ces 13 études, 10 ont été incluses dans notre recherche documentaire et elles ont été décrites dans les sections précédentes. Un total de 874 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque d'extension faible, intermédiaire ou élevé a participé à l'une des études primaires. Environ 90 % de ces patients étaient inclus dans les études retenues dans notre sélection de sorte que l'analyse des résultats oncologiques et d'innocuité est semblable.

Toutes les études ont été réalisées en employant le Cyberknife et les protocoles de traitement ont varié de 4 à 5 fractions de 7 à 9,5 Gy (32 à 38 Gy). Dans 2 études, la déprivation androgénique a été administrée en combinaison avec la SABRe [Bolzicco *et al.*, 2010; Katz *et al.*, 2010b]. Lorsque disponible, la médiane de l'APS initial s'échelonnait de 4,9 à 8,3 ng/mL. Après la radiothérapie, l'APS médian a chuté entre 0,1 et 1,6 ng/mL pour un suivi médian de 4 à 60 mois. Entre 16 et 38 % des patients ont expérimenté un rebond de l'APS de 0,35 à 0,4 ng/mL pour un suivi médian de 11,6 à 18 mois qui a diminué progressivement pour atteindre la médiane de l'APS nadir. Quoique non mentionnée dans la majorité des études, la médiane de l'APS nadir était le plus souvent équivalente à la valeur médiane après le traitement et elle variait entre 0,1

et 1,6 ng/mL. Les taux sans progression biochimique se situaient entre 78,3 et 100 % et 5 études ont rapporté un taux de 100 %. Au total, 11 récurrences de cancer ont été diagnostiquées. Dans 72 % des cas, la récurrence locale a été confirmée par échographie transrectale et traitée par cryothérapie ou ultrasons. Pour les autres cas (28 %), l'évaluation métastatique a révélé des dépôts osseux secondaires qui ont été traités ensuite par l'hormonothérapie par suppression androgénique. Les auteurs mentionnent les résultats décevants d'une étude sur la récurrence locale primaire, ganglionnaire ou métastatique du cancer de la prostate traitée par SABRe/Cyberknife. Le taux sans progression biochimique se situait en dessous de 50 % (42,6 % après 30 mois) [Jerezek-Fossa *et al.*, 2012].

La toxicité gastro-intestinale (GI) et génito-urinaire (GU) a été évaluée par l'échelle RTOG. Les taux de toxicité GI aiguë de grades 1 et 2 allaient de 9 à 80 % comparativement à 10 % pour le grade 3. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'une proctite avec urgence fécale et diarrhée. Les taux de toxicité GI tardive de grades 1 et 2 variaient de 0 % à 48 %. De 1 % à 5 % des patients ont souffert de toxicité de grade 3; deux patients ont présenté une proctite de grade 3 résolue après un traitement au laser argon. Aucune toxicité de grade 4 ne s'est produite. Les taux de toxicité GU aiguë de grades 1 et 2 s'échelonnaient de 13,5 % à 78 % comparativement à 5 % pour le grade 3 (une étude). Les taux de toxicité GU tardive de grades 1 et 2 variaient de 0 % à 65 % et ceux de toxicité de grade 3, ont évolué de 0,5 % à 5 % (4 études). Dans l'étude de McBride et ses collaborateurs [2012], un patient a présenté une obstruction urinaire qui a nécessité une résection transurétrale de la prostate. Aucune toxicité de grade 4 n'a été rapportée.

La dysfonction érectile est demeurée la principale complication sexuelle aiguë et tardive. Pour la dysfonction érectile précoce, le score moyen au SHIM a diminué durant la SABRe puis il est revenu à la valeur de base à 1 mois selon une étude [Friedland *et al.*, 2009]. Il n'y avait pas de diminution significative du score SHIM à 3 mois dans une autre étude [McBride *et al.*, 2012]. De plus, la dysfonction érectile tardive a été notée chez 13 % à 18 % des patients. La capacité érectile avec ou sans médication a été maintenue chez 87 % des patients suivis pendant 18 mois [Katz *et al.*, 2010b]. Les résultats sur la dysfonction érectile des deux autres études ont été décrits précédemment [Wiegner et King, 2010; Friedland *et al.*, 2009].

En conclusion, malgré des résultats d'efficacité et de toxicité préliminaires encourageants, un suivi à plus long terme et des ECR de phase III sont nécessaires avant que la SABRe administrée par Cyberknife devienne une option de traitement standard pour le cancer de la prostate selon les auteurs de cette revue systématique.

3.7 Aspects organisationnels des services de SABRe

En 2011, le National Radiotherapy Implementation Group d'Angleterre a formulé des recommandations pour maximiser l'offre de services en SABRe. Neuf recommandations peuvent servir de guide pour l'implantation de la SABRe dans un centre de radio-oncologie.

Même si les principes de base employés pour la SABRe sont similaires à ceux des autres formes de radiothérapie (IMRT, IGRT), l'hypofractionnement extrême signifie qu'une simple erreur peut avoir des conséquences graves. C'est pourquoi, la sécurité du patient est le facteur primordial à considérer pour organiser l'offre de services en SABRe ce qui implique la mise en place d'un programme assidu d'assurance qualité et le maintien des compétences des professionnels et de tous les membres de l'équipe traitante.

Il est recommandé que la SABRe :

1. Soit disponible pour tous les patients admissibles atteints d'un cancer, en particulier, ceux qui ont un cancer du poumon précoce et des contre-indications à la chirurgie;
2. Soit soutenue par un comité national de surveillance pour la révision des indications et des preuves émergentes;
3. Ne soit pas entreprise dans les départements traitant moins de 25 patients par année avec cette technique;
4. Soit utilisée pour traiter les tumeurs de la tête et du cou, hépatiques et spinales dans le cadre d'un programme d'un centre spécialisé traitant un nombre significativement important de tels patients;
5. Soit entreprise seulement si des résultats à court et à long terme sont évalués avec fiabilité;
6. Soit disponible de préférence pour les patients participant aux études cliniques;
7. Soit disponible dans chaque centre qui offre une protection suffisante en assurance qualité;
8. Soit développée comme un service spécialisé (pour les cas rares et complexes) seulement dans les centres sélectionnés couvrant un bassin de population d'au moins deux millions;
9. Soit fournie à un niveau démographique pour lequel on reconnaît la mise en place d'un service spécialisé.

Au Québec, les besoins pour les services en SABRe peuvent être estimés à partir des données de la Société canadienne du cancer [SCC, 2013] et du fichier des tumeurs du Québec. Le nombre estimatif de nouveaux cas par type de cancers selon le sexe est présenté dans le tableau 5.

Tableau 5 Nombre estimatif de nouveaux cas de cancers selon le sexe en 2013

Type de cancers	Hommes	Femmes	Total
Poumon	4 300	3 500	7 800
Prostate	4 800	-	4 800
Foie (primaire)			430
Pancréas	630	740	1 370
Rein	950	620	1 570
Total	10 680	4 860	15 540+430

Seulement 15 % à 20 % des patients atteints d'un CPNPC présentent une maladie de stade précoce (stade I) et le tiers d'entre eux sont considérés inopérables pour des raisons médicales, telles que les maladies pulmonaires obstructives chroniques et cardiovasculaires [Girard et Mornex, 2011]. Des 7 800 cas estimés en 2013, 1 170 à 1 560 patients seraient atteints d'un CPNPC de stade I et 386 à 514 d'entre eux seraient inopérables donc théoriquement admissibles à la SABRe. Il n'a pas été possible d'obtenir le dénombrement des cas de cancers de la prostate aux stades T1 et T2 pour lesquels la SABRe pourrait être indiquée, en particulier, dans un contexte de recherche clinique. Les données concernant les cancers du foie (primaires hommes/femmes et secondaires) et les tumeurs spinales et paraspinales sont aussi manquantes.

Rappelons que la durée d'un traitement par la SABRe est plus longue (45 à 60 minutes) comparativement à la radiothérapie avec les protocoles de fractionnement standard (15 à 20 minutes). Étant donné l'allongement du temps de traitement par patient, même les centres Cyberknife® les plus efficaces en Europe et aux États-Unis traitent de 200 à 300 patients annuellement tandis qu'un système de radiothérapie standard traite environ 400 patients par

an¹⁵. Il est primordial de considérer cette notion de temps d'occupation des salles pour atteindre la cible ministérielle qui vise à traiter en 4 semaines 90 % des cas de cancer par radiothérapie. Selon les données prévisionnelles 2014 d'un centre de radiothérapie universitaire québécois, de 30 à 40 patients par année pourraient bénéficier de la SABRe sans compromettre l'atteinte de la cible ministérielle¹⁶.

3.8 Données économiques sur la SABRe

Une revue systématique d'analyses économiques a comparé la SABRe aux options thérapeutiques pour le traitement des cancers de la prostate, du poumon, du rachis et du pancréas [Bijlani *et al.*, 2013]. Les résultats principaux sont présentés dans cette section.

Cancer de la prostate

Pour le traitement du cancer de la prostate, la SABRe est plus économique que l'IMRT et que la thérapie par protons (non disponible au Québec) pour une efficacité comparable, en termes de QALY, selon les perspectives de l'assureur et sociétale d'après deux études coût-utilité. Les résultats des analyses économiques (coûts estimés en USD) sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 Caractéristiques des analyses économiques pour les cancers de la prostate

Référence	Type étude	Traitements comparés	Perspective	Types de coûts	Coût traitement/patient	Efficacité	ICUR analyse de coûts
Hodges <i>et al.</i> , 2012	Coût-utilité	SABRe IMRT	Assureur	Direct	SABRe: 22 152\$ IMRT : 35 431 \$	SABRe: 7,9 QALY IMRT : 7,9 QALY	SABRe plus économique
Parthan <i>et al.</i> , 2012	Coût-utilité	SABRe IMRT TP	Assureur/ Sociétal	Direct/ Direct et Indirect	Assureur SABRe: 24 873\$ IMRT : 33 068\$ TP : 69 094\$ Sociétal SABRe: 25 097\$ IMRT : 35 088\$ TP : 71 339\$	SABRe: 8,11 QALY IMRT : 8,05 QALY TP : 8,17 QALY	SABRe domine pour les deux perspectives : assureur/sociétale

SABRe radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne; TP : Thérapie par protons; IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité; QALY : quality adjusted life years; ICUR : incremental cost-utility ratio

Cancer du poumon

Pour la prise en charge du cancer du poumon, la SABRe est plus économique du point de vue de l'assureur que la chirurgie pour une survie globale comparable (2,94 vs 3,39 ans) d'après une étude coût-efficacité. Dans la perspective du système de soins, la SABRe est plus économique que RTC-3D et l'IMRT (35 fractions) pour un taux de survie supérieur (SABRe : 71 % vs RTC-3D : 42 %) selon une étude coût-efficacité. Par contre dans une étude coût-utilité, la SABRe est plus coûteuse que la RTC-3D et l'ARF pour une efficacité comparable (QALY). Le tableau 7 regroupe les résultats des trois analyses économiques (coûts estimés en USD).

¹⁵ Accuray Inc., communication personnelle, 31 août 2011, rapportée par le MSAC [2012a, p. 5].

¹⁶ Communication personnelle, 11 février 2014.

Tableau 7 Caractéristiques des analyses économiques pour les cancers du poumon

Référence	Type étude	Traitements comparés	Perspective	Types de coûts	Coût traitement/patient	Efficacité	ICER/ICUR analyse de coûts
Puri <i>et al.</i> , 2012	Coût-efficacité	SABRe Chirurgie	Assureur	Direct	SABRe: 14 153\$ Chirurgie : 17 629\$	Survie globale SABRe: 2,94 ans Chirurgie : 3,39 ans	Chirurgie vs SABRe 7 753 \$/année vie sauve
Lanni <i>et al.</i> , 2011	Coût-efficacité	SABRe RTC-3D IMRT	Système de soins	Direct	SABRe: 52 471\$ RTC-3D : 55 705\$ IMRT : 136 570\$	Survie globale 36 mois SABRe: 71 % RTC-3D : 42 % IMRT : NA	SABRe domine
Sher <i>et al.</i> , 2011	Coût-utilité	SABRe RTC-3D ARF	Système de soins	Direct	SABRe: 51 133\$ RTC-3D : 48 842\$ ARF : 44 648\$	SABRe: 1,91 QALY RTC-3D : 1,53 QALY ARF : 1,45 QALY	SABRe vs RTC-3D 6 000\$/QALY SABRe vs ARF 14 100\$/QALY

SABRe: radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne; RTC-3D : Radiothérapie conformationnelle 3D ; IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité; ARF : Ablation par radiofréquence; QALY : quality adjusted life years; ICER : incremental cost-effectiveness ratio; ICUR : incremental cost-utility ratio

Tumeurs du rachis

Pour le traitement des tumeurs du rachis, la radiothérapie externe (EBRT) est plus économique du point de vue du système de soins que la SABRe pour une survie globale similaire d'après une étude coût-efficacité. En revanche, la SABRe par Cyberknife est plus économique que l'EBRT pour une efficacité comparable (QALY) dans une étude coût-utilité et selon la perspective de l'assureur. Le tableau 8 fournit les principaux résultats des analyses économiques (coûts estimés en USD).

Tableau 8 Caractéristiques des analyses économiques pour les tumeurs du rachis

Référence	Type étude	Traitements comparés	Perspective	Types de coûts	Coût traitement/patient	Efficacité	ICER/ICUR analyse de coûts
Haley <i>et al.</i> , 2011	Coût-efficacité	SABRe EBRT	Système de soins	Direct	SABRe: 7 729\$ EBRT : 5 498\$	Aucune différence significative pour la survie globale	EBRT plus économique
Papathoefanis <i>et al.</i> , 2009	Coût-utilité	SABRe/ Cyberknife EBRT	Assureur	Direct	SABRe: 11 813\$ EBRT : 13 682\$	SABRe: 0,28 QALY EBRT : 0,20 QALY	SABRe domine

SABRe: radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne; EBRT : Radiothérapie externe à fractionnement conventionnel; QALY : quality adjusted life years; ICER : incremental cost-effectiveness ratio; ICUR : incremental cost-utility ratio

Cancer du pancréas

Une seule étude coût-utilité compare la gemcitabine seule ou combinée à une radiothérapie (SABRe, RT et IMRT) dans la perspective de l'assureur. La combinaison gemcitabine et SABRe est plus économique que les autres combinaisons chimioradiothérapeutiques (Gem+RT et Gem+IMRT) pour une efficacité comparable (QALY). Les résultats de cette étude économique (coûts estimés en USD) sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 Caractéristiques de l'analyse économique pour le cancer du pancréas

Référence	Type étude	Traitements comparés	Perspective	Types de coûts	Coût traitement/patient	Efficacité (QALY)	ICUR analyse de coûts
Murphy <i>et al.</i> , 2012	Coût-utilité	Gem+SABRe Gem seule Gem+RT Gem+ IMRT	Assureur	Direct	Gem+ SABRe: 56 700\$ Gem+RT : 59 900 \$ Gem+IMRT : 69 000\$ Gem seule: 42 900\$	Gem+SABRe:0,778 Gem+RT : 0,714 Gem+IMRT : 0,721 Gem seule : 0,581	Gem+SABRe vs Gem seule 69 500\$/QALY Gem+RT vs Gem seule 126 800\$/QALY GEM+IMRT vs Gem +RT 1 584 100\$/QALY Gem+SABRe domine Gem+RT et Gem+IMRT

SABRe: radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne; RT : Radiothérapie; Gem : gemcitabine; QALY : quality adjusted life years; ICUR : incremental cost-utility ratio; IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge a utilisé la méthode ABC pilotée par le temps afin d'estimer le coût de la SABRe offerte dans dix centres belges. Le groupe d'indication le plus important est celui du cancer du sein, avec 5 133 patients. La proportion de patients avec cancer du sein qui ont été irradiés en traitement curatif se situait entre 20 et 40 % selon le centre. Les groupes d'indications « seins », « soins palliatifs », « poumon », « prostate », « tête et cou », et « rectum » représentent 80 % de tous les traitements.

