



# REIRRADIATION DU CANCER DE LA PROSTATE ET DES RECIDIVES PELVIENNES: ASPECT PRATIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Mémoire présenté par

Docteur Mohammed Hamza Marrakchi Benjaafar

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option : Radiothérapie – Oncologie

Sous la direction de Professeur Touria BOUHAFÉ

Session 2023

Dr. Touria BOUHAFÉ  
Professeur Agrégé  
Oncologie - Radiothérapie  
INPE : 141146811

# PLAN

PLAN .....	1
LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLEAUX .....	6
I. INTRODUCTION.....	7
II. GENERALITES: .....	8
1. RAPPEL ANATOMIQUE :.....	8
2. EPIDEMIOLOGIE :.....	9
3. ANATOMOPATHOLOGIE : .....	9
4. DIAGNOSTIC POSITIF :.....	10
4.1. Circonstances de découverte :.....	10
4.2. Manifestations cliniques :.....	10
4.3. Examens complémentaires :.....	11
4.4. Anatomopathologie :.....	17
4.5. Bilan d'extension.....	18
5. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES DU CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ : ...	20
6. Traitement des cancers de la prostate localisé .....	22
7. Récidives des cancers de prostate.....	24
8. Test d'apoptose lymphocytaire.....	30
III. Rôle de l'imagerie dans le diagnostic des rechutes.....	31
1. Récidive intraprostatique.....	31
2. Récidive ganglionnaire pelvienne.....	38
3. Récidives dans la loge de prostatectomie .....	42
A. Généralités : .....	44
B. Aspects pratiques de la radiothérapie stéréotaxique prostatique .....	45
1. Principes de la radiothérapie stéréotaxique prostatique: .....	45
2. Étapes de simulation.....	46
a. Pré-simulation : Implantation de grain d'or .....	46
b. Préparation rectale et vésicale : .....	47
c. Positionnement, contention :.....	48
d. Acquisition et fusion avec IRM .....	49
3. Préparation et planification du traitement.....	51
a. contourage.....	51
b. Prescription de dose , balistique et validation du plan de traitement....	53
c. machines de traitements.....	55
d. contrôle du positionnement au cours du traitement.....	56
C. Toxicités de la radiothérapie normofractionnée en situation de rattrapage .	58
D. Autres traitements des récidives locales après irradiation.....	58

E.	Comparaison des différents traitements de rattrapage.....	59
IV.	Radiothérapie des rechutes ganglionnaires.....	60
1.	Radiothérapie extensive pelvienne de rattrapage.....	60
2.	Radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire de rattrapage .....	61
V.	Place de l'IRM Linac dans le traitement des récidives intra prostatiques et ganglionnaires.....	62
VI.	<b>Conclusion</b> .....	<b>66</b>
VII.	<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>67</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Technique de biopsie prostatique en sextant (6 biopsies) .....	16
Figure 2. Biopsie prostatique par voie endorectale sous contrôle échographique ...	16
Figure 3. Les T1a et T1b sont diagnostiqués de manière fortuite, sur la résection transurétrale d'une hyperplasie bénigne de prostate, et le T1c sur une élévation du PSA à toucher rectal normal. Les T2, T3 et T4 sont retrouvés par le toucher rectal d'unexaminateur entraîné. ....	21
Figure 4. Répartitions des récidives de prostate préalablement irradiées selon leur distance à l'urètre. 67% des récidives sont localisées dans les 5mm autour de l'urètre. ....	27
Figure 5. Topographie des rechutes après radiothérapie externes de cancer de risque intermédiaire dans l'étude PROFIT d'après Langé et al. (iconographie présentée dans une communication orale du 28 mai 2021 du groupe onco-occitanie, article en cours de soumission). On remarque que 26% des rechutes étaient ganglionnaires lomboaortiques et 55% ganglionnaires iliaques communes tandis que 57% des rechutes étaient pelviennes (ganglionnaire et prostatique). ....	29
Figure 6. Déroulement du test RILA .....	30
Figure 7. Taux de détection de récidive locale ou à distance au TEP à la choline en fonction du taux de PSA à la récidive biologique (48).....	33
Figure 8. Exemple de détection d'une récidive intraprostatique après radiothérapie en imagerie par résonance magnétique (IRM) multimodalités. ....	35
Figure 9. Cas d'un patient de 72 ans présentant une rechute locale après radiothérapie prostatique avec biopsie positive.....	37
Figure 10. Cas d'un patient de 70 ans présentant un adénocarcinome de prostate Gleason 7 traité par curiethérapie LDR qui présente après 5 ans de surveillance un PSA à 8,9 ng/mL et un temps de doublement du PSA à 9,5 mois. A droite, le TEP scanner à la choline est négatif. A gauche, le TEP scanner au PSMA montre une fixation intraprostatique avec SUV max à 4,5. La biopsie prostatique confirme la récidive locale. ....	38
Figure 11. Images PET scanner au PSMA d'un patient avec une rechute biochimique avec un PSA à 1,1 ng/mL (PSA nadir inférieur à 0,1ng/mL) révélant une	

récidence locale synchrone d'une évolution métastatique ganglionnaire pelvienne (flèches vertes) (57). .....	40
Figure 12. Patient de 68 ans avec un cancer de prostate Gleason 8 (4+4) traité par prostatectomie radicale pT2cN0M0 , PSA nadir.à 0,01 ng/mL. Aucun traitement adjuvant n'a été prescrit et lors de la surveillance à 3 ans, apparition d'une récidence biochimique avec PSA à 0,20 ng/mL recontrôlé à 0,26ng/mL. PET scanner à la choline négatif. Réalisation d'un PET scanner au PSMA (imagesa, b et c). Visualisation d'un hypermétabolisme au sein de la loge de prostatectomie à proximité des clips chirurgicaux évocateurs d'une récidence locale (62). .....	43
Figure 13. Panneau de gauche) Placement suggéré des repères de graine d'or (cercles rouges) dans la prostate pour assurer une visualisation optimale pour la radiothérapie guidée par l'image avant et pendant le traitement. (à droite panneau) Image MR représentative pondérée en T2 démontrant à la fois un gel bio-absorbable dans l'espace interstitiel recto-prostatique et des repères de graine d'or (flèches) .....	48
Figure 14. Moule thermoplastique solide pour la radiothérapie de la prostate SBRT avec découpes pour le positionnement par triangulation par laser .....	50
Figure 15. Configuration de la simulation dans les scanners CT et MR pour un flux de travail de simulation multimodalité.....	50
Figure 16. Représentations des contours de la prostate et des organes à risque ....	52
Figure 17. Lignes sodose pour les plans de traitement utilisant l'arcthérapie volumétrique (à gauche) et la plateforme CyberKnife (à droite). .....	54
Figure 18. Exemple d'histogramme dose-volume acceptable pour l'administration de 36,25 Gy en cinq fractions avec un boost intégré simultané de 40 Gy à la prostate en utilisant l'arcthérapie volumétrique. ....	54
Figure 19. Schéma explicatif montrant le principe de fonctionnement d'un LINAC « classique » et de ses différents composants. ....	63
Figure 20. Représentation du MRidian de Viewray® .....	64

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Comparaison de performances diagnostiques de l'IRM prostatique, du TEP choline et des deux examens combinés dans la détection des récidives intraprostatiques en territoire irradié lorsque le PSA est autour de 2.....	32
Tableau 2. Comparaison des performances du scanner, du scanner à la choline , de l'IRM prostatique multiparamétrique et du TEP IRM à la choline dans le diagnostic de récidives intraprostatiques lorsque le PSA à la rechute est supérieur à 3 ng/mL (52).....	36

## I. INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est considéré comme le cancer masculin le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. En effet plus de 1 094 916 nouveaux cas de cancer de prostate ont été diagnostiqués dans le monde, la mortalité a été estimée à 307 481(1).Au Maroc, l'incidence annuelle de cancer de prostate est estimée à 2332 cas en 2012 avec un taux de mortalité estimée à 1653 cas(1) , en absence d'un registre local, le registre de la région de grand Casablanca a enregistré 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007. (2)

L'utilisation du dosage de L'antigène spécifique de la prostate (PSA) comme test de dépistage permet de diagnostiquer les cancers de prostate à un stade plus précoce où un traitement à visée curative est possible et efficace.

La stratégie thérapeutique est bien codifiée faisant appel à plusieurs techniques, dont la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et la thérapie ciblée. Ces dernières années la radiothérapie s'impose comme une arme thérapeutique incontournable que ce soit au stade localisé ou métastatique.

L'objectif de la radiothérapie impose donc un compromis entre la délivrance d'une dose maximale dans la tumeur afin d'augmenter le contrôle local et la curabilité, et d'une dose minimale dans les organes sains afin de limiter la toxicité. La radiothérapie est ainsi une technique de traitement complexe nécessitant une grande précision dans la définition de la cible tumorale, une bonne dosimétrie afin d'optimiser la distribution de dose et un contrôle rigoureux au cours du traitement. Les récentes améliorations technologiques tel que le système de traitement, d'imagerie et du calcul, ont permis d'améliorer le rapport bénéfice/risque lié à cette modalité thérapeutique.

Le but de ce travail est de détailler les aspects pratiques de la stéréotaxie prostatique en matière de récidives prostatiques et des rechutes pelviennes .

## II. GENERALITES:

### 1. RAPPEL ANATOMIQUE :

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située au carrefour des voies génitales et urinaires. Elle joue principalement deux rôles. Le premier rôle : la synthèse et l'émission du liquide spermatique à l'aide des vésicules séminales situées sur sa partie postérieure. Le second rôle : elle contribue au cycle miction- continence par sa composante musculaire lisse, ses rapports étroits avec l'urètre qui la traverse, le col vésical, le sphincter urétral intrinsèque et les structures de maintien de la vessie . Elle pèse en moyenne 20g et est composée de deux lobes entourant l'urètre prostatique. Elle est essentiellement constituée de tissus glandulaires tubulo-alvéolaires et de fibres musculaires lisses réparties en quatre zones : une zone centrale, une zone périphérique, une zone de transition et un stroma fibromusculaire antérieur. Elle comporte trois étages : une base supérieure, une partie moyenne et un apex inférieur (*Annexe 1*) . Le drainage lymphatique de la prostate se fait depuis la glande vers les différents nœuds lymphatiques pelviens. Le drainage de la base prostatique se fait vers les ganglions iliaques externes, tandis que la partie moyenne est drainée vers les ganglions iliaques internes et obturateurs. Quant à l'apex prostatique, le drainage est réalisé grâce à des canaux lymphatiques collecteurs qui longent le muscle élévateur de l'anus en arrière des branches ilio-pubiennes, puis secondairement vers les nœuds lymphatiques pré-sacrés et iliaques communs en remontant vers les nœuds lymphatiques lomboaortiques (3).