Les mesures de temps ont été faites sur une période de 4 semaines durant la seconde moitié de l'année 2012. Les résultats sont exprimés en euros 2011. La SABRe permet de réduire la durée du traitement de radiothérapie puisque seulement trois (1 à 10) doses très élevées d'irradiation externe sont nécessaires pour atteindre correctement le volume cible. Le coût moyen de la SABRe en Belgique, soit 6 222 €, est similaire au coût de la radiothérapie conformationnelle 3D ou à celui de la modulation d'intensité (IMRT) avec irradiation hypofractionnée ou standard, qui est compris entre 3 993 € et 7 379 €. Le coût de la SABRe variait d'un centre à l'autre, allant d'environ 3 000 € jusqu'à plus de 12 000 €, selon la technique utilisée dans le centre (une SABRe avec localisation étant légèrement plus onéreuse), et en fonction du type de fractionnement (coût supérieur pour un fractionnement plus élevé). Sur la base d'un petit nombre de patients, le coût de la SABRe des métastases paraspinales, spinales, hépatiques et pancréatiques était respectivement de 3 573 € (3 fractions), 5 586 € (3 à 10 fractions) et 5 341 € (10 fractions). Le coût de la SABRe pour la maladie oligométastatique était compris entre 3 342 € (3 fractions) et 5 076 € (10 fractions).

Les coûts de traitement du cancer de la prostate et du poumon par la SABRe avec le Cyberknife ont aussi été examinés dans deux rapports du MSAC [2012a; 2012b]. Pour le cancer de la prostate, les coûts ont été ventilés par phases de traitement (simulation, planification/dosimétrie, administration du traitement, vérification du traitement et suivi). Les coûts pour l'ensemble des phases de traitement par Cyberknife variaient entre 11 975 \$ et 13 165 \$ comparativement à 12 767 \$ et 15 435 \$ pour la radiothérapie fournie par un accélérateur linéaire biénergie (3D). Pour le cancer du poumon non à petites cellules, les coûts estimés étaient de 10 584 \$ (Cyberknife) vs 11 190 \$ (3D-CRT).

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé conclut que, en raison des preuves disponibles, il n'est pas possible de comparer l'efficacité clinique du Gammaknife, du Cyberknife et de la tomothérapie pour la prise en charge des tumeurs pulmonaires, abdominales et du système nerveux central ni d'en estimer précisément les coûts-avantages [Boudreau *et al.*, 2009].

3.9 Recherche supplémentaire sur la SABRe

Une recherche dans la base de données *ClinicalTrials*¹⁷ a répertorié 106 études sur la SABRe et les cancers abdominaux et pelviens. Quelques données sur ces études sont présentées à l'annexe V sauf celles sur le cancer du poumon regroupées dans le guide du CEPO. Pour le cancer de la prostate, 26 études en devis ouvert, terminées, en attente, en cours ou en période de recrutement évaluent l'efficacité et la toxicité de la SABRe. Quatre études sont comparatives randomisées dont 3 essais en phase de recrutement. La première étude de phase III (NCT01794403) vise à démontrer la non infériorité de l'efficacité de la SABRe (36,25 Gy/5 fx) versus l'IMRT (70,2 Gy/26 fx) pour traiter le cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire. Le second essai (NCT01737151) évalue la toxicité tardive de grade ≥ 2 (CTCAE v 4) de la SABRe chez un groupe de patient à risque faible et intermédiaire recevant une dose de radiation non spécifiée hypofractionnée pendant 7 à 8,5 semaines versus 2 fractions à la semaine 1 et deux autres fractions à la semaine 4. La troisième étude randomisée de phase III (Pace/ NCT01584258) compare l'efficacité de la prostatectomie par laparoscopie à 2 schémas de SABRe (36,25 Gy/5 fractions ou 38 Gy/4 fractions) et apportera des précisions sur l'hypofractionnement chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à risque d'extension faible et intermédiaire. La dernière étude comparative randomisée (pas encore en cours de recrutement) évaluera l'efficacité de la radiothérapie externe conformationnelle à fractionnement conventionnel versus celle-ci combinée à un traitement supplémentaire de curiethérapie ou de SABRe pour les patients à risque intermédiaire et élevé; la toxicité GU et GI sera également examinée comme paramètres secondaires.

On note également dans la base de données *ClinicalTrials* 10 essais cliniques sur l'emploi de la SABRe pour la prise en charge des tumeurs du rachis dont 7 en phase de recrutement. De plus, 3 essais sur des métastases du foie provenant d'un cancer colorectal et 7 études sur les métastases hépatiques s'ajoutent aux 21 études sur la SABRe et le cancer du foie. La SABRe fait aussi l'objet de 19 études sur la prise en charge des tumeurs pancréatiques et de 4 études sur les oligométastases. On dénombre 5 études sur la SABRe et le traitement des tumeurs rénales de même qu'une étude en cours de recrutement, une terminée et une autre retirée concernant le traitement des tumeurs de la tête et du cou. Par ailleurs, 4 études sont en cours de recrutement

¹⁷ ClinicalTrials.gov [site Web]. Bethesda, MD : National Library of Medicine. Disponible à : <http://www.clinicaltrials.gov/> (consulté le 18 novembre 2013).

pour le traitement du cancer du sein, une étude a été complétée sur le cancer de l'ovaire et une autre est en cours de recrutement pour les cancers gynécologiques. La SABRe fait l'objet de deux études en cours de recrutement pour la prise en charge du cancer colorectal et des métastases osseuses.

4 DISCUSSION

La radiothérapie a connu une évolution technologique remarquable au cours des dernières années, notamment en matière d'imagerie pour mieux définir la cible tumorale, en modalités d'administration de doses hautement conformationnelles comme c'est le cas avec la radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne (SABRe) et en s'adaptant aux variations anatomiques et aux mouvements des tumeurs suivis en temps réel (radiothérapie guidée par l'image et synchronisation avec la respiration). La présente analyse avait pour but de répondre aux questions générales sur les aspects techniques, cliniques, organisationnels et économiques de la SABRe et à une question spécifique à la technologie VERO.

Aspects techniques et organisationnels

À l'heure actuelle, les équipements sont diversifiés et la radiothérapie stéréotaxique d'ablation extracrânienne est possible avec des accélérateurs linéaires polyvalents ou spécialisés [Chauvet *et al.*, 2013]. Techniquement, les faisceaux de petites dimensions peuvent être obtenus par un faisceau de photons de 6 MV issu d'un accélérateur linéaire spécialisé ou un accélérateur conventionnel. Ce faisceau est collimaté par un jeu de collimateurs additionnels coniques de diamètre variable ou un microcollimateur multilames à petit champ. La précision recherchée implique la maîtrise des mouvements du patient et nécessite par conséquent, l'intégration dans la salle de traitement d'un système d'imagerie stéréotaxique et d'un système de caméras infrarouges combinés à une robotisation du plateau de table permettant un repositionnement en temps réel, par asservissement, du patient pendant le traitement. Les principaux fabricants d'accélérateurs linéaires proposent différents modèles d'équipements capables de produire la SABRe avec une performance technique comparable, notamment Varian (Novalis TrueBeam), Elekta (Axesse), Accuray (Cyberknife) et Brainlab (VERO) et chaque système comporte des avantages et des inconvénients. Par ailleurs, aucune étude ne fait état de l'efficacité clinique de la technologie VERO en termes, d'augmentation des taux de survie et de contrôle tumoral, de réduction des effets indésirables et d'amélioration de la qualité de vie. Les gains thérapeutiques de cette technologie comparativement aux autres équipements ne peuvent être étayés.

Dans les centres de radiothérapie où le nombre de patients pouvant bénéficier de la SABRe est faible, un accélérateur linéaire polyvalent capable de traiter des tumeurs de plus grande taille pourrait être approprié [National Radiotherapy Implementation Group, 2011]. Selon les experts de ce groupe, la SABRe ne doit pas être entreprise dans les départements traitant moins de 25 patients par année avec cette technique. Un centre de radiothérapie québécois à vocation universitaire prévoit administrer la SABRe de 30 à 40 patients atteints d'un CPNPC inopérable avec de l'équipement polyvalent sans compromettre l'atteinte de la cible ministérielle visant à traiter 90 % des patients en radiothérapie dans un délai de 4 semaines. Le déploiement de la SABRe devrait être possible dans d'autres centres hospitaliers universitaires.

Indications cliniques : cancer de la prostate

L'hypofractionnement suscite un intérêt particulier pour le traitement des tumeurs de petit volume et il pourrait avoir un avantage radiobiologique en termes d'efficacité pour les cancers

de la prostate [Chauvet *et al.*, 2013]. À cette fin, une recherche documentaire a été réalisée pour repérer les nouvelles études évaluant l'efficacité et la toxicité de la SABRe, publiées après le rapport de l'AHRQ (2010) sur la prise en charge de ce type de cancer. Dix-neuf études primaires ont été répertoriées principalement des séries de cas cliniques à groupe unique de moindre qualité méthodologique que les devis comparatifs randomisés. Les critères pour apprécier l'efficacité de la SABRe reposaient sur le dosage de l'antigène prostatique spécifique. Une seule étude a examiné la toxicité rectale par endoscopie [Sood *et al.*, 2013]. Toutes les autres études ont rapporté les complications génito-urinaires (GU) et gastro-intestinales (GI) à partir de questionnaires validés. Par ailleurs, quatre études prospectives semblent réalisées auprès de la même cohorte de patients [King *et al.*, 2012; King, 2011; Wiegner et King, 2010; King *et al.*, 2009] ce qui porte à moins de 1 000 hommes le nombre total de participants à l'une des études primaires analysées. Une seule revue systématique a été répertoriée et elle incluait 10 des études repérées dans notre recherche de la littérature.

La SABRe a été réalisée au moyen d'un accélérateur linéaire spécialisé, le Cyberknife, sauf pour une étude où l'accélérateur linéaire était de marque Siemens Primus ou Elekta Synergy [Loblaw *et al.*, 2013]. Pour l'analyse des résultats d'efficacité et d'innocuité, un modèle radiobiologique quadratique linéaire a permis de calculer la dose équivalente biologique en une fraction de 2 Gy (EQD2) pour un rapport α/β donné par type de tumeurs. Certains auteurs estiment ce rapport pour l'adénocarcinome de la prostate à environ 1,5 Gy ce qui demeure inférieur aux valeurs des autres types de cancer (rapport α/β : 6 à 10 Gy). Cela favorise l'hypofractionnement et l'administration d'une dose de radiation plus élevée pour le cancer de la prostate [Sood *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2011; King *et al.*, 2009]. Pour faciliter la comparaison des résultats des traitements réalisés avec des fractionnements et des étalements différents, on a calculé et classées les études par ordre croissant d'EQD2. Les résultats sont décrits à l'annexe VI.

En termes d'efficacité, sept des études prospectives analysées (n=370 patients) montrent des taux sans échec biochimique supérieurs à 90 %. Ces taux de contrôle seraient compatibles avec les prédictions du modèle quadratique linéaire [Freeman et King, 2011]. Toutefois, deux études ont classé les taux sans échec biochimique par risque d'évolution du cancer et arrivent à des résultats contradictoires. Un groupe à risque élevé [Katz *et al.*, 2013], obtient un APS de 74,1 % (IC 95 % : 39,1 à 90,9 %) pour EQD2 de 85 à 90,6 Gy tandis que ce taux s'élève à 90,8 % dans un autre groupe aussi à risque élevé mais pour un EQD2 plus élevé (108 Gy) et avec un peu plus de toxicité GU et GI [Kang *et al.*, 2011]. Ces différences peuvent être expliquées par le choix de critères différents pour définir les groupes à risque, la durée du suivi (60 mois vs 32 mois) et une récurrence à distance. Les critères pour définir le risque d'évolution du cancer de la prostate variaient d'une étude à l'autre, les plus citées étant celles de l'American Joint Committee on Cancer Criteria et du National Comprehensive Cancer Network. Une autre limite d'interprétation du taux sans échec biochimique vient des critères utilisés pour le définir (ASTRO vs Phoenix) [Zaorsky *et al.*, 2013]. Parmi les patients ayant subi un échec biochimique, on note 12 récurrences locales et une récurrence métastatique confirmées par biopsie.

Par ailleurs, la médiane de l'APS nadir après la radiothérapie n'était pas disponible dans toutes les études et, lorsque rapportée, elle variait entre 0,51 et 1,1 ng/mL à 12 mois. Ces données sur l'APS sont comparables à celles obtenues pour la radiothérapie externe conventionnelle où la valeur de l'APS peut s'abaisser après un délai moyen de 1 à 2 ans jusqu'à une valeur inférieure à 1 ng/mL (prédictive de survie sans récurrence). Une différence significative ($p = 0,02$) entre les valeurs de l'APS moyen à 12 mois a été favorable à 14 patients à risque faible (0,43 ng/mL) comparativement à 17 cas à risque intermédiaire (0,93 ng/mL) [Bolzicco *et al.*, 2010]. Cette

étude fait état d'un déclin plus marqué de l'APS moyen à 3, 12 et 24 mois dans le groupe combinant la SABRe et l'hormonothérapie par suppression androgénique. Dans 7 autres études, les patients (n = 194) n'ont pas été soumis à la privation androgénique néoadjuvante ou adjuvante et ont aussi obtenu un déclin de la médiane de l'APS nadir à 12 mois inférieur à 1 ng/mL. Ces résultats sont rapportés pour des doses totales de radiation allant de 35 à 38 Gy (EQD2 de 85 à 119 Gy) et le plus souvent, la dose de 36,25 Gy (EQD2 de 91 Gy). Toutefois, il est difficile de comparer les groupes sans disposer de toutes les données cliniques sur l'utilisation de l'hormonothérapie.

Plusieurs protocoles d'administration de la SABRe ont été expérimentés dans les études mais aucun n'a été reconnu comme optimal [King *et al.*, 2012; McBride *et al.*, 2012; Freeman et King, 2011; Katz *et al.*, 2010a]. Les doses de radiation variaient de 32 à 38 Gy de même que le fractionnement (4 à 5 fractions, le plus souvent). Les volumes cibles prévisionnels étaient aussi variables allant de 95 % à 99 % du PTV. Une étude randomisée de phase 3 est présentement en cours de recrutement (Pace/ NCT01584258) et elle va comparer la prostatectomie par laparoscopie à deux schémas de SABRe (36,25 Gy/5 fractions ou 38 Gy/4 fractions). Cette étude apportera d'autres précisions sur l'hypofractionnement. Quant à la fréquence d'administration (jours consécutifs vs alternés) et à la durée optimale du traitement, les données variaient entre les études. Une étude a montré une différence significative relativement à la toxicité rectale tardive postradique favorable au groupe ayant reçu la radiothérapie en jours alternés [King *et al.*, 2012].

Étant donné que les patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate à risque faible et intermédiaire présentent une survie spécifique au cancer élevée, réduire la morbidité liée au traitement est critique et un suivi médian suffisant est nécessaire pour l'observer. Le suivi médian des études s'échelonnait de 2 mois à 6 ans. Toutefois, 6 études avaient un suivi médian inférieur ou égal à 24 mois. La toxicité urinaire peut augmenter avec le temps et King et ses collaborateurs [2009] l'ont observée jusqu'à 24 mois. De plus, la subjectivité se manifeste dans la description des symptômes évalués la plupart du temps par questionnaire et leur interprétation est difficile si on ne connaît pas les co-morbidités existantes (ex. : antécédents d'incontinence urinaire, de maladies inflammatoires intestinales, d'hémorroïdes, etc) ou la prise concomitante de médicaments (ex. : anticoagulants). L'interprétation des données de toxicité est également compliquée par la variété des échelles de toxicité utilisées (CTCAE, NCI-CTC, EPIC, AUA, RAS, etc.) de même que par la consommation de médicaments pouvant réduire les symptômes. Dans une étude, tous les patients (n=304) recevaient 1 500 mg d'amifostine en solution saline intra-rectale 15 minutes avant l'irradiation et ils ont obtenu de meilleurs résultats quant à la toxicité urinaire et intestinale [Katz *et al.*, 2010a]. La seule étude ayant évalué la toxicité rectale de manière objective par endoscopie ne confirme pas la nécessité de cette médication radioprotectrice pour diminuer la toxicité rectale de la SABRe [Sood *et al.*, 2013]. Même si cette étude incluait un nombre limité de patients (n = 51) et un suivi médian de moins de 2 ans, les complications ano-rectales de grade 2 précoces ont atteint 20 % et celles tardives, 6 % pour une même EQD2 (85 à 90,6 Gy).

La dysfonction érectile demeure la complication la plus difficile à interpréter étant donné l'âge des patients, la consommation de médicaments contrant la dysfonction érectile et la subjectivité de l'auto-évaluation. Par exemple, le score moyen au SHIM diminue durant la SABRe puis revient à la valeur de base à 1 mois selon une étude [Friedland *et al.*, 2009] (EQD2 85 Gy) tandis qu'il n'y avait pas de diminution significative du score SHIM à 3 mois dans une autre étude pour une EQD2 plus élevée (EQD2 de 90,6 à 96,4 Gy) [McBride *et al.*, 2012]. La capacité érectile est

maintenue avec ou sans médication chez 87 % des patients suivis pendant 18 mois (EQD2 de 85 à 90,6 Gy) [Katz *et al.*, 2010b]. Par contre, 71 % des patients ont présenté une dysfonction érectile ($p = 0,024$) pour un suivi de 50 mois (EQD2 90,6 Gy) [Wiegner et King, 2010].

Indications cliniques : cancer du poumon

La plupart des études, des avis des agences d'évaluation des technologies et des guides consultés recommandent la SABRe pour le traitement des CPNPC de stade T1-T2N0M0 inopérables pour des raisons médicales ou le refus de la chirurgie par le patient. Dans les études consultées, le diamètre des tumeurs primitives et secondaires est le plus souvent inférieur à six centimètres et toutes les doses et tous les types de fractionnement étaient permis (annexe III). De meilleurs résultats d'innocuité ont été observés pour les localisations périphériques et très peu d'études ont rapporté des résultats spécifiques pour les tumeurs centrales. Rappelons que les patients ont pu recevoir une chimiothérapie concomitante et radiosensibilisante d'après quelques études. Comme mentionné précédemment, un guide du CEPO précise l'utilisation de la SABRe pour cette indication.

Autres indications cliniques

Les cancers hépatiques primitifs et secondaires représentent une nouvelle indication de la SABRe pour les lésions du foie gauche proches de l'estomac [Chauvet *et al.*, 2013]. Cette modalité de traitement complète les techniques existantes (chirurgie, radiofréquence, chimio-embolisation).

Les autres options thérapeutiques demeurent peu nombreuses pour la prise en charge des tumeurs du rachis. Constituent des indications potentielles à la SABRe, les tumeurs bien circonscrites, résiduelles après une chirurgie, d'atteinte médullaire minimale ou des lésions antérieurement irradiées, radorésistantes pouvant bénéficier d'une dose supplémentaire de radiations ou d'approche chirurgicale difficile pour les patients dont l'espérance de vie est courte ou associées à des comorbidités importantes et sans instabilité rachidienne [Noël et Moty-Monnereau, 2006].

La place de l'irradiation dans les cancers du pancréas, que ce soit après la chirurgie ou dans les tumeurs inopérables est variable selon les équipes et les pays [Chauvet *et al.*, 2013]. Les preuves limitées placent la SABRe parmi les options cliniques à considérer pour ces patients de même que pour ceux atteints de tumeurs rénales bilatérales ou inopérables.

Aspects économiques

L'administration du traitement irradiant constitue une part importante du coût total pour les protocoles de fractionnement standard par rapport à ceux d'hypofractionnement. Toutefois, de plus fortes doses de radiations par fraction rendent plus complexes l'administration du traitement (plus d'imagerie, plus d'assurance qualité, recours accru aux techniques d'IMRT 4D, personnel qualifié présent plus longtemps) et elles imposent des plages horaires plus longues selon l'étude belge [Hulstaert *et al.*, 2013a]. Ainsi, le coût moyen de la SABRe en Belgique en 2013, soit 6 222 €, est similaire au coût de la radiothérapie conformationnelle 3D ou à modulation d'intensité (IMRT) avec irradiation hypofractionnée ou standard. Sur la base d'un nombre restreint de patients, le coût de la SABRe dans le traitement des métastases paraspinales spinales, hépatiques et pancréatiques était respectivement de 3 573 € (3 fractions), 5 586 € (3 à 10 fractions) et 5 341 € (10 fractions). Le coût de la SABRe pour la maladie oligométastatique était compris entre 3 342 € (3 fractions) et 5 076 € (10 fractions). Le MSAC note aussi des coûts

comparables pour la SABRe par Cyberknife et la radiothérapie conventionnelle fournie par un accélérateur linéaire biénergie. Pour le cancer du poumon non à petites cellules, les coûts estimés sont de 10 584 \$ (Cyberknife) vs 11 190 \$ (3D-CRT).

CONCLUSION

La majorité des indications pour la SABRe sont étayées par des preuves cliniques de faible niveau selon l'AHRQ, le plus souvent non comparatives avec une autre option thérapeutique. L'indication qui a été la plus étudiée demeure le CPNPC de stade T1-T2N0M0 inopérable.

Les résultats d'efficacité et d'innocuité de la SABRe pour le traitement du cancer de la prostate issus de notre analyse ne permettent pas de modifier les conclusions du rapport de l'AHRQ publié en 2010. La radiothérapie hypofractionnée administrée par la SABRe sur des tumeurs de la prostate de petit volume pourrait présenter un avantage radiobiologique en termes d'efficacité et d'innocuité. Toutefois, des données probantes sont nécessaires pour que la SABRe devienne une option de traitement standard du cancer de la prostate et avant de l'employer de façon routinière en dehors d'un contexte de recherche clinique. La SABRe représente une option thérapeutique pour les autres indications.

Plusieurs modèles d'accélérateurs linéaires sont utilisés dans les études cliniques et chaque système possède des avantages techniques et cliniques. Tout avantage clinique quant au coût supérieur de la SABRe par l'utilisation d'un équipement spécialisé en comparaison avec des appareils polyvalents reste à prouver. Il est important de considérer le temps d'occupation des salles de radiothérapie pour maintenir la cible ministérielle visant à traiter en 4 semaines 90 % des cas de cancers par la radiothérapie. Ainsi, l'introduction de la SABRe dans les centres de radiothérapie devrait :

- se limiter aux indications sélectionnées sur la base des preuves disponibles quant à l'efficacité et à la sécurité de la SABRe en fonction des besoins du patient et de l'efficience de la technologie;
- s'inscrire dans le cadre d'essais cliniques pour les indications dont l'efficacité et l'innocuité ne sont pas encore suffisamment démontrées, comme le cancer de la prostate;
- être intégrée dans un programme d'assurance qualité oncologique global;
- être évitée dans les services traitant moins de 25 patients par année avec cette technique; cette norme devrait être validée pour le Québec;
- être centralisée dans les centres hospitaliers universitaires;
- être accessible pour les patients référés par les centres n'ayant pas les équipements requis.

RÉFÉRENCES

- Aluwini S, van Rooij P, Hoogeman M, Bangma C, Kirkels WJ, Incrocci L, Kolkman-Deurloo IK. CyberKnife stereotactic radiotherapy as monotherapy for low- to intermediate-stage prostate cancer: Early experience, feasibility, and tolerance. *J Endourol* 2010;24(5):865-9.
- Aluwini S, van Rooij P, Hoogeman M, Kirkels W, Kolkman-Deurloo IK, Bangma C. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: Early results. *Radiat Oncol* 2013;8:84.
- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel (ASTRO Consensus Panel). Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-41.
- Bijlani A, Aguzzi G, Schaal DW, Romanelli P. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy cost-effectiveness results. *Front Oncol* 2013;3(77):1-9.
- Bolzicco G, Favretto MS, Scremin E, Tambone C, Tasca A, Guglielmi R. Image-guided stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Preliminary clinical results. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9(5):473-7.
- Boudreau R, Clark M, Nkansah E. TomoTherapy, Gamma Knife, and CyberKnife therapies for patients with tumours of the lung, central nervous system, or intra-abdomen: A systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)/Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS); 2009. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/M0008_Radiation_Therapy_for_Cancer_L3_e.pdf.
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD). CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York, Royaume-Uni : CRD, University of York; 2009. Disponible à : http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf.
- Chauvet B, Mahé M-A, Maingon P, Mazon J-J, Mornex F. Livre blanc de la radiothérapie en France 2013. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer. *Cancer Radiother* 2013;17(Suppl 1):S2-S72.
- Depuydt T, Poels K, Verellen D, Engels B, Collen C, Haverbeke C, et al. Initial assessment of tumor tracking with a gimbaled linac system in clinical circumstances: A patient simulation study. *Radiother Oncol* 2013;106(2):236-40.
- Depuydt T, Penne R, Verellen D, Hrbacek J, Lang S, Leysen K, et al. Computer-aided analysis of star shot films for high-accuracy radiation therapy treatment units. *Phys Med Biol* 2012;57(10):2997-3011.
- Depuydt T, Verellen D, Haas O, Gevaert T, Linthout N, Duchateau M, et al. Geometric accuracy of a novel gimbaled based radiation therapy tumor tracking system. *Radiother Oncol* 2011;98(3):365-72.
- Freeman DE et King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: Five-year outcomes. *Radiat Oncol* 2011;6:3.

- Friedland JL, Freeman DE, Masterson-McGary ME, Spellberg DM. Stereotactic body radiotherapy: An emerging treatment approach for localized prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8(5):387-92.
- Girard N et Mornex F. Radiothérapie stéréotaxique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules : d'un concept à une réalité clinique. *Actualités en 2011. Cancer Radiother* 2011;15(6-7):522-6.
- Hulstaert F, Mertens A, Obyn C, Van Halewyck D, Van Der Straten B, Lievens Y. Techniques innovantes en radiothérapie : une étude multicentrique d'évaluation du coût via la méthode ABC pilotée par le temps – synthèse. KCE Reports 198BS. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2013a. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_198Bs__Innovativeradiotherapie__0.pdf.
- Hulstaert F, Mertens A, Obyn C, Van Halewyck D, Van Der Straten B, Lievens Y. Innovative radiotherapy techniques: A multicentre time-driven activity-based costing study. KCE Reports 198C. Bruxelles, Belgique : KCE; 2013b. Disponible à : https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_198C_Innovativeradiotherapy__0.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. Guide de pratique clinique rédigé par Gino Boily avec la collaboration du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Utilisation_radiotherapie_stereotaxique_ablation_cancer_poumon_non_petites_cellules.pdf.
- Ip S, Dvorak T, Yu WW, Patel K, Obadan N, Chung M, et al. Comparative evaluation of radiation treatments for clinically localized prostate cancer: An update. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2010. Disponible à : <http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/CoverageGenInfo/downloads/id69ta.pdf>.
- Jabbari S, Weinberg VK, Kaprealian T, Hsu IC, Ma L, Chuang C, et al. Stereotactic body radiotherapy as monotherapy or post-external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Technique, early toxicity, and PSA response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):228-34.
- Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, Fodor C, Santoro L, Vavassori A, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):889-97.
- Kang JK, Cho CK, Choi CW, Yoo S, Kim MS, Yang K, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *Tumori* 2011;97(1):43-8.
- Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013;8:118.
- Katz A, Ferrer M, Suarez JF. Comparison of quality of life after stereotactic body radiotherapy and surgery for early-stage prostate cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:194.
- Katz AJ, Santoro M, Ashley R, Diblasio F, Witten M. Stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer. *BMC Urol* 2010a;10:1.

- Katz AJ, Santoro M, Ashley R, Diblasio F, Witten M. Stereotactic body radiotherapy as boost for organ-confined prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2010b;9(6):575-82.
- King C. Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: Current results of a phase II trial. *Front Radiat Ther Oncol* 2011;43:428-37.
- King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC Jr. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):877-82.
- King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1043-8.
- Loblaw A, Cheung P, D'Alimonte L, Deabreu A, Mamedov A, Zhang LY, et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: Toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiother Oncol* 2013;107(2):153-8.
- Mao W, Speiser M, Medin P, Papiez L, Solberg T, Xing L. Initial application of a geometric QA tool for integrated MV and kV imaging systems on three image guided radiotherapy systems. *Med Phys* 2011;38(5):2335-41.
- McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ, Harkins B, Tapella P, Hanscom HN, et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: Preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer* 2012;118(15):3681-90.
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Final Decision Analytic Protocol (DAP) to guide the assessment of robotic image-guided stereotactic precise beam radiosurgery and radiotherapy for prostate cancer. MSAC Application 1158. Canberra, Australie : MSAC; 2012a. Disponible à : <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/app1158-1>.
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Final Decision Analytic Protocol (DAP) to guide the assessment of robotic image-guided stereotactic precise beam radiosurgery and radiotherapy for primary non-small cell lung cancer and lung metastasis from other controlled primary sites. MSAC Application 1158. Canberra, Australie : MSAC; 2012b. Disponible à : [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7B77A8E9EE9692F9CA25789B00079908/\\$File/Final%20DAP_1158_Lung.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7B77A8E9EE9692F9CA25789B00079908/$File/Final%20DAP_1158_Lung.pdf).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Advanced Radiation Therapies at Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center [site Web]. Fort Washington, PA : NCCN; 2012. Disponible à : <http://www.nccn.org/members/profiles/dfciAdult.asp>.
- National Guideline Clearinghouse (NGC). Stereotactic body radiation therapy [site Web]. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012. Disponible à : <http://www.guideline.gov/search/search.aspx?term=stereotactic+body+radiation+therapy>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The diagnosis and treatment of lung cancer (update). Londres, Angleterre : NICE; 2011. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/cg121-lung-cancer-full-guideline3>.