## 2. EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer de prostate est le plus fréquent des cancers en France: 16% des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28% des cas chez l'Homme soit 50 430 cas estimés en 2015 devant le cancer du poumon et le cancer colorectal (1)(2). Après une augmentation rapide de l'incidence jusqu'en 2005 à 124,5 pour 100 000 habitants, liée à la généralisation du dépistage par dosage du PSA et de l'amélioration des moyens diagnostiques, on a observé une baisse de celle-ci à partir de 2011. Cette diminution de l'incidence se fait ressentir sur les âges les plus élevés et est liée aux évolutions récentes des pratiques médicales à savoir un moindre dépistage individuel par PSA et biopsies chez les patients âgés de plus de 70 ans et asymptomatiques. L'estimation de l'incidence actuelle du cancer de la prostate est difficile du fait d'une fluctuation à court terme. L'hypothèse de stabilisation de l'incidence du cancer de la prostate est privilégiée (4). L'évolution de la mortalité est différente de l'incidence puisqu'on observe une baisse régulière depuis la fin des années 1990. La mortalité spécifique du cancer de la prostate en France est passée de 18 000 décès en 1990 à 8000 décès en 2018. Cette baisse de la mortalité est liée à une détection précoce du cancer de la prostate de forme de bon pronostic mais aussi à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique globale des cancers de la prostate (5).

## 3. ANATOMOPATHOLOGIE :

Dans la zone périphérique et de transition, on retrouve sur le plan histologique, les glandes exocrines avec deux couches de cellules : les cellules basales avec marqueur nucléaire p63+ et les cellules luminales avec marqueur nucléaire p63-. Ces dernières synthétisent notamment l'antigène prostatique spécifique ou PSA. Autour des glandes, se situe du tissu musculaire lisse abondant participant à la continence

urinaire. (6). La forme anatomopathologique du cancer de prostate la plus fréquente est l'adénocarcinome. Les cellules cancéreuses se développent aux dépens des cellules luminales (p63-/PSA+). L'anatomopathologiste détermine alors le grade histopronostique de différenciation tumorale appelé score de Gleason (7) (*annexe 3*). Le score de Gleason est la somme des deux grades cytopathologiques les plus représentés sur les biopsies prostatiques ou lors de l'analyse anatomopathologique de la pièce de prostatectomie radicale.

#### **4. DIAGNOSTIC POSITIF :**

##### **4.1. Circonstances de découverte :**

Les circonstances de découverte d'un cancer de prostate sont :

Lors d'anomalie au toucher rectal effectué chez un patient asymptomatique pour un examen systématique ou pour une autre cause.

Devant un dosage élevé de PSA et/ou d'un rapport libre/total <20% demandé à titre systématique ou lors d'un bilan de dépistage

Découverte anatomopathologique sur pièces prostatiques après une chirurgie pour hypertrophie bénigne de la prostate (résection endoscopique ou adénomectomie).

##### **4.2. Manifestations cliniques :**

Des symptômes urinaires peuvent exister dans 80% des cas (dysurie, rétention d'urine, pollakiurie, impériosité, hématurie initiale) qui ne sont pas spécifiques mais qui peuvent orienter vers la sphère urologique. Notons qu'une insuffisance rénale en cas d'obstruction urétérale peut aussi révéler un néoplasie déjà bien avancé.

Des manifestations métastatiques avec, en particulier, des douleurs osseuses, des signes neurologiques par compression médullaire ou radiculaire en rapport avec

une atteinte vertébrale et/ou une épидурite métastatique sont parfois révélatrices et imposent une prise en charge urgente.

Une Phlébite, des œdèmes des membres inférieurs par obstacle veineux, lymphatique (adénopathies), une altération de l'état général, un amaigrissement, une anorexie peuvent être révélatrice de cancer de prostate(8).

#### **4.3. Examens complémentaires :**

##### **1.1.1. Marqueurs tumoraux :**

###### **a. Les formes de PSA :**

La valeur seuil du PSA total sérique qui fait suspecter un cancer est classiquement de 4 ng/ml. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 % (9). La valeur prédictive positive du PSA total est de 25 à 35 % pour une valeur comprise entre 4 et 10 ng/ml et de 50 à 80 % pour un taux supérieur à 10 ng/ml . Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés.

Le dosage sérique du PSA libre peut être utilisé en deuxième intention chez les hommes qui ont déjà eu une première série de biopsies négatives. La fraction libre du PSA est plus basse en présence de cancer que lors d'une hyperplasie bénigne. La valeur seuil du rapport PSA L/T qui fait suspecter un cancer est le plus souvent de 15 % (9)

Le PSA complexé correspond au PSA non libre. À sensibilité égale, il serait légèrement plus spécifique que le PSA total dans la détection du cancer de la prostate. Il est rarement utilisé en pratique courante car son bénéfice est limité.

### **a.1. Densité du PSA**

La densité du PSA rapporte le taux de PSA total soit au volume prostatique (PSAd), soit au volume de l'hyperplasie bénigne de la prostate (PSAdtz). La densité du PSA améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/ml.

### **a.2. Cinétique du PSA :**

vélocité et temps de doublement

Il existe 2 méthodes pour évaluer la cinétique du PSA : la vélocité du PSA (PSAV) et le temps de doublement du PSA (PSADT)(9). La PSAV correspond à l'augmentation linéaire du PSA total dans le temps et s'exprime en ng/ml/an. Comme le PSA total augmente plus vite en cas de cancer que d'hyperplasie bénigne de la prostate, la PSAV est utilisée comme critère pour la détection d'un cancer. Une valeur seuil de PSAV > 0,75 ng/ml/an est souvent proposée, mais sans véritable consensus concernant le nombre de dosages et le délai à respecter entre ces dosages.

Le PSADT correspond à l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. Le PSADT est un facteur pronostique important, souvent utilisé chez les patients en cours de surveillance ou présentant une récurrence biologique après traitement curatif.

Plus le PSADT est court, plus la maladie est considérée comme agressive et à risque de progression. Le calcul du PSADT se fait à partir de nomogrammes, le plus utilisé étant celui du MemorialSloan-Kettering Cancer Center (10).