- National Radiotherapy Implementation Group. Stereotactic body radiotherapy: Guidelines for commissioners, providers and clinicians in England. Londres, Angleterre : National Health Services (NHS); 2011. Disponible à : http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/prod_consump/groups/cr_common/@nre/@new/@gen/documents/generalcontent/cr_074729.pdf.
- Noël G et Moty-Monnereau C. Radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques. Saint-Denis La Plaine, France : Haute Autorité de Santé (HAS); 2006. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498752/fr/radiotherapie-extracranienne-en-conditions-stereotaxiques.
- Oermann EK, Suy S, Hanscom HN, Kim JS, Lei S, Yu X, et al. Low incidence of new biochemical and clinical hypogonadism following hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) monotherapy for low- to intermediate-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol* 2011;4:12.
- Pointreau Y, Vogin G, Liem X, Berges O, Riou O, Louvel G, Ortholan C. Innovations en radiothérapie. *Oncologie* 2012;14:17-20.
- Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, Purdie TG, Swaminath A, Pantarotto J, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(9):629-39.
- Seisen T, Drouin SJ, Phe V, Parra J, Mozer P, Bitker MO, et al. Current role of image-guided robotic radiosurgery (Cyberknife®) for prostate cancer treatment. *BJU Int* 2013;111(5):761-6.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2013. Toronto, ON : SCC; 2013. Disponible à : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/canadian-cancer-statistics-2013-FR.pdf> (consulté le 11 novembre 2013).
- Sood S, Ju AW, Wang HK, Lei SY, Uhm S, Zhang GW, et al. Rectal endoscopy findings following stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Radiat Oncol* 2013;8:197.
- Tipton KN, Sullivan N, Bruening W, Inamdar R, Launder J, Uhl S, Schoelles K. Stereotactic body radiation therapy. Technical Brief No 6. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2011. Disponible à : http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/92/661/StereotacticBody_TechBrief6_20110502.pdf.
- Townsend NC, Huth BJ, Ding W, Garber B, Mooreville M, Arrigo S, et al. Acute toxicity after cyberknife-delivered hypofractionated radiotherapy for treatment of prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34(1):6-10.
- Verellen D, Depuydt T, Gevaert T, Linthout N, Tournel K, Duchateau M, et al. Gating and tracking, 4D in thoracic tumours. *Cancer Radiother* 2010;14(6-7):446-54.
- Wiegner EA et King CR. Sexual function after stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: Results of a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):442-8.

Zaorsky NG, Ohri N, Showalter TN, Dicker AP, Den RB. Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39(7):728-36.

ANNEXE A

Sites Web des organismes consultés et des documents pertinents

Organismes/ Pays	Titre des documents	URL
AETNA	Clinical Policy Bulletin: Stereotactic Radiosurgery	http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0083.html
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) Canada	Rapport 2009 TomoTherapy, Gamma Knife, and CyberKnife therapies for patients with tumours of the lung, central nervous system, or intra-abdomen: A systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness	http://www.cadth.ca/media/pdf/M0008_Radiation_Therapy_for_Cancer_L3_e.pdf
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Y compris National Guideline Clearinghouse (NGC) États-Unis	Rapport 2011 Effective Health Care Program (Technical Brief Number 6)/Stereotactic Body Radiation Therapy Rapport 2010 Comparative evaluation radiation treatments for clinically localized prostate cancer: An update	http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/92/661/StereotacticBody_TechBrief6_20110502.pdf http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/CoverageGenInfo/downloads/id69ta.pdf http://www.guideline.gov/search/search.aspx?term=stereotactic+body+radiation+therapy
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) Belgique	Rapport 2013 Innovative radiotherapy techniques: A multicentre time-driven activity-based costing study Synthèse 2013 Techniques innovantes en radiothérapie : une étude multicentrique d'évaluation du coût via la méthode ABC pilotée par le temps	https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_198C_Innovativeradiotherapy_0.pdf https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_198Bs_Innovativeradiotherapie_0.pdf
ClinicalTrials	160 essais sur la SBRT 18 octobre 2013	http://www.clinicaltrials.gov
International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan) Royaume-Uni	Rapport HAS (Voir HAS)	http://www.euroscan.org.uk
Haute Autorité de Santé (HAS) France	Rapport 2006 Radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498752/fr/radiotherapie-extracranienne-en-conditions-stereotaxiques
Institut national du cancer (INCA) France	Appels de projets Appel à projets sur les techniques innovantes en radiothérapie	http://www.e-cancer.fr/soins/les-traitements/radiotherapie/les-

Organismes/ Pays	Titre des documents	URL
	Radiothérapie stéréotaxique des tumeurs extra-crâniennes	equipements-de-haute-technicite#equipement2
Medical Services Advisory Committee (MSAC) Australie	Rapports 2012 Application No. 1158 – Robotic image-guided stereotactic precise beam radiosurgery and radiotherapy for lung cancer and prostate cancer MSAC Application 1158: Final Decision Analytic Protocol (DAP) to guide the assessment of robotic image-guided stereotactic precise beam radiosurgery and radiotherapy for prostate cancer. MSAC Application 1158: Final Decision Analytic Protocol (DAP) to guide the assessment of robotic image-guided stereotactic precise beam radiosurgery and radiotherapy for primary non-small cell lung cancer and lung metastasis from other controlled primary sites.	http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/app1158-1 http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/app1158-1 http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7B77A8E9EE9692F9CA25789B00079908/\$File/Final%20DAP_1158_Lung.pdf
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) États-Unis	Recommandations	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Angleterre	The diagnosis and treatment of lung cancer (update)	http://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/cg121-lung-cancer-full-guideline3
National Radiotherapy Implementation Group Angleterre	Rapport 2011 Stereotactic body radiotherapy: Guidelines for commissioners, providers and clinicians in England	http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/prod_consump/groups/cr_common/@nre/@new/@gen/documents/generalcontent/cr_074729.pdf

ANNEXE B

Stratégie de recherche sur la radiothérapie stéréotaxique ablative pour le traitement du cancer de la prostate

Date de la recherche : 28 octobre 2013

Limites : 2008-2013 ; anglais, français

MEDLINE (PubMed)

- #1 prostate[mh] OR prostatic neoplasms[mh]
- #2 prostate[ti] OR prostat*[ti]
- #3 #1 OR #2
- #4 radiosurgery[majr]
- #5 stereotactic[tiab]
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6

Embase (OvidSP)

- #1 (prostate OR prostat*).ti.
- #2 stereotactic.ti,ab.
- #3 #1 AND #2
- #4 limit 3 to (human AND exclude medline journals AND (english or french))

EBM Reviews (OvidSP)

Cochrane Database of Systematic Reviews
Database of Abstracts of Reviews of Effects
Health Technology Assessment
NHS Economic Evaluation Database

- #1 stereotactic.ti,ab.
- #2 (prostate or prostat*).ti,ab.
- #3 #1 AND #2

Web of Science (Thomson Reuters)

- #1 TI=(prostate or prostat*)
- #2 TI=(stereotactic)
- #3 #1 AND #2

Refined by: Languages=(ENGLISH OR FRENCH) AND Document Types=(REVIEW OR ARTICLE)
CINAHL Plus with Full Text (EBSCO)

#1 TI prostat* AND TI stereotactic

Opérateurs de restriction - Date de publication: 20080101-20131231; Exclure les données
 MEDLINE; Humain; Langue: English, French

INAHTA

Title	Year	Issue	Agency	Type
High Focused Ultrasound (HIFU)-Albatherm® for Prostate Cancer	2009	2010/147	MaHTAS	INAHTA Brief HTA Checklist
Holmium Laser Enucleation of Benign Prostatic Hyperplasia	2009	2009/153	AVALIA-T	INAHTA Brief HTA Checklist
Intensity-Modulated Radiotherapy for the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review and Economic Evaluation	2010	2011/023	NETSCC, HTA	INAHTA Brief HTA Checklist
MassARRAY Compact System	2008	2009/065	MaHTAS	INAHTA Brief HTA Checklist
Robot-assisted surgery compared with open surgery and laparoscopic surgery: Clinical effectiveness and economic analyses	2012	2012/076	CADTH	INAHTA Brief HTA Checklist
Robot-Assisted Surgery: Health Technology Assessment	2009	2009/028	KCE	INAHTA Brief HTA Checklist
Systematic Review and Economic Modeling of Effectiveness and Cost Utility of Surgical Treatments for Men with Benign Prostatic Enlargement	2008	2009/132	NETSCC, HTA	INAHTA Brief HTA Checklist
Systematic Reviews for Localized Prostate Cancer	2009	2011/077	NHC	INAHTA Brief
Use of Classical and Novel Biomarkers as Prognostic Risk Factors for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review	2009	2010/120	NETSCC, HTA	INAHTA Brief HTA Checklist

ANNEXE C

Sommaire des études évaluant l'efficacité et l'innocuité de la SABRe chez des patients atteints de CPNPC primaires inopérables

Étude (suivi médian)	n	Patients opérables *	Stades T1/T2/T3 Localisation	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions/ isodose ^{&}	CL	SG	SSC	Autres	Toxicité précoce	Toxicité tardive
Études prospectives										
Videtic <i>et al.</i>, 2013 (17,6 mois)	21	5 %	T1 :71 % T2 :29 % P : 43 % C : 57 %	Novalis system Selon local. P et C : 60 et 50 Gy/ 3 et 5 fx/ 81 %-90 % et 97 %-100 %	1 an : 100 %	1 an : 86 %	n.d.	Qualité vie 1 an ↓DLCO (p = 0,012) Aucune différence significative VEMS et test marche 6 minutes	1 an Aucune toxicité de grade ≥ 3	
Shibamoto <i>et al.</i>, 2012 (36 mois)	180	33 %	T1 : 71 % T2 : 29 % (≤ 5 cm) P : 81 % C : 19 %	Clinac 23EX ou 21EXS Selon taille : 44-52 Gy/4 fx isocentre <1,5 cm 44 Gy n=4 1,5-3 cm 48Gy n=124 >3 cm 52 Gy n=52	3 ans : 83 % 3 ans [#] : 81 % 3 ans T1 : 86 % 3 ans T2 : 73 %	3 ans : 69 % 5 ans : 52 % 3 ans [#] : 59 %	3 ans [#] : 82 %		Pneumonite Grade 2 : 12,2 % Grade 3 : 1,1 % Autres EI Grade 2 + : 8 %	n.d.
Taremi <i>et al.</i>, 2012 (19,1 mois)	108	Non admissibles	T1 : 80 % T2 : 20 % P : ? % C : ? %	Appareil non spécifié correction hétérogénéité de densité des tissus Selon local. P et C : P : 48-60 Gy/3-4 fx/ 95 % du PTV C : 50-60 Gy/8-10 fx /95 % du PTV	1 an : 92% 4 ans : 89%	1 an : 84% 4 ans : 30%	1 an : 92% 4 ans : 77%	4 ans Taux échec régional : 87% distance : 83%	Grade 3 : 3,7%	Grade 3 : 5,6%

Étude (suivi médian)	n	Patients opérables *	Stades T1/T2/T3 Localisation	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions/ isodose ^{&}	CL	SG	SSC	Autres	Toxicité précoce	Toxicité tardive
Bral et al., 2011 (16 mois [@])	40	Admissibles mais n.d.	T1 : 65 % T2 : 35 % (≤ 6 cm) P : 57 % C : 43 %	Novalis system Selon local. P et C : 60 Gy/3 ou 4 fx/ ~90 % du PTV	1 an : 97 % 2 ans : 84 %	2 ans : 52 %	n.d.	2 ans Taux survie sans maladie 64 %	Pulmonaire ³ Grade ≥ 3 : 20 %	Grade 3 selon local. P vs C Pneumonite 18 % vs 30 % Dyspnée 0 % vs 6 % Sténose bronchique 0 % vs 10 % Pneumonie 30 % vs 10 %
Baba et al., 2010 (26 mois [@])	124	32 %	T1 : 70 % T2 : 30 % P : 77 % C : 23 %	Clinac 23EX Selon taille : 44-52Gy/4 fx/ isocentre	3 ans : 80 %	3 ans : 71 %	3 ans : 87 %	3 ans Survie sans maladie : 60 %	Pneumonite Grade 1 : 53 % Grade 2 : 14 % Grade 3 : 2 %	3 ans Incidence cum. Pneumonite grades 2 et 3 T1a vs T1b 11 % vs 30 % p = 0,02
Van der Voort van Zyp et al., 2010 (17 mois)	39	15 %	T1 : 44 % T2 : 54 % T3 : 3 % P : 85 % C : 15 %	Cyberknife Selon local. P (85 %) et C (15 %) : 60 Gy et 48-50 Gy/ 3 et 5-6 fx/78-87 %	1 an : 97 % 2 ans : 97 %	1 an : 75 % 2 ans : 62 %	n.d.	Qualité vie 1 an ↑score émotionnel (p = 0,02)	Aucune toxicité précoce 31 % Toxicité grade 3 : 2,6 % Aucune toxicité grades 4 et 5	Aucune toxicité tardive 41 % Toxicité grade 3 : 5,1 %
Timmerman et al., 2010 (34,4 mois)	55	Non admissibles	T1 : 80 % T2 : 20 % ≥ 2 cm arbre bronchique proximal	Linac 60 Gy/3 fx/95 % PTV 54 Gy si prise en compte hétérogénéité de densité des tissus	3 ans : 97,6 %	Médiane : 41,1 mois 3 ans : 55,78 %	n.d.	3 ans Survie sans maladie : 48,3 %	Grade 3 : 23,6 % Grade 4 : 3,6 %	6 EI liés SABR

Étude (suivi médian)	n	Patients opérables *	Stades T1/T2/T3 Localisation	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions/ isodose ⁸	CL	SG	SSC	Autres	Toxicité précoce	Toxicité tardive
Collins et al., 2009 (25 mois [@])	20	Non admissibles	n.d. (< 4 cm ou < 30 ml) P : 100 %	Cyberknife ⁵ Selon structures à risque : 42-60 Gy/3 fx/ 95 % du PTV	À l'analyse : 100 %	2 ans : 87 %	n.d.	↓DLCO 6 mois : 9 % (p = 0,005) 12 mois : 11 % (p = 0,05)	Pose repères fiduciaires 25 % pneumo-thorax Inconfort thorax : 66,7 % Pneumonite Grade 3 : 5 %	
Vahdat et al., 2010 (43 mois [@])				Cyberknife ⁵ 51 Gy/3fx Suivi TEP/TDM	2 ans : 95 %	2 ans : 90 %			Pneumonite Fibrose pulmonaire	
Ricardi et al., 2010 (28 mois)	62	10 %	T1 : 69 % T2 : 31 % (≤ 5 cm) ≥ 2 cm voies respiratoires > 1 cm vaisseaux sanguins majeurs	Elekta Precise 45 Gy/3 fx/80 %	2 ans : 92,7 % 3 ans : 87,8 %	2 ans : 69,2 % 3 ans : 57,1 %	2 ans : 79,4 % 3 ans : 72,5 %	Survie sans progression régionale : 2 ans : 86,8 % 3 ans : 82,2 % Survie sans progression systémique : 2 ans : 74,9 % 3 ans : 68 %	Fatigue : 15 % Érythème : 10 % Dyspnée : 10 % Douleur thorax transitoire : 7 %	Pneumonite grade ≥ 3 : 3,2 % Fibrose : 4,8 % Douleur thorax chronique : 4,8 % Fracture costale : 1,6 %
Timmerman et al., 2006 (17,5 mois)	70	Non admissibles	T1 : 49 % T2 : 51 % (≤ 7 cm)	Linac Selon stade T1 et T2 : 60 et 66 Gy/ 3 fx/80 % 95 % du PTV	2 ans : 95 %	Médiane : 32,6 mois 2 ans : 55 %	n.d.	Dysfonction cardiaque Pronostic négatif sur SG (p = 0,045)	Grades 1 et 2 83 % Grades 3 et 4 11 % Grade 3 à 5 20 % 6 décès liés SABRe ⁴	
Fakiris et al., 2009 (50 mois)					3 ans : 88,1 %	Médiane : 32,4 mois 3 ans : 42,7 %	3 ans : 81,7 %		Grade 3 à 5 : 15,5 % 5 décès liés SABRe	↑oxygénodépendance de 18 %

Étude (suivi médian)	n	Patients opérables *	Stades T1/T2/T3 Localisation	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions/ isodose ^{&}	CL	SG	SSC	Autres	Toxicité précoce	Toxicité tardive
Baumann et al., 2008 (23 mois)			T1 : 65 % T2 : 35 % P	Linac correction	À l'analyse : 96 %	À l'analyse : 65 %	n.d.		Grade 1 : 26 % Grade 2 : 35 % Grade 3 : 21 %	
Baumann et al., 2009 (35 mois)	57	7 %	T1 : 70 % T2 : 30 % P	hétérogénéité de densité des tissus 45 Gy/3 fx/67 %	3 ans : 92 %	Médiane : 40,6 mois 1 an : 86 % 2 ans : 65 % 3 ans : 60 %	1 an : 93 % 2 ans : 88 % 3 ans : 88 %	Taux échec systémique 1 an : 11 % 2 ans : 13 % 3 ans : 24 %	Grade 1 et 2 : Grade 3 : 21 %	Grade 3 : 3,5 % Grade 4 : 1,7 %
Koto et al., 2007 (32 mois)	31	35 %	T1 : 61 % T2 : 39 % (≤ 5 cm)	Clinac 23 EX/ correction hétérogénéité de densité des tissus Selon structure à risque ou non : 60 et 45 Gy/8 et 3 fx/isocentre	3 ans T1 : 77,9 % T2 : 40,0 %	3 ans : 71,7 %	3 ans : 83,5 %		Pneumonite Grade 1 : 77,4 % Grade 2 : 9,6 % Grade 3 : 3,2 %	n.d.
Scorsetti et al., 2007 (14 mois)	43	Non admissibles	T1 : 67 % T2 : 33 % P : 100 %	Linac 32 Gy/4 fx/n.d.	n.d.	1 an : 93 % 2 ans : 53 %	n.d.	Taux survie sans progression 1 an : 70 % 2 ans : 40 %	Grade 1 et 2 : 20,9 %	Grade 1 : 14 %
Hof et al., 2007 (15 mois)	42	Non admissibles	T1 : 40 % T2 : 50 % T3 : 10 %	Linac 19-30 Gy/1 fx/isocentre	1 an : 89,5 % 2 ans : 67,9 % 3 ans : 67,9 %	1 an : 74,5 % 2 ans : 65,4 % 3 ans : 37,4 %	n.d.	Taux survie sans maladie 1 an : 70,2 % 2 ans : 49,1 % 3 ans : 49,1 %	Aucune toxicité pulmonaire de grade 3 et 4 ↑ dyspnée	
Hoyer et al., 2006 (2,4 ans)	40	Non admissibles	T1 : 55 % T2 : 45 % (< 6 cm) Localisation > 1 cm des bronches ou oesophage	Siemens Primus ou VarianClinac 2100/2300 45 Gy/3 fx/isocentre	2 ans : 85 %	2 ans : 48 %	2 ans : 62 %	Taux survie sans progression 2 ans : 54 %		6 mois Grade ≥ 2 : 48 %

Étude (suivi médian)	n	Patients opérables *	Stades T1/T2/T3 Localisation	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions/ isodose ^{&}	CL	SG	SSC	Autres	Toxicité précoce	Toxicité tardive
Xia et al., 2006 (27 mois)	43	0	T1 : 58 % T2 : 42 % C : 21 % P : 79 %	Gammaknife 50 Gy/10 fx/50 % 95 % du PTV Ganglions si besoin : 40 Gy/10 fx/50 %	1 an : 95 % 2 ans : 95 % 3 ans : 95 %	1 an : 88 % 2 ans : 78 % 3 ans : 78 %	n.d.		Pneumonite grade 3 : 2,3 % Oesophagite grades 1 et 2 : 16 %	Fibrose post radique asymptomatique
Zimmermann et al., 2006 (17 mois)	68	Non admissibles	n.d.	Siemens Helax TMS Essais initiaux : 24/4fx et 30 Gy/3fx Selon local. P et C : 37,5 et 35 Gy/ 3 et 5 fx/60 %	1 an : 96 % 2 ans : 88 % 3 ans : 88 %	1 an : 83 % 2 ans : 71 % 3 ans : 51 %	1 an : 96 % 2 ans : 82 % 3 ans : 73 %		Pneumonite grade 1 : 12,8 % Grade 2 : 35,8 %	Pneumonite grade 3 : 6,4 % Fractures costales : 5 % Fibrose paroi thorax : 3,4 % Épanchement pleural : 3,4 %
Yoon et al., 2006 (13 mois)	21	24 %	T1 : 62 % T2 : 38 %	Elekta Selon périodes : 30 Gy/3 fx/n.d. n = 3 40 Gy/4 fx/n.d. n = 10 48 Gy/4 fx/n.d. n = 8	1 an : 93 % 2 ans : 81 %	1 an : 89 % 2 ans : 51 %	n.d.		Aucun EI pulmonaire de grade >2	
Nagata et al., 2005 (22-30 mois selon stade)	45	40 %	T1 : 71 % T2 : 29 % (< 4 cm)	Clinac 2300C/D 48 Gy/4 fx/isocentre	<u>T1/T2</u> 1 an : 100 %/100 % 5 ans : 95 %/100 %	<u>T1/T2</u> 1 an : 93 %/92 % 2 ans : 90 %/71 % 3 ans : 83 %/71 % 5 ans : 83 %/71 %	n.d.	Taux survie sans maladie <u>T1/T2</u> 1 an : 80 %/92 % 2 ans : 72 %/71 % 3 ans : 72 %/71 %	Pneumonite grade 2 : 4,4 % Changement temporaire aspect foie/TDM 2,2 %	
Onishi et al., 2004 (13 mois)	35	34 %	T1 : 43 % T2 : 57 % (<6 cm)	Linac 60 Gy/10 fx ¹ / 80 %-85 %	n.d.	2 ans : 58 %	2 ans : 83 %		Pulmonaire grade 1 : 71 % grade 2 : 14 %	

Étude (suivi médian)	n	Patients opérables *	Stades T1/T2/T3 Localisation	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions/ isodose ^{&}	CL	SG	SSC	Autres	Toxicité précoce	Toxicité tardive
Fukumoto et al., 2002 (24 mois)	22	14 %	T1 : 59 % T2 : 41 %	Appareil non spécifié Selon local. P et C : 60 et 48 Gy/8 fx/ 80 %	À l'analyse : 94 %	n.d.	1 an : 94 % 2 ans : 73 %	Taux survie sans récurrence 1 an : 71 % 2 ans : 67 %	Pneumonite ou fibrose locale	Pleurésie+ épanchement pleural : 9,1 % Péricardite : 4,5 %

[@] : Considérant patients survivants.

* : Patients opérables ayant refusé la chirurgie, qui ont été inclus.

[&] : P : localisation périphérique; C : localisation centrale. Isodose : courbe d'isodose à laquelle la dose a été prescrite.

[#] : Sous-groupe de patients inopérables seulement.

¹ : Deux fractions par jour.

² : 3 patients (1,5 %) inclus ont été traités pour des métastases pulmonaires.

³ : La survie sans toxicité pulmonaire à 2 ans corrélait significativement avec le PTV (< 65 ml vs ≥ 65 ml; p = 0,02) et montrait une tendance d'association selon la localisation tumorale (centrale : 60 %, périphérique : 84 %; p = 0,06).

⁴ : Le risque de présenter une toxicité sévère était accru de 11 fois pour les patients présentant une tumeur de localisation centrale vs périphérique, p = 0,004) et de 8 fois pour ceux dont le GTV de la tumeur était supérieur à 10 ml vs ≤ 10 ml, p = 0,017).

⁵ : Algorithme de planification inverse non isocentrique avec correction pour hétérogénéité de densité des tissus.

C : central; CL : contrôle local (tumeur primaire et lobe correspondant); DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone; EI : effet indésirables; fx : fraction; Gy : Gray; n.d. : non disponible ; P : périphérique; SG : survie globale; SSC : survie spécifique au cancer; VEMS : volume expiratoire maximum par seconde.

ANNEXE D

Sommaire des études évaluant l'efficacité et l'innocuité de la SABRe chez des patients atteints d'un cancer de la prostate

Étude (suivi médian)	n	Stades T1/T2	Gleason (%)	Risque (%)	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions isodose ¹	APS initial médian (ng/mL) (min-max)	APS nadir médian (ng/mL)	Taux sans récurrence biochimique	Récidive locale vs distance	Toxicité précoce Type/ Grade (%)	Toxicité tardive Type/ Grade (%)	Qualité de vie
Études prospectives												
Aluwini et al., 2013 (23 mois)	50	T1c : 62 % T2a : 34 % T2b : 2 % T2c : 2 %	6 (82 %) 7 (12 %)	Risque* faible 60 % interm. 40 %	Cyberknife 38 Gy (4 x 9,5 Gy) +boost 11 Gy/fx si lésion visible à IRM ≥ 95 % du PTV	8,2 (1,3 à 16)	≥ 24 mois ≥ 12 mois 1,1	2 ans : 100 %	n.d.	≤ 90 jours GU/2 : 15 % GU/3 : 8 % GI/2 : 12 % GI/3 : 2 %	> 90 jours GU/2 : 10 % GU/3 : 6 % GI/2 : 3 % GI/3 : 0 %	à 12 mois EORTC- QLQ ↓ sign fonctions urinaire et sex. à 24 mois stables
Loblaw et al., 2013 (55 mois) Phase I/II	84	T1a : 1 % T1c : 92 % T2a : 7 %	6 (100 %)	Risque*	Accélérateur linéaire (Siemens Primus ou Elekta Synergy) 35 Gy (5 x 7 Gy/29 jours) > 99 % du PTV	5,3 (0,8 à 9,8)	12 mois 0,51 (85 %)	5 ans : 98 % IC 95 % (96 à 100)	récidive locale à 36 mois 3 cas biopsie positive	GU/1 : 71 % GU/2 : 19 % GU/3 : 1 % GI/1 : 67 % GI/2 : 10 %	GU /1 : 2 % GU/2 : 5 % GI/1 : 35 % GI/2 : 7 % GI/4 : 1 %	sQOL médian ↓ sign.
Jabbari et al., 2012 (18 mois)	38	G1+G2 T1c : 34 % T2a,b,c : 45 % T3a,b : 21 %	G1+G2 6 : 42 % 7 : 40 % 8 à 9 : 18 %	Risque ⁶ G1 faible à interm 53 % G2 interm à élevé 47 %	Cyberknife G1 : 38 Gy (4 x 9,5Gy) G2 : SBRT boost post IMRT 45 à 50 Gy+ADT	G1 +G2 7,5 (3,6 à 37,1) 2 patients > 20	G1+G2 : 18 mois 0,35 (<0,01 à 2,1) G1 : 18,1 mois 0,47 (0,2 à 2,1) G2 :23,5 mois 0,10 (0,01 à 0,5)	2 ans 100 %	-	G1+G2 GU/0 : 29 % GU/1 : 29 % GU/2 : 42 % GI/0 : 68 % GI/1 : 21 % GI/2 : 11 %	G1+G2 GU/0 : 84 % GU/1 : 3 % GU/2 : 8 % GU/3 : 5 % GI/0 : 92 % GI/1 : 5 % GI/2 : 3 %	n.d.