### **b. Phosphatasesacidesprostatiques**

Il s'agit d'un marqueur classique du cancer de prostate qui était utilisé avant l'ère du PSA. C'est en fait un marqueur parfois spécifique mais par contre trop peu sensible pour être utilisé d'une manière fiable. Il a été récemment retiré de la nomenclature

### **c. Phosphatases alcalines**

Il s'agit d'un marqueur non pas du cancer de prostate localisé mais des métastases osseuses du cancer de la prostate. Ce marqueur n'est donc pas utilisé en pratique quotidienne à un stade précoce de la maladie mais peut être très utile à un stade plus évolué pour suivre en particulier la réponse au traitement.

#### **1.1.2. Échographie endorectale**

L'échographie est réalisée à l'aide d'une sonde endorectale, cet examen permet l'analyse du tissu prostatique d'une part mais surtout de guider les biopsies prostatiques, étape indispensable pour affirmer le diagnostic de cancer de prostate . C'est un examen peu douloureux.

- Permet de visualiser la tumeur sous forme d'un nodule hypo, iso, hyperéchogène.
- D'apprécier le siège du nodule
- De guider les biopsies
- Apprécie le volume prostatique, l'envahissement capsulaire voire l'atteinte des vésicules séminales en cas de tumeur de la base.

#### **1.1.3. Biopsie prostatique :**

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes en l'absence de polyopathologies qui ont une suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate réduisant la probabilité de survie. Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice/risque que l'on attendrait du traitement si un cancer était détecté.

**a. Modalités techniques**

L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies. La recherche de facteurs de risque de complications (allergique, hémorragique, infectieux) repose sur l'interrogatoire. Un ECBU est réalisé en cas d'antécédent ou de suspicion d'infection urinaire. Une antibioprophylaxie est recommandée par prise unique de fluoroquinolone de 2e génération (deux comprimés à 200 mg) par voie orale. La voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés. Une anesthésie locale par bloc périprostatique est recommandée. Le taux des complications infectieuses sévères et de rétention aiguë d'urines rapportées après biopsies prostatiques est inférieur à 5 %. La prise en charge des complications infectieuses repose sur une bi-antibiothérapie adaptée, qui doit nécessiter une hospitalisation en cas de signes de gravité.

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du toucher rectal, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies.

**b. Schéma de la première série de biopsies**

En l'absence d'anomalie clinique (stade T1c) ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma à 12 prélèvements est recommandé. Pour chaque lobe, les prélèvements sont

réalisés au niveau médio-lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie.

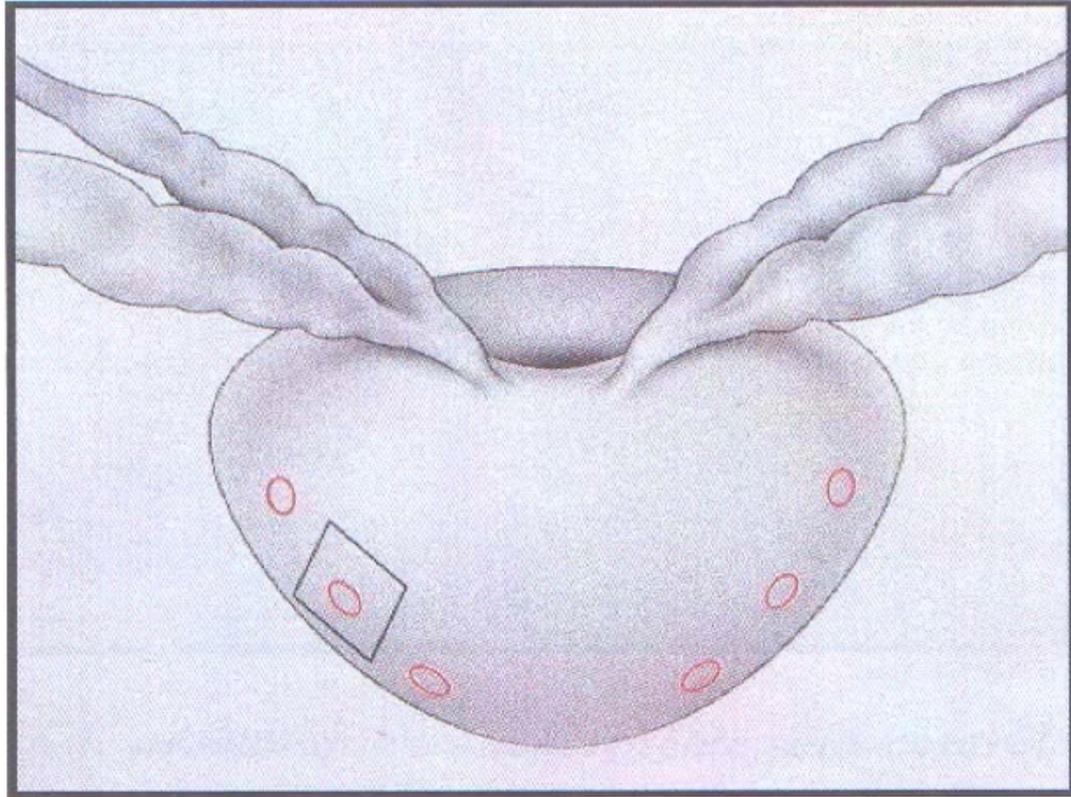
**c. Schéma d'une deuxième série de biopsies**

En cas d'atypie (ASAP : atypicals mallacinar proliferation) ou de doute diagnostique sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée dans les 3 à 6 mois. Dans cette situation, le taux de détection du cancer par la deuxième série de biopsies est d'environ 40 %. En cas de lésions isolées de PIN