Étude (suivi médian)	n	Stades T1/T2	Gleason (%)	Risque (%)	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions isodose ¹	APS initial médian (ng/mL) (min-max)	APS nadir médian (ng/mL)	Taux sans récurrence biochimique	Récidive locale vs distance	Toxicité précoce Type/ Grade (%)	Toxicité tardive Type/ Grade (%)	Qualité de vie																				
King <i>et al.</i> , 2012 (32 mois) Phase II	67	n.d.	n.d.	Risque* faible et interm	Cyberknife 36,25 Gy (5 x 7,25 Gy) 95 % du PTV G1 :22 patients 5 jours consécutifs G2 : 45 patients 3 fois/sem jrs alternés			4 ans 94 % IC 95 % (85 à 102)	Récidive locale à 2,8 et 3,2 ans 2 cas biopsie positive	n.d.	57 patients [§] GU/0 : 68 % GU/1 : 23 % GU/2 : 5 % GU/3 : 3,5 % GI/0 : 84 % GI/1 : 14 % GI/2 : 2 %	n.d.																				
King, 2011 (32 mois) Phase II	41	T1c : 73 % T2a : 24 % T2b : 2 %	6 : 71 % 7 : 29 %	Risque*	Cyberknife 36,25 Gy (5 x 7,25 Gy) 95 % du PTV	5,6 (0,7 à 10)	<table><tr><td>APS nadir</td><td>1 an %</td><td>2 ans %</td><td>3 ans %</td></tr><tr><td>≤ 1</td><td>53</td><td>70</td><td>93</td></tr><tr><td>≤ 0,6</td><td>31</td><td>70</td><td>87</td></tr><tr><td>≤ 0,4</td><td>19</td><td>53</td><td>67</td></tr><tr><td>≤ 0,2</td><td>9</td><td>6</td><td>40</td></tr></table> % patients qui atteignent la valeur APS nadir (ng/mL)	APS nadir	1 an %	2 ans %	3 ans %	≤ 1	53	70	93	≤ 0,6	31	70	87	≤ 0,4	19	53	67	≤ 0,2	9	6	40	n.d.	Récidive locale à 33 mois 1 cas biopsie positive	n.d.	GU/0 : 30 % GU/1 : 41 % GU/2 : 24 % GU/3 : 5 % GI/0 : 51 % GI/1 : 33 % GI/2 : 15 %	voir King 2009
APS nadir	1 an %	2 ans %	3 ans %																													
≤ 1	53	70	93																													
≤ 0,6	31	70	87																													
≤ 0,4	19	53	67																													
≤ 0,2	9	6	40																													
McBride <i>et al.</i> , 2012 (44,5 mois) Phase I	45	T1c : 73 % T2a : 27 %	6 : 100 %	Risque\$ faible 100 %	Cyberknife 37,5 Gy (22 %) (5 x 7,5 Gy) 36,25 Gy (76 %) (5 x 7,25 Gy) 3 % ? 95 % du PTV 10 jours/12 hres entre 2 fx	4,9 (1,36 à 9,4)	44,5 mois 0,2 (0 à 1,5)	3 ans 97,7 %	n.d.	GU/1 : 59 % GU/2 : 19 % GI/1 : 31 % GI/2 : 7 %	GU/1 : 17 % GU/2 : 17 % GI/1 : 7 % GI/2 : 7 % GI/3 : 5 %	36 et 44,5 mois ↓ sign score SHIM et EPIC ↓sign fonctions GI et sexe AUA ↔																				

Étude (suivi médian)	n	Stades T1/T2	Gleason (%)	Risque (%)	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions isodose ¹	APS initial médian (ng/mL) (min-max)	APS nadir médian (ng/mL)	Taux sans récurrence biochimique	Récurrence locale vs distance	Toxicité précoce Type/ Grade (%)	Toxicité tardive Type/ Grade (%)	Qualité de vie
Freeman et al., 2011 (5 ans)	41	n.d.	6 : 100 %	Risque* faible 100 %	Cyberknife G1 : Stanford 36,25 Gy G2 : Naples 35 Gy (5 x 7 à 7,25 Gy) 5 jrs consécutifs 95 % du PTV	5,6 (0,7 à 10)	5 ans 0,3 APS moyen G1 : 0,18 ± 0,14 vs G2 : 0,51 ± 0,46 p = 0,002	5 ans 92,7 % IC 95 % (84,7 à 100)	Récurrence locale à 33, 37 et 42 mois 3 cas biopsie positive		GU/1 : 25 % GU/2 : 7 % GU/3 : 2,5 % GI/1 : 13 % GI/2 : 2,5 %	n.d.
Oermann et al., 2011 (15 mois)	26	T1c : 86 % T2a : 4 % T2b : 10 %	5 : 3,9 % 6 : 57,6 % 7 : 38,5 %	Risque & faible 53,8 % interm 46,2 %	Cyberknife 36,25 Gy (5 x 7,25 Gy) 2 semaines 95 % du PTV	5,7 (2,3 à 10,3)	1 an 0,7 (0,2 à 1,8)	n.d.	n.d.	GU/1 : 46 % GU/2 : 27 % GI/1 : 27 % GI/2 : 0 %	GU/1 : 46 % GU/2 : 23 % GI/1 : 27 % GI/2 : 0 %	1 an ↓ [testo stérone] p < 0,013 SHIM EPIC sex ↔
Aluwini et al., 2010 (5,1 mois)	10	T1c : 70 % T2a : 30 %	6 : 90 % 7 : 10 %	Risque " faible et interm	Cyberknife 38 Gy (4 x 9,5 Gy) 95 % du PTV	8,3 (1,3 à 13,6)	3 mois 3,8 6 mois 1,6	n.d.	n.d.	2 semaines GU/1 +2 : 50 % GI/1+2 : 25 % 1 mois GU/1 +2 : 40 % GI/1+2 : 10 % 2 mois GU/1 +2 : 20 % GI/1+2 : 10 %	3 mois GU/1 +2 : 33 % GI/1+2 : 11 % 6 mois GU/1 +2 : 25 % GI/1+2 : 0 %	↑ IPSS médian puis stable après 3 et 6 mois

Étude (suivi médian)	n	Stades T1/T2	Gleason (%)	Risque (%)	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions isodose ¹	APS initial médian (ng/mL) (min-max)	APS nadir médian (ng/mL)	Taux sans récurrence biochimique	Récurrence locale vs distance	Toxicité précoce Type/ Grade (%)	Toxicité tardive Type/ Grade (%)	Qualité de vie	
Bolzicco <i>et al.</i> , 2010 (20 mois)	45	T1c : 42 % T2a : 20 % T2b : 11 % T2c : 27 %	5 : 11 %	Risque* faible :	Cyberknife 35 Gy	8,07 G1 : 6,65 G2 : 1,48	APS moyen (ng/mL) 18 mois 0,4 (69 %)		2 ans 100 %	-	GU/1 : 35,5 %	6 mois et +	n.d.
			6 : 49 %	(5 x 7 Gy)	18 mois		GU/2 : 11,1 %	GU/1 : 8,8 %					
			7 : 51 %	95 % du PTV	G1 : SABRe		GI/1 : 24,4 %	GU/3 : 2,2 %					
			9 %	G2 : SABRe+ADT	G2 : SABRe+ADT		GI/2 : 24,4 %	GI/2 : 2,2 %					
Katz <i>et al.</i> , 2010a G1 : 30 mois G2 : 17 mois	304	T1c : 92,1 % T2a : 7,9 %	6 : 73 %	Risque' faible 69,4 % intermédiaire 26,6 % élevé 3,9 %	Cyberknife 35 à 36,25 Gy G1 : 5 x 7 Gy n = 50 G2 : 5 x 7,25 Gy n = 254 96 % du PTV 5 jours consécutifs	5,8 (0,7 à 27,3)	Groupe 1 ≠ADT	<1ng/ml	<0,5 ng/ml	Récurrence locale 1 cas biopsie positive	5 mois	12 mois	EPIC
			6 mois n = 40				48 %	15 %	Groupe 1 :		Groupe 1 :	↓ 10 %	
			12 mois n = 38				55 %	37 %	GU/0 : 24 %		GU/0 : 94 %	fonction sexuelle	
			18 mois n = 28				57 %	46 %	GU/1 : 72 %		GU/1 : 4 %		
			24 mois n = 43				88 %	65 %	GU/2 : 4 %		GU/2 : 2 %		
			30 mois n = 32				88 %	75 %	GI/0 : 20 %		GI/0 : 95,8 %		
			Groupe 2 ≠ ADT				<1ng/ml	<0,5 ng/ml	GI/1 : 76 %		GI/1 : 4,2 %		
			6 mois n = 148				35 %	19 %	GI/2 : 4 %		Groupe 2 :		
			12 mois n=133				45 %	26 %	Groupe 2 :		GU/0 : 88,9 %		
			18 mois n = 43				76 %	51 %	GU/0 : 20,2 %		GU/1 : 4,8 %		
			24 mois n = 21				81 %	66 %	GU/1 : 75,1 %		GU/2 : 5,8 %		
									GU/2 : 4,7 %		GU/3 : 0,5 %		
									GI/0 : 21,7 %		GI/0 : 91,8 %		
									GI/1 : 74,7 %		GI/1 : 5,3 %		
			GI/2 : 3,6 %	GI/2 : 2,9 %									

Étude (suivi médian)	n	Stades T1/T2	Gleason (%)	Risque (%)	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions isodose ¹	APS initial médian (ng/mL) (min-max)	APS nadir médian (ng/mL)	Taux sans récidive biochimique	Récidive locale vs distance	Toxicité précoce Type/Grade (%)	Toxicité tardive Type/Grade (%)	Qualité de vie																																																	
Katz et al., 2013 60 mois	262						5 ans 0,12	risque faible 97 % IC 95 % (93,5 à 98,6) interm. 90,7 % IC 95 % (81, 4 à 95,5) élevé 74,1 % IC 95 % (39,1 à 90,9)			60 mois Groupe 1 : GU/1 : 6 % GU/2 : 4 % GI/1 : 4 % GI/2 : 2 % Groupe 2 GU/1 : 8 % GU/2 : 9 % GU/3: 2 % GI/1/2: 5 %	EPIC 25 % des cas ont recours à un tx pour dysfonction érectile																																																	
Wiegner et King, 2010 (35,5 mois) Phase II	32	T1c : 84 % T2a : 13 % T2b : 3 %	6 75 % 7 25 %	Risque* faible 100 %	Cyberknife 36,25 Gy (5 x 7,25 Gy)	5,5 (3,6 à 12,2)	n.d.	n.d.	n.d.	20 et 50 mois EPIC sexuel ↓sign scores moyens à 50 mois ↓sign scores moyens global (↓45 %) fonction sexuelle (↓49 %) gêne sexuelle (↓25 %) 50 mois DE 71 % p = 0,024																																																			
King et al., 2009 (33 mois) Phase II	41	T1c : 73 % T2a : 24 % T2b : 3 %	6 70 % 7 30 %	Risque * faible 100 %	Cyberknife 36,25 Gy (5 x 7,25 Gy) 5 jrs consécutifs pour 21 premiers patients 3 x/semaine 20 autres cas	5,6 (0,7 à 10)	voir King 2011	n.d.	n.d.	<table><tr><td>QOL score IPSS</td><td>initiaux</td><td>3 mois</td><td>12 mois</td><td>24 mois</td></tr><tr><td>0 à 1</td><td>51 %</td><td>37 %</td><td>44 %</td><td>92 %</td></tr><tr><td>2 à 3</td><td>41 %</td><td>58 %</td><td>52 %</td><td>8 %</td></tr><tr><td>4 à 5</td><td>8 %</td><td>-</td><td>4 %</td><td>-</td></tr><tr><td>6</td><td>-</td><td>5 %</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>QOL score EPIC</td><td>initiaux</td><td>3 mois</td><td>12 mois</td><td>24 mois</td></tr><tr><td>1</td><td>89 %</td><td>37 %</td><td>46 %</td><td>45 %</td></tr><tr><td>2 à 3</td><td>11 %</td><td>48 %</td><td>50 %</td><td>45 %</td></tr><tr><td>4</td><td>-</td><td>16 %</td><td>4 %</td><td>9 %</td></tr><tr><td>5</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>	QOL score IPSS	initiaux	3 mois	12 mois	24 mois	0 à 1	51 %	37 %	44 %	92 %	2 à 3	41 %	58 %	52 %	8 %	4 à 5	8 %	-	4 %	-	6	-	5 %	-	-	QOL score EPIC	initiaux	3 mois	12 mois	24 mois	1	89 %	37 %	46 %	45 %	2 à 3	11 %	48 %	50 %	45 %	4	-	16 %	4 %	9 %	5	-	-	-	-	
QOL score IPSS	initiaux	3 mois	12 mois	24 mois																																																									
0 à 1	51 %	37 %	44 %	92 %																																																									
2 à 3	41 %	58 %	52 %	8 %																																																									
4 à 5	8 %	-	4 %	-																																																									
6	-	5 %	-	-																																																									
QOL score EPIC	initiaux	3 mois	12 mois	24 mois																																																									
1	89 %	37 %	46 %	45 %																																																									
2 à 3	11 %	48 %	50 %	45 %																																																									
4	-	16 %	4 %	9 %																																																									
5	-	-	-	-																																																									

Étude (suivi médian)	n	Stades T1/T2	Gleason (%)	Risque (%)	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions isodose ¹	APS initial médian (ng/mL) (min-max)	APS nadir médian (ng/mL)	Taux sans récurrence biochimique	Récidive locale vs distance	Toxicité précoce Type/ Grade (%)	Toxicité tardive Type/ Grade (%)	Qualité de vie																			
			G1/G2 5 : 1/0 6 :69/12 7 :21/8 8 :0/0 9 :0/1				24 mois G1+G2 APS nadir moyen 0,5 ng/mL			↑scores AUC urinaire et RAS rectal 1 ^{er} mois puis retour à la valeur de base à 4 mois 1 cas complication rectale de grade 3																					
Friedland et al., 2009 (24 mois)	112	G1/G2 G1 : T1c : 70/18 91 T2a : 18/1 G2 : T2b : 2/2 21 T2c :1 /0			Cyberknife 35 Gy (5 x 7 Gy) 2 cas : 36 Gy 5 jours consécutifs 95 % du PTV	G1 : 5,2 (1,6 à 15,8) G2 : 5,2 (1,1 à 17,2)	APS nadir moyen G1 <table><tr><td>APS nadir</td><td>1 an n = 62</td><td>2 ans n = 54</td><td>3 ans n = 19</td></tr><tr><td>≤1</td><td>56 %</td><td>84 %</td><td>95 %</td></tr><tr><td>≤0,6</td><td>39 %</td><td>54 %</td><td>68 %</td></tr><tr><td>≤0,4</td><td>19 %</td><td>43 %</td><td>53 %</td></tr><tr><td>≤0,2</td><td>6 %</td><td>14 %</td><td>32 %</td></tr></table> % patients atteignent la valeur APS nadir (ng/mL)	APS nadir	1 an n = 62	2 ans n = 54	3 ans n = 19	≤1	56 %	84 %	95 %	≤0,6	39 %	54 %	68 %	≤0,4	19 %	43 %	53 %	≤0,2	6 %	14 %	32 %	n.d.	Récidive locale 2 cas biopsie positive Récidive métastases os 1 cas	Fonction érectile satisfaisante : à 1 an : 82 % à 2 ans : 81 % à 3 ans : 82 %	
APS nadir	1 an n = 62	2 ans n = 54	3 ans n = 19																												
≤1	56 %	84 %	95 %																												
≤0,6	39 %	54 %	68 %																												
≤0,4	19 %	43 %	53 %																												
≤0,2	6 %	14 %	32 %																												

Étude (suivi médian)	n	Stades T1/T2	Gleason (%)	Risque (%)	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions isodose ¹	APS initial médian (ng/mL) (min-max)	APS nadir médian (ng/mL)	Taux sans récurrence biochimique	Récurrence locale vs distance	Toxicité précoce Type/ Grade (%)	Toxicité tardive Type/ Grade (%)	Qualité de vie
Études rétrospectives												
Sood et al., 2013 (23 mois)	51	T1c : 55 % T2a : 20 % T2b : 16 % T2c : 10 %	6 35 % 7 47 % 8 8 % 9 10 %	Risque\$ faible 27 % interm 55 % élevé 18 %	Cyberknife G1 : SABRe 5 x 7-7,25 Gy 69 % des cas risque faible à intermédiaire G2 : SABRe 3 x 6,5 Gy + IMRT 45 à 50,4 Gy 31 % des cas risque interm à élevé	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	CTCAE Grade 2 : 20 %	CTCAE Grade 2 : 6 % VRS Télangiectasie 20 % G1 : 12 % G2 : 8 % Œdème muqueuse : 24 % G1 : 22 % G2 : 2 %	EPIC-GI 1 et 12 mois ↓ score moyen P/R scores initiaux p < 0,001 24 mois p = 0,01
Katz et al., 2012 G1 : SABRe vs G2 : Chirurgie	G1 216 G2 123	G1 T1 : 88,4 % T2 : 11,6 % G2 : T1 : 66,7 % T2 : 33,3 %	G1/G2 < 7 75 %/ 57,7 % 7 24,1 %/ 39 % > 7 0,9 %/ 2,4 %	G1/G2 Risque faible 72,2 %/ 42,3 % interm 25,9 %/ 54,5 % élevé 1,9 %/ 3,3 %	Cyberknife G1a n = 38 35 Gy (5 x 7 Gy) G1b n = 178 36,25 Gy (5 x 7,25 Gy)	G1 5,37 (0,74 à 20,5) G2 : 7,4 (3,8 à 22,6)	n.d.	n.d.	n.d.	1 -6 mois EPIC GU score moyen G1 : ↓ G2 : ↓ EPIC GI G1 : ↓ G2 : ↓	EPIC GU score moyen G1 : ↑ 6 et 12 mois > G2 EPIC GI G1 : ↑ 6 mois G2 : ↑ 6 mois 12 mois G2 > G1	EPIC sex G1 > G2 GEE GU G1 : QOL ↑ GEE GI G2 : QOL ↑ GEE sex QOL ↑ G1 > G2

Étude (suivi médian)	n	Stades T1/T2	Gleason (%)	Risque (%)	Appareil SABRe/ Traitement Dose/fractions isodose ¹	APS initial médian (ng/mL) (min-max)	APS nadir médian (ng/mL)	Taux sans récidive biochi- mique	Récidive locale vs distance	Toxicité précoce Type/ Grade (%)	Toxicité tardive Type/ Grade (%)	Qualité de vie
Kang et al., 2011 (40 mois)	44	T1c : 22,7 % T2a : 31,8 % T2b : 4,5 % T2c : 18,1 % T3a : 15,9 % T3b : 4,5 % T3c : 2,3 %	7	Risque ⁶ G1 : faible 11,4 % G2 : interm 22,7 % G3 : élevé 65,9 %	Cyberknife 32 à 36 Gy (4 x 8 Gy n = 5) (4 x 8,5 Gy n = 28) (4 x 9 Gy n = 11) 4 jrs consécutifs 95 % du PTV	15,8	13 mois 0,1 (0 à 1,13)	5 ans 93,6 % G1 : 100 % G2 : 100 % G3 : 90,9 % SSP 100 % SSC 100 %	n.d.	GU/1 : 29,5 % GU/2 : 13,6 % GI/1 : 15,9 % GI/2 : 9,1 %	GU/1 : 9,1 % GU/2 : 6,8 % GI/1 : 2,3 % GI/2 : 11,4 %	n.d.
Townsend et al., 2011 (11,5 semaines)	48	T1 : 69 % T2 : 29 % T3 : 2 %	2 à 6 : 52 % 7 29 % 8 à 10 19 %		Cyberknife G1 : 37 cas 35 à 37,5 Gy (5 x 7 à 7,5 Gy) G2 : 11 cas RT + boost SABR n = 8 (2 x 8,8 à 10,5 Gy) n = 2 (5 x 5 Gy) n = 1 (3 x 8 Gy)	6,05	12 semaines APS moyen 2,41	n.d.	n.d.	GU/1 : 54 % GU/2 : 10 % GU/3 : 8 % GI/1 : 10 % GI/2 : 13 % G1 GU/1 : 57 % GU/2 : 5 % GU/3 : 8 % GI/0 : 86,5 % GI/1 : 13,5 % G2 GU/1 : 45 % GU/2 : 27 % GU/3 : 9 % GI/0 : 100 %	n.d.	n.d.

1) Isodose : Un profil de distribution de dose, constitué des courbes d'isodoses, est construit de sorte que le PTV reçoive la dose désirée et que la dose délivrée diminue abruptement à l'extérieur de celui-ci

*Risque faible : TNM = T1c-T2a, score Gleason 6 et APS ≤ 10 ng/mL; intermédiaire : APS 10 à 20 ng/mL et/ou T2b à T3a et/ou score Gleason 7

δ Risque faible : TNM ≤ T2a, score Gleason ≤ 6 et APS ≤ 10 ng/mL; intermédiaire : TNM = T2b ou score Gleason 7 ou APS 10- 20 ng/mL; élevé : TNM ≥ T2c ou score Gleason ≥ 8 ou APS > 20 ng/mL

§ Risque faible : score Gleason : 2-6; TNM = T1c-T2a et APS ≤ 10 ng/mL

& Risque faible à intermédiaire : TNM ≤ T2b, score Gleason ≤ 7, APS ≤ 20 ng/mL

"Risque : TNM ≤ T2b, score Gleason ≤ 7, APS initial ≤ 15 µg/L

'Risque faible : score Gleason ≤ 6 et APS ≤ 10 ng/L; intermédiaire : score Gleason = 7 ou APS > 10 -20 ng/mL ; élevé : score Gleason ≥ 8 ou APS > 20 ng/mL

⌘ Risque : TNM = T1c ou T2a, APS ≤ 10 ng/mL, score Gleason 6 (ou 7/ faible volume prostatique < 25 %)

↑ : Augmentation

↓ : Diminution

↔ : Inchangé

ADT : Androgen deprivation therapy

AUA : American Urological Association prostate symptom score

DE : Dysfonction érectile

EORTC-QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire

EPIC : Expanded Prostate Cancer Index Composite

G1 : Groupe 1

G2 : Groupe 2

GEE : Generalized estimating equation

GI : Gastro-intestinal

GU : Génito-urinaire

IMRT : Intensity-modulated radiotherapy

IPSS : International Prostate Symptoms Score

n.d. : Non disponible

PTV : Planning target volume/volume cible planifié

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

SABRe : Stereotactic Ablative Radiotherapy extracerebral

Sign : Statistiquement significatif

sQOL : Sexual quality of life score

SHIM : Sexual Health Inventory for Men

SSP : Taux de survie sans progression

SSC : Taux de survie spécifique au cancer

TNM : T = taille de la tumeur ; N = degré de propagation dans les ganglions lymphatiques ; M = métastases

VRS : Vienna Rectoscopy Score /VRS telangiectasia Grade 1 : a single telangiectasia; Grade 2 : multiple nonconfluent telangiectasia; Grade 3 : multiple confluent telangiectasia/

VRS congested mucosa Grade 1 : focal reddening of the mucosa combined with edematousmucosa; Grade 2 : diffuse non-confluent reddening of the mucosa combined with edematous mucosa;

Grade 3 : diffuse confluent reddening of the mucosa combined with edematous mucosa

ANNEXE E

Résultats de la recherche supplémentaire sur la SABRe

Tumeurs de la prostate

On note dans la base de données *ClinicalTrials* 26 essais cliniques sur la SABRe concernant la prise en charge des tumeurs de la prostate dont quatre études comparatives randomisées. Le tableau suivant fournit quelques renseignements sur ces études.

Études sur la SABRe et le cancer de la prostate

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
NCT01794403	Phase III/E et T 2 groupes/ allocation SBRT randomisée	Recrutement	Radiation Hypofractionation Via Extended Versus Accelerated Therapy (HEAT) For Prostate Cancer
NCT01737151	Intervention/T 2 groupes/allocation SBRT randomisée	Recrutement	SBRT in Treating Patients With Low- and Low-Intermediate-Risk Prostate Cancer
NCT01584258	Phase III/E/2 groupes/ allocation SBRT randomisée	Recrutement	Prostate Advances in Comparative Evidence (PACE)
NCT01839994	Phase III/E et T/ 2 groupes /allocation SBRT randomisée	Pas encore en recrutement	Conformal Radiotherapy (CRT) Alone Versus CRT Combined With HDR BT or Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer
NCT01859221	Phase II/E/ 2 groupes/ allocation SBRT non randomisée	Recrutement	Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer (SBRT vs SHRT)
NCT01985828	Intervention/ E 2 groupes/ allocation SBRT non randomisée	Pas encore en recrutement	CyberKnife® as Monotherapy or Boost SBRT for Intermediate or High Risk Localized Prostate Cancer
NCT00977860	Phase II/E et T 2 groupes/allocation SBRT non randomisée	Recrutement	Hypofractionated SBRT For Prostate Cancer
NCT01352598	Phase IV/ E et T groupe unique	Recrutement	SBRT for Prostate Cancer
NCT01288534	Phase II/ E et T groupe unique	En cours	Hypofractionated Stereotactic Body Radiation Therapy
NCT01409473	Phase II/E et T groupe unique	Recrutement	SBRT with Concurrent Boost for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer
NCT00941915	Phase II/ T groupe unique	En cours	SBRT for Prostate Cancer (SMART)
NCT01540994	Phase I/II/ E et T	Recrutement	SBRT for Prostate Cancer

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
	groupe unique		
NCT01517451	Phase I/II/E et T groupe unique	Recrutement	Radiation and Androgen Ablation for Prostate Cancer
NCT01953055	Phase I/II/E et T groupe unique	Pas encore en recrutement	SABR Including Regional Lymph Node Irradiation for Patients With High Risk Prostate Cancer (SATURN)
NCT01655836	Phase I/E et T groupe unique	Recrutement	High-Dose Rate Brachytherapy and SBRT in Treating Patients With Prostate Cancer
NCT01923506	Phase I/ T groupe unique	Recrutement	SBRT in Treating Patients With Prostate Cancer After Undergoing Surgery
NCT01856855	Intervention/ E et T groupe unique	Recrutement	Pilot Trial Evaluating SBRT With Integrated Boost for Clinically Localized Prostate Cancer (RAD 1203)
NCT01664130	Intervention/ T groupe unique	Recrutement	High-Dose Stereotactic Radiation for Prostate Cancer
NCT01414712	Observationnel	Terminé	Circulating Tumor Cells in Prostate Cancer Patients
NCT01766492	Observationnel	Recrutement	Quality of Life in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer Treated With Radiosurgery (PR-PROS)
NCT01777802	Observationnel	Recrutement	Monitoring Anti-Prostate Cancer Immunity Following SBRT
NCT01059513	Observationnel	Recrutement	Hypo-fractionated Stereotactic Body Radiotherapy for Localized Prostate Cancer
NCT01226004	Observationnel	Recrutement	Multi-Institutional Registry for Prostate Cancer Radiosurgery (RPCR)
NCT01968538	Observationnel	Recrutement	Prostate Metabolomic Study
NCT00547339	Phase I/II/T	Inconnu	SBRT in Treating Patients With Prostate Cancer
NCT00963300	Intervention	Inconnu	MRI in Assessing Hypoxia in Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Stereotactic Body Radiation Therapy

E : Efficacité; T : Toxicité; SBRT : Stereotactic Ablative Radiation Therapy; SHRT : Stereotactic Hypofractionated Radiotherapy.

Tumeurs du rachis

On repère dans la base de données *ClinicalTrials* dix essais cliniques sur la SABRe concernant la prise en charge des tumeurs du rachis dont sept en phase de recrutement. Le tableau suivant fournit quelques renseignements sur ces études.

Études sur la SABRe et les tumeurs du rachis

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
NCT00631670	Intervention	Terminée	SBRT for Tumors Near the Spinal Cord
NCT01347307	Phase IV	En cours	Stereotactic Body Radiotherapy for Spine Tumors
NCT00492817	Phase I/II	En cours	Evaluation of Single Session Stereotactic Body Radiotherapy
NCT00922974	Phase II/III	Recrutement	Image-Guided Radiosurgery or SBRT in Treating Patients With Localized Spine Metastasis
NCT01290562	Phase II	Recrutement	SBRT for Spinal/Para-Spinal Metastases
NCT01231061	Phase II	Recrutement	Spinal met_radiosurgery/SBRT Study
NCT01525745	Phase II	Recrutement	Randomized Study of SBRT vs. Conventional Radiation for Spine Metastasis
NCT00855803	Phase II	Recrutement	SBRT and Vertebroplasty in Treating Patients With Localized Spinal Metastasis
NCT01826058	Phase II	Recrutement	Spine SBRT for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression
NCT01624220	Intervention	Recrutement	Spinal Stereotactic Body Radiation Therapy

SBRT : Stereotactic Body Radiation Therapy

Tumeurs et métastases hépatiques

Trois essais sur des métastases du foie provenant d'un cancer colorectal et sept études sur les métastases hépatiques s'ajoutent aux 21 études sur la SABRe et le cancer du foie. Certains détails sont disponibles dans le tableau suivant.

Études sur la SABRe et les tumeurs/métastases hépatiques

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
Colorectal/Foie (métastase)			
NCT01318447	Phase II	Terminé	CyberKnife® for Hepatic Metastases From Colorectal Cancer
NCT01569984	Phase II	Recrutement	Radiosensitization of Bevacizumab With SBRT for Colorectal Liver Metastasis
NCT01847495	Intervention	Recrutement	Evaluation of Low-dose Irinotecan and Cyberknife® SBRT to Treat Colorectal Cancer With Limited Liver Metastasis
Foie (métastases)			
NCT00938457	Phase I/II	Terminé	Stereotactic Radiation Therapy in Treating Patients With Liver Metastases
NCT00914615	Phase II	En cours	SBRT in Liver Metastasis (COLD 3)
NCT01233544	Phase III	Recrutement	Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Radiotherapy in Colorectal Liver Metastases (RAS01)
NCT01239381	Phase II	Recrutement	Individualized SBRT of Liver Metastases

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
NCT01162278	Phase I	Recrutement	SBRT for Patients With Hepatic Metastases
NCT01360606	Phase I	Pas encore en recrutement	SBRT for Liver Mets
NCT00547677	Phase I	Inconnu	Stereotactic Radiosurgery in Treating Patients With Liver Metastases
Foie			
NCT00983541	Phase II	Terminé	Chemoradiation +Gemcitabine +Continuous 5-FU (Fluorouracil) Followed by High Dose Brachytherapy/Stereotactic Radiation Boost in Locally Advanced Intra/Extrahepatic Cholangiocarcinoma
NCT01005875	Intervention	Terminé	Stereotactic Radiation Therapy and Sorafenib in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma (RAD 0901)
NCT01020812	Phase I/II	En cours	Combination SBRT With TACE for Unresectable Hepatocellular Carcinoma
NCT01730937	Phase III	Recrutement	Sorafenib Tosylate With or Without SBRT in Treating Patients With Liver Cancer
NCT00914355	Phase II	Recrutement	SBRT Hepatocellular Carcinoma (COLD 2)
NCT01850667	Phase II	Recrutement	SBRT for Hepatocellular Carcinoma
NCT01522937	Phase II	Recrutement	A Study of Individualized SBRT for Intrahepatic Cancer
NCT01850316	Phase II	Recrutement	Hepatocellular Carcinoma Using SBRT
NCT01801163	Phase I b	Recrutement	A Phase Ib Study of SBRT Plus Sorafenib in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC)
NCT00746655	Intervention	Recrutement	SBRT + TACE for Primary Hepatocellular Carcinoma
NCT01899261	Intervention	Recrutement	SBRT in Treating Patients With Liver Cancer That Cannot Be Removed By Surgery
NCT01668134	Intervention	Recrutement	SBRT for Hepatocellular Carcinoma, and Intrahepatic Cholangiocarcinoma
NCT01213758	Intervention	Recrutement	Changes in Liver Function After SBRT Measured by PET/CT
NCT01918683	Phase 0	Recrutement	TACE With or Without SBRT as Bridging Therapy for Pre-transplant HCC Patients
NCT01247298	Phase 0/ investigation	Recrutement	TACE Followed by SBRT for Patients With Hepatocellular Carcinoma (RAD 0902)
NCT01163526	Observationnel	Recrutement	Perfusion CT as a Predictor of Treatment Response in Patients With Hepatic Malignancies
NCT01910909	Phase II	Pas encore en recrutement	SBRT for Unresectable Hepatocellular Carcinoma
NCT00691691	Phase II	Inconnu	SBRT in the Treatment of Liver Tumors
NCT01318200	Phase III	Arrêté	TACE vs. CyberKnife for Recurrent

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
			Hepatocellular Carcinoma (HCC)
NCT01194206	Phase II	Retiré	SBRT in Liver Cancer That Cannot be Removed by Surgery or Transplant
NCT01327521	Phase III	Retiré	Transarterial Chemoembolization vs CyberKnife for Recurrent Hepatocellular Carcinoma

SBRT : Stereotactic Radiation Therapy; TACE : Trans Arterial Chemoembolization

Tumeurs pancréatiques

La SABRe fait l'objet de 19 études sur la prise en charge des tumeurs pancréatiques qui sont décrites brièvement dans le tableau suivant.