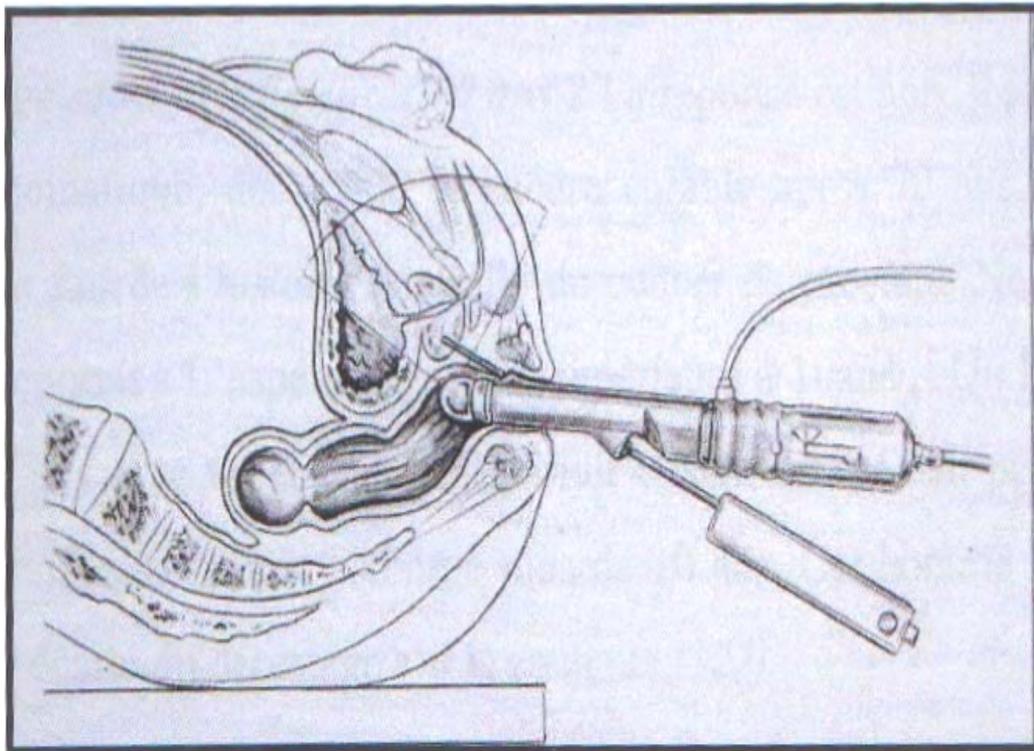
(prostatic intra epithelialneoplasia) de haut grade, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée, sauf si la première série n'a pas été réalisée selon un schéma à 12 biopsies, s'il existe une augmentation persistante du PSA ou si une anomalie apparaît au toucher rectal. Le délai entre les séries de biopsies et le schéma de la deuxième série ne sont pas définis. En l'absence d'évaluation par IRM à la recherche d'un cancer antérieur, la deuxième série doit inclure 4 à 6 biopsies additionnelles, au niveau de l'apex antérieur et de la zone de transition en plus du schéma standard des 12 biopsies .

**d. Biopsies dirigées par l'imagerie (figures 1, 2)**

En cas d'anomalie échographique, des biopsies dirigées additionnelles sont recommandées, sauf si la zone suspecte a déjà été prélevée par une des biopsies systématisées .La réalisation d'une IRM de la prostate pour orienter la réalisation des biopsies est en cours d'étude. Certaines données préliminaires suggèrent que l'IRM pourrait augmenter la détection du cancer, tout en réduisant le nombre de prélèvements nécessaires.



*Figure 1. Technique de biopsie prostatique en sextant (6 biopsies)*



*Figure 2. Biopsie prostatique par voie endorectale sous contrôle échographique*

#### **4.4. Anatomopathologie :**

##### **a. Macroscopique**

La localisation tumorale siège dans 70% au niveau de la zone périphérique prostatique, accessible au toucher rectal, 10% dans la zone centrale, et 20% dans la zone de transition (siège du développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate) souvent diagnostiquée fortuitement sur les copeaux de résection endoscopique.

Des localisations néoplasiques multiples sont observées dans plus de 85% des cas au sein du même lobe ou de façon bilatérale.

Les cellules néoplasiques vont se développer en périphérie vers la capsule prostatique, le long des gaines des filets nerveux qui pénètrent la prostate. C'est donc une invasion par contiguïté vers les espaces péri-prostatiques mais aussi vers les vésicules séminales situées à la base prostatique. Puis, ce sera le départ d'une dissémination métastatique vers les ganglions ilio-obturbateurs ou vers les organes de voisinage et plus particulièrement l'os par voie hématogène touchant préférentiellement le squelette axial, le bassin, le rachis. Enfin, l'atteinte pulmonaire est rarement détectée en clinique bien que fréquente en études autopsique; les autres localisations sont rares.

##### **b. Microscopique**

Le cancer de la prostate est dans 95% un adénocarcinome à degrés divers de différenciation histologique selon la classification histo-pronostique de GLEASON, dont le point de départ est attribué aux cellules sécrétoires des acinus prostatiques hormonosensibles, productrices de l'antigène spécifique de la prostate (11).

Le grade de Gleason comporte cinq sous groupes de 1 à 5 de différenciation croissante allant du carcinome bien différencié de grade 1 au carcinome indifférencié de grade 5 selon l'architecture glandulaire de la tumeur.

La différenciation est exprimée par le score de Gleason calculé par la somme des grades des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur en les mettant dans l'ordre du plus représenté au moins représenté.

Ce score a une valeur pronostique bien établie et il existe généralement une corrélation entre le volume tumoral et la différenciation.

Le reste (5%) étant des cancers à cellules transitionnelles, des cancers à cellules squameuses, des sarcomes, des lymphomes, et des cancers neuroendocrines de la prostate.

#### **4.5. Bilan d'extension**

##### **1.1.4. Bilan d'extension local**

###### **a. Imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM)**

L'IRM est utilisée dans le cadre du bilan d'extension locorégional du cancer de prostate. L'IRM dynamique avec antenne de surface pelvienne a amélioré ses performances. Ainsi, dans une série portant sur 101 patients avec un cancer confirmé, et avec un radiologue expérimenté, la sensibilité et spécificité citée, pour les diagnostics d'envahissement extra-capsulaire certains, ont été respectivement de 100 % et 97 % (12). Les auteurs notaient toutefois que l'interprétation restait opérateur dépendant et que les résultats étaient moins probants lorsqu'ils étaient interprétés par un radiologue moins expérimenté, surtout en cas d'envahissement douteux. Appliquée à 23 patients ayant un cancer non palpable cliniquement, l'IRM dynamique semblait également plus fiable que de simples séquences pondérées T2, mais uniquement pour les lésions de la zone périphérique (13). Pour ces cancers, le volume estimé par l'IRM n'était pas correctement corrélé à celui défini par l'anatomopathologie pour des volumes > 0,5cc, avec une différence de volume significative ( $p = 0,0006$ )(13).

### **b. TDM pelvienne**

L'examen tomodensitométrique est recommandé pour les patients à risque intermédiaire ou élevé pour la détection d'une extension ganglionnaire. Les critères sémiologiques principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo- aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale). Le scanner est maintenant supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM (pacemaker) .(14)

#### **1.1.5. Bilan d'extension à distance :**

##### **a. La tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne**

Dans le cadre du cancer de la prostate, la TDM abdomino-pelvienne est utile pour :

- ▲ Rechercher un envahissement métastatique ganglionnaire ilio-obturateur (un ganglion est considéré comme anormal s'il est augmenté de volume: > 1cm), en sachant que le caractère négatif de l'examen n'élimine pas l'envahissement microscopique des ganglions(14).
- ▲ Analyser l'aspect local de la prostate et aussi l'envahissement des organes de voisinages ou des muscles releveurs de l'anus ainsi que le retentissement sur le haut appareil (images TDM couplées avec les clichés d'UIV en fin de procédure)
- ▲ Rechercher des métastases hépatiques.
- ▲ Rechercher des anomalies osseuses (petit bassin, rachis lombaire).

##### **b. Imagerie par résonance magnétique du corps entier**

Depuis le développement récent du couplage d'antennes multiples à un mouvement automatique de la table d'IRM, une étude corps entier couvrant la moelle

osseuse de la voûte crânienne aux orteils est possible. Les résultats montrent une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de la scintigraphie dans tous les territoires sauf sur les côtes et la voûte crânienne (15). Il a été proposé récemment de limiter le champ d'exploration au squelette axial (16). Une sensibilité de 100% est obtenue contre 46% pour la scintigraphie osseuse.

#### **c. Pet-scan**

Le radio-traceur le plus utilisé est la fluorocholine marquée (17). Il permet :

- ▲ Détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate
- ▲ Bilan d'extension régional ou à distance du cancer de la prostate si l'imagerie conventionnelle est douteuse
- ▲ Recherche de récurrence précoce du cancer de la prostate chez les patients en rechute biologique

#### **d. Autres**

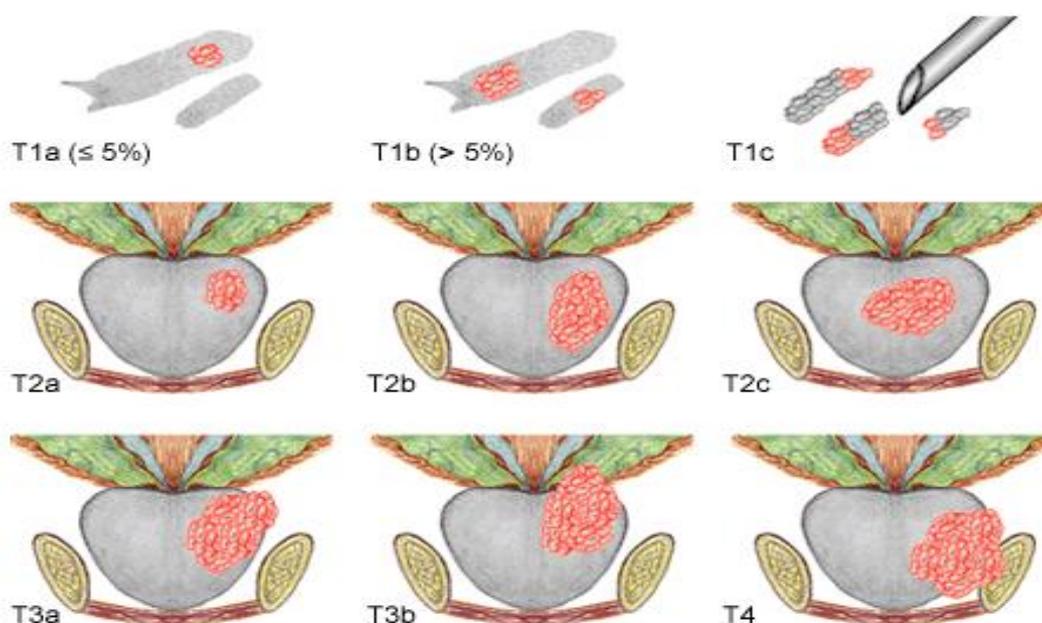
- ▲ Echographie abdomino-pelvienne à la recherche d'une localisation hépatique ou d'une atteinte rénale.
- ▲ Radiographie pulmonaire à la recherche d'éventuelles métastases pulmonaires, et fait partie du bilan systématique.
- ▲ Le reste du bilan est en fonction du contexte clinique.

## **5. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES DU CANCER DE LA PROSTATE**

### **LOCALISÉ :**

*D'Amico et al* ont défini trois groupes pronostiques du risque de récurrence biochimique après traitement du cancer de prostate localisé, en fonction des résultats de l'examen clinique (et plus particulièrement le toucher rectal), du taux de PSA au diagnostic et du score de Gleason (18). L'examen clinique est primordial dans le

diagnostic et le pronostic du cancer de prostate localisé, puisque son résultat fait partie intégrante de la classification cTNM (*voir annexe 2*). Le toucher rectal permettra de distinguer les T2, les T3 et les T4. Les T1 sont des cancers de prostate localisés avec toucher rectal normal. (*Figure 1*).



**Figure 3. Les T1a et T1b sont diagnostiqués de manière fortuite, sur la résection transurétrale d'une hyperplasie bénigne de prostate, et le T1c sur une élévation du PSA à toucher rectal normal. Les T2, T3 et T4 sont retrouvés par le toucher rectal d'unexaminateur entraîné.**

Le score de Gleason a été complété lors des conférences de consensus de l'ISUP (International Society of Urological Pathology) de 2005 puis en 2014 (7) (*Voir Tableau 1*).

*Tableau 1 : Groupes ISUP.*

ISUP 1	Gleason 6 (3+3)
ISUP 2	Gleason 7 (3 + 4)
ISUP 3	Gleason 7 (4 + 3)
ISUP 4	Gleason 8
ISUP 5	Gleason 9 ou 10

Une distinction existe au sein du groupe intermédiaire de D'Amico entre les tumeurs de risque intermédiaire favorable et de risque intermédiaire défavorable (19). Une nouvelle classification pronostique de risque de récurrence biochimique du cancer de prostate localisé, modifiée à partir de l'ancienne classification de D'Amico et du groupe ISUP, est donc proposée par l'association française d'urologie (20) (Voir *Tableau 2*).

*Tableau 2 : Classification pronostique D'Amico modifiée*

Faible risque	ISUP 1, T1c ou T2a, PSA < 10 ng/mL
Risque intermédiaire favorable	Moins de 50% de biopsies positives, ISUP 1 ou 2 et un seul facteur de risque*
Risque intermédiaire défavorable	Plus de 50% de biopsies positives, IUSP 3 ou au moins deux facteurs de risque*
Haut risque	T3, PSA > 20 ng/mL, ISUP 4 et 5

\* Les facteurs de risque défavorables sont : cT2b-c, Taux de PSA entre 10 et 20 ng/mL, score de Gleason à 7.

\* Les facteurs de risque défavorables sont : cT2b-c, Taux de PSA entre 10 et 20 ng/mL, score de Gleason à 7.

## **6. Traitement des cancers de la prostate localisé**

### **a. Traitement du cancer de prostate de faible risque**

Les traitements principaux des cancers de prostate à faible risque sont la surveillance active, la curiethérapie, la radiothérapie (normo et hypofractionnée) ou la chirurgie (prostatectomie radicale) (21). La surveillance active est un traitement curatif qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. Les modalités sont les suivantes : une première biopsie puis contrôles régulier du PSA tous les trois à six mois avec calcul du temps de doublement, un toucher rectal tous les six à douze mois, et un contrôle histologique par nouvelles séries de biopsie entre trois mois et deux ans après la biopsie initiale. Cette modalité de traitement curatif a été imaginé pour pallier le surtraitement induit par le dépistage

individuel chez une population de patient âgé à développement tumoral lent et à faible risque de mortalité spécifique par cancer de prostate (22). La curiethérapie (LDR ou HDR) assure un contrôle biochimique de 90% à 10 ans (23). La radiothérapie externe, selon un fractionnement conventionnel (2 Gy par fraction) pour un total de 74Gy minimum ou selon un hypofractionnement modéré de 60 Gy en 20 fractions sont également des options thérapeutiques recommandées par le GETUG (24). La chirurgie par prostatectomie radicale avec préservation nerveuse enfin, est aussi une option recommandée par l'Association Française d'Urologie du cancer de prostate de faible risque (21).

#### **b. Traitement du cancer de prostate de risque intermédiaire**

Il s'agit d'un groupe hétérogène puisque subdivisé en sous-groupe favorable dont le profil s'apparenterait plus au groupe faible risque et en sous-groupe défavorable nécessitant une intensification thérapeutique (19). En conséquence, d'après les recommandations de l'AFU, les traitements du cancer de prostate de risque intermédiaire défavorable sont soit la prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien, soit la radiothérapie normofractionnée de 74 à 78 Gy associée à une hormonothérapie courte de 6 mois, soit une radiothérapie externe associée à un boost en curiethérapie (25) . Une méta-analyse de 2018 rapportait une amélioration du contrôle biochimique à 5 ans de la surimpression de dose en curiethérapie versus en radiothérapie externe après radiothérapie externe dans les cancers de prostate à risque intermédiaire et à haut risque (26).

#### **c. Traitement du cancer de prostate à haut risque**

La population des patients souffrant d'un cancer de prostate à haut risque tend à évoluer. Ce sont plus des tumeurs reclassées par l'IRM avec une atteinte extra prostatique non perçue cliniquement ou un score de Gleason élevé que de véritables

tumeurs cT3 ou avec un taux de PSA supérieur à 20ng/mL (27). Les deux traitements recommandés dans cette situation sont la radiothérapie associée à une hormonothérapie longue de 18 mois et la prostatectomie associée à un curage ganglionnaire pelvien . En ce qui concerne le traitement par radiothérapie dans le groupe à haut risque, l'escalade des doses reste un enjeu majeur. Plusieurs essais ont montré une amélioration du contrôle biochimique à 5 ans du boost après radiothérapie externe sur le volume tumoral macroscopique. En effet, l'essai FLAME proposait un boost intégré normofractionné sur le volume tumoral macroscopique en radiothérapie externe jusqu'à 95 Gy et a montré une augmentation du contrôle biochimique à 5 ans (92% vs 85% avec  $p=0,001$ ) par rapport à une irradiation normofractionnée de 77 Gy sans boost (28). Ce bénéfice n'était pas traduit par une augmentation des toxicités urinaires et digestives précoces ou tardives. Aussi, l'essai ASCENDE-RT a montré une amélioration de la survie sans récurrence biochimique du boost par curiethérapie LDR par rapport à la radio-hormonothérapie seule dans les cancers de prostate à haut risque (83% de contrôle biochimique vs 63% à 9 ans  $p<0,05$ ) avec par contre une augmentation de la toxicité génito-urinaire de grade 3 ou plus (18% vs 5% avec  $p<0,01$ ) (29).

## **7. Récidives des cancers de prostate**

### **a. Différents types de récurrences**

#### **a.1 Récurrence biochimique**

L'*European Association of Urology* recommande de surveiller biologiquement les patients par un dosage du PSA dans les 3 mois après le traitement puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans après traitement radical d'un adénocarcinome de prostate (22). Après prostatectomie radicale, la récurrence biochimique est définie par un seuil de PSA à 0,2 ng/mL à 3 mois de l'intervention sur deux dosages successifs

(30). Après radiothérapie associée à l'hormonothérapie, les critères de PHOENIX précisés par l'ASTRO, définissent la récurrence biochimique par une augmentation du PSA d'au moins 2 points au-dessus du nadir obtenu en post-thérapeutique, confirmés sur deux prélèvements successifs. La récurrence biochimique après traitement radical survient chez environ 20% des patients tous stades confondus, et jusqu'à 40% dans les formes à haut risque. La survenue de métastases survient en moyenne 8 ans après la rechute biochimique, et le décès du patient survient en moyenne après 5 années supplémentaires. Pour autant, les progressions secondaires sont importantes à identifier chez les patients avec une longue espérance de vie puisqu'elles peuvent être accessibles à un traitement de rattrapage, ce qui permet de retarder l'introduction de l'hormonothérapie (31). En l'absence de traitements, environ deux tiers des patients en situation de récurrence biochimique vont voir se développer des métastases détectables cliniquement dans les dix ans. Les facteurs de risque d'évolution métastatique sont : le stade T3 ou T4, le score de Gleason supérieur ou égal à 8, le PSA supérieur à 20 ng/mL au diagnostic, le délai entre la fin du traitement radical et la récurrence biochimique inférieur à 3 ans, un taux de PSA à la récurrence biochimique supérieure à 10 ng/mL avec une cinétique d'augmentation de PSA de plus de 2 ng/mL par an et un temps de doublement du PSA de moins d'un an (32).

### **a.2 Récurrence au sein de la loge de prostatectomie**

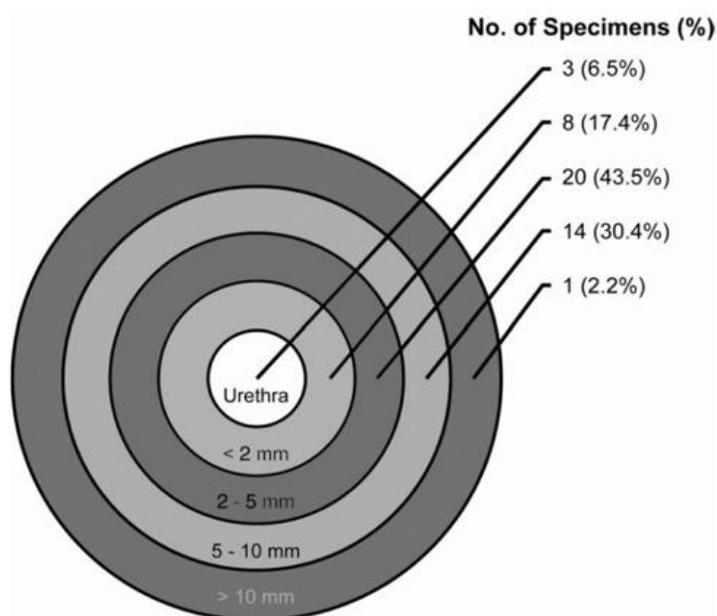
Près de 40% des patients présentant un cancer de prostate à haut risque traités par prostatectomie radicale auront une récurrence biochimique (33). En 2020, un essai de phase III randomisé *GETUG AFU 17* a conclu à l'absence de bénéfice de la radiothérapie de la loge de prostatectomie en situation adjuvante comparé à une irradiation à la récurrence biochimique avec une survie globale autour de 90% à 5 ans. De plus, la toxicité génito-urinaire de grade supérieur ou égal à 2 à 5 ans est

significativement supérieure en situation adjuvante comparée à la radiothérapie de rattrapage après récurrence biochimique (27% vs 7% avec  $p < 0,0001$ ). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse parue dans *The Lancet*. *Nicholas G Zaorsky et al* ont publié une revue de la littérature dans *Nature Reviews Urology*, en 2021 sur la faisabilité d'une radiothérapie de rattrapage après prostatectomie radicale dans le cancer de prostate (34). Les facteurs de risque de rechute isolée dans la loge de prostatectomie sont : un temps de doublement du PSA de plus de 18 à 24 mois, un score de Gleason initial de 6 ou 7, un PSA indétectable après chirurgie et une marge de résection microscopiquement incomplète (R1). Le champ d'irradiation peut être étendu aux aires ganglionnaires pelviennes et une hormonothérapie systémique peut être associée si les facteurs de risque défavorables s'accumulent. En cas de seconde récurrence locale, un traitement focalisé de cette récurrence par seconde irradiation peut se discuter.

### **a.3 Récurrence intraprostatique après radiothérapie**

Les récurrences intraprostatiques en terrain irradié ne sont pas rares. Les avancées en imagerie prostatique associées aux données du TEP à la choline, du TEP au PSMA et de l'IRM multiparamétrique suggèrent que 20 à 40% des patients primotraités par radiothérapie vont présenter une récurrence locale et environ