Études sur la SABRe et les tumeurs pancréatiques

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
NCT01346410	Phase IV	Terminé	SBRT for Unresectable Pancreatic Cancer
NCT00350142	Phase II	Terminé	Trilogy Stereotactic Body Radiotherapy for Pancreatic Cancer
NCT01146054	Phase II	En cours	Phase II Gemcitabine + Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma
NCT01068327	Phase I	En cours	Stereotactic Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Gemcitabine Hydrochloride, Leucovorin Calcium, and Fluorouracil in Treating Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer
NCT01926197	Phase III	Recrutement	Phase III FOLFIRINOX (mFFX) +/- SBRT in Locally Advanced Pancreatic Cancer
NCT01360593	Phase II	Recrutement	Gemcitabine/Capecitabine Followed by SBRT in Pancreatic Adenocarcinoma
NCT01898741	Phase II	Recrutement	Cone-beam CT Guided SBRT for Locally Advanced Pancreatic Cancer
NCT01754623	Phase II	Recrutement	GTX-RT in Borderline Resectable Pancreatic Cancer
NCT01304160	Phase I/II	Recrutement	Role of Cyberknife (SBRT) Followed by Gemcitabine for Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer
NCT01781728	Phase I	Recrutement	Palliative Stereotactic Radiation for Pancreatic or Periampullary Adenocarcinoma
NCT01872377	Phase I	Recrutement	Dose Escalation Study of CyberKnife® SBRT Boost for Patients With Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer
NCT01446458	Phase I	Recrutement	Phase I Study of SBRT and FOLFIRINOX in the Neoadjuvant Therapy of Pancreatic Cancer

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
NCT01918644	Phase I	Recrutement	SBRT and Capecitabine Before Surgery in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Can be Removed by Surgery
NCT01342354	Phase I	Recrutement	Study of SBRT in Patients With Intact Pancreatic Cancer
NCT01025882	Phase I	Recrutement	SBRT With or Without Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Can Be Removed By Surgery
NCT01595321	Intervention	Recrutement	Pancreatic Tumor Cell Vaccine (GVAX), Low Dose Cyclophosphamide, SBRT, and FOLFIRINOX Chemotherapy in Patients With Resected Adenocarcinoma of the Pancreas
NCT01959672	Phase II	Pas encore en recrutement	Combination Chemotherapy With or Without Oregovomab and Stereotactic Radiotherapy Together With Nelfinavir Mesylate in Treating Patients With Localized or Locally Advanced Pancreatic Cancer
NCT00833859	Phase II	Arrêté	Neoadjuvant Gemcitabine, Docetaxel, and Capecitabine in Combination With Stereotactic Radiosurgery
NCT01434550	Phase II	Arrêté	Phase II Study of First-line SBRT in Patients With Non-Metastatic Unresectable Pancreatic Cancer

SBRT : Stereotactic Body Radiation Therapy; GVAX : Allogeneic GM-CSF-Transduced Pancreatic Tumor Cell Vaccine; GTX-RT : gemcitabine+capecitabine+docetaxel avec SBRT; FOLFIRINOX : 5-FU, leucovorine, irinotécan et oxaliplatine.

Oligométastases

Quatre études sur la SABRe et les oligométastases sont répertoriées dans la base de données *ClinicalTrials* et décrites dans le tableau suivant.

Études sur la SABRe et les oligométastases

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
NCT01761929	Phase II	Recrutement	5 Fraction SBRT for Oligometastases Regimen, for Extra-Cranial Oligometastases
NCT01898962	Phase II	Recrutement	Definitive Therapy for Oligometastatic Solid Malignancies
NCT01345539	Phase II	Recrutement	Radiosurgery for Patients With Oligometastatic Disease at Initial Presentation
NCT01728779	Phase II	Pas encore en recrutement	SBRT With Nelfinavir for Oligometastases

SBRT : Stereotactic Body Radiation Therapy

Tumeurs rénales

On dénombre cinq études sur la SABRe et le traitement des tumeurs rénales. Quelques précisions sur ces études sont fournies dans le tableau suivant.

Études sur la SABRe et les tumeurs rénales

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
NCT00672178	Phase I/II	Terminé	SBRT and Sorafenib in Patients With Metastatic, Recurrent, or Unresectable Renal Cell Cancer (RCC)
NCT01676428	Phase II	Recrutement	A Pilot Study of Focal Ablative STereotactic RADiosurgery for Cancers of the Kidney or Isolated Adrenal Metastases (FASTRACK)
NCT01896271	Phase II	Recrutement	High Dose IL-2 and SBRT for Metastatic Renal Cancer
NCT01892930	Intervention	Recrutement	SBRT in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer Undergoing Surgery
NCT01943188	Phase I	Pas encore en recrutement	SBRT and T-Cell Infusion in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer

SBRT : Stereotactic Body Radiation Therapy

Tumeurs de la tête et du cou

On compte une étude en cours de recrutement, une terminée et une autre retirée portant sur la SABRe et le traitement des tumeurs de la tête et du cou, qui sont décrites dans le tableau suivant.

Études sur la SABRe et les tumeurs de la tête et du cou

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
NCT00891904	Intervention	Terminé	Radiation Therapy and Cetuximab in Treating Patients With Recurrent Head and Neck Cancer
NCT01344356	Phase IV	Recrutement	SBRT for Head and Neck Tumors
NCT01586182	Phase I	Retiré	Stereotactic Boost for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

SBRT : Stereotactic Body Radiation Therapy

Cancers féminins

Quatre études sont en cours de recrutement pour le traitement du cancer du sein par la SABRe, une étude a été complétée sur le cancer de l'ovaire et une autre est en cours de recrutement pour les cancers gynécologiques. Quelques détails sont présentés dans le tableau suivant.

Études sur la SABRe et les cancers féminins

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
Sein			
NCT01818999	Phase II	Recrutement	Ixabepilone and SBRT For Metastatic Breast Cancer
NCT01642290	Phase I/II	Recrutement	Stereotactic Radiation and OX40 in Patients With Breast Cancer Metastatic to the Liver or Lung
NCT01862900	Phase I/II	Recrutement	Stereotactic Body Radiation and Monoclonal Antibody to OX40 in Breast Cancer Patients With Metastatic Lesions (OX40 Breast)
NCT01162200	Phase I	Recrutement	Cyberknife® Partial Breast Irradiation (PBI) for Early Stage Breast Cancer
Ovaire			
NCT01494012	Phase I	Terminé	Phase I SBRT for Metastatic or Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer
Gynécologique			
NCT01652794	Phase I	Recrutement	Carboplatin, Gemcitabine Hydrochloride, and Stereotactic Body Radiation Therapy in Gynecological Cancer

SBRT : Stereotactic Body Radiation Therapy

Autres cancers

La SABRe fait l'objet de deux études en cours de recrutement pour la prise en charge du cancer colorectal et des métastases osseuses. Le tableau suivant en fait état.

Études sur la SABRe, le cancer colorectal et les métastases osseuses

Numéro d'identification	Type d'étude	Statut	Titre
Colorectal			
NCT01539824	Phase II	Recrutement	A Phase II, Single Arm, Investigative Study of IMM-101 in Combination With Radiation Induced Tumour Necrosis in Patients With Previously Treated Colorectal Cancer
Os (métastases)			
NCT01429493	Phase II/III	Recrutement	Biological Image Guided Antalgic SBRT of Bone Metastases

ANNEXE F

Résultats d'efficacité et d'innocuité de la SABRe en ordre croissant de dose équivalente biologique

Études prospectives/rétrospectives											
Auteur (Année)	Dose/fx/sem ou (jrs)	Dose tumeur EQD2 (Gy)	n	Gleason 6 (%)	Suivi médian (mois)	TSEB % (année)	Toxicités aiguës grade (G) %		Toxicités tardives grade (G) %		
							GU	GI	GU	GI	DE
Loblaw 2013	35/5/4	85	84	100 %	55	98 % 5 ans	G1/2 90 % G3 1 %	G1/2 77 %	G1/2 7 %	G1/2 42 % G4 1 %	n.d.
Bolzicco 2010	35/5/?	85	45	80 %	20	100 % 2 ans	G1/2 47 %	G1/2 49 %	G1 : 8,8 % G3 : 2,2 %	G2 2,2 %	n.d.
Friedland 2009	35/5/(5)	85	112	72 %	24	-	D	UR	0 %	G3 1 %	19 % 2 ans
Sood 2013	35/5/? 36,25/5/?	85 90,6	51	35 %	23	n.d.	n.d.	G2 20 %	n.d.	G2 6 %	n.d.
Freeman 2011	35/5/(5) 36,25/5/(5)	85 90,6	41	100 %	60	92,7 % 5 ans	-	-	G1/2 32 % G3 : 2,5 %	G1/2 15,5 %	n.d.
Katz 2012	35/5/? 36,25/5/?	85 90,6	216	75 %	-	n.d.	EPIC score ↓	EPIC score ↓	EPIC score↑ groupes 1 > 2	EPIC score↑ groupes 2 > 1	DE EPIC score groupes 1 > 2
Katz 2010a	35/5/(5) 36,25/5/(5)	85 90,6	50 254	73 %	30 17	-	G1/2 Groupe1 76 % Groupe2 79,8 %	G1/2 Groupe 1 80 % Groupe 2 78,3 %	G1/2 Groupe1 6 % Groupe2 10,6 % grade3 0,5 %	G 1/2 Groupe 1 10,6 % Groupe 2 8,2 %	13 % 18 mois
Katz 2013	35/5/(5) 36,25/5/(5)	85 90,6	262		60	rf : 97 % ri : 90,7 % ré : 74,1 %			G1/2 Groupe1 10 % Groupe2 17 % grade3 2 %	G 1/2 Groupe1 6 % Groupe2 5 %	25 %
Townsend 2011	35/5/(5) 36,25/5/(5)	85 96,4	48	52 %	11,5 sem	n.d.	G1/2 64 % G3 8 %	G1/2 33 %	n.d.	n.d.	n.d.
Kang 2011	32/4/(4) 34/4/(4) 36/4/(4) consécutifs	rf : 87 ri : 97 ré : 108	44	11,4 %	40	94 % 4 ans rf : 100 % ri : 100 % ré : 90,8 %	G1/2 25 %	G1/2 43,1 %	G1/2 13,7 %	G1/2 15,9 %	n.d.
King 2012	36,25/5/(5) consécutifs	90,6	67	n.d.	32	94 % 4 ans	n.d.	n.d.	G1/2 28 %	G1/2 16 %	n.d.

Études prospectives/rétrospectives											
Auteur (Année)	Dose/fx/sem ou (jrs)	Dose tumeur EQD2 (Gy)	n	Gleason 6 (%)	Suivi médian (mois)	TSEB % (année)	Toxicités aiguës grade (G) %		Toxicités tardives grade (G) %		
							GU	GI	GU	GI	DE
	vs 3 fois/sem								G3 3,5 %		
King 2011	36,25/5/?	90,6	41	71 %	32	n.d.	n.d.	n.d.	G1/2 65 % G3 5 %	G1/2 48 %	n.d.
Oermann 2011	36,25/5/2	90,6	26	57,6 %	15	n.d.	G1/2 73 %	G1/2 27 %	G1/2 69 %	G1/2 27 %	n.d.
Wiegner 2010	36,25/5/?	90,6	32	75 %	35,5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	71 % 50 mois
King 2009	36,25/5/(5) consécutifs vs 3 fois/sem	90,6	41	70 %	33	n.d.	n.d.	n.d.	G1/2 65 % G3 5 %	G1/2 48 %	n.d.
McBride 2012	36,25/5 (10) 37,5/5/(10)	90,6 96,4	45	100 %	44,5	97,7 % 3 ans	G1/2 78 %	G1/2 38 %	G1/2 34 %	G1/2 14 % G3 5 %	DE SHIM/ EPIC
Jabbari 2012	38/4/?	119	38	42 %	18	100 % 2 ans	G1/2 71 %	G1/2 32 %	G1/2 11 % G3 5 %	G1/2 8 %	n.d.
Aluwini 2010	38/4/?	119	10	90 %	5,1	n.d.	G1/2 50 %	G1/2 25 %	G1/2 33 %	G1/2 11 %	DE IPSS
Aluwini 2013	38/4/? + boost 11 Gy	≥119	50	82 %	23	100 % 2 ans	G2 15 % G3 8 %	G2 12 % G3 2 %	G2 10 % G3 6 %	G2 3 %	DE 12 mois EORTC

Fx : fraction; EQD2 : dose équivalente biologique en une fraction de 2 Gy; Gy : Gray; TSEB : Taux sans échec biochimique; GU : génito-urinaire; GI : gastro-intestinal; G1/2 : grade 1 et 2; G3 : grade 3; n.d. : non disponible; D : dysurie; UR : urgence fécale; rf : risque faible d'évolution du cancer; ri : risque intermédiaire; ré : risque élevé; DE : dysfonction érectile; EPIC : expanded prostate cancer index composite; SHIM : sexual health inventory for men; IPSS : International prostate symptoms score; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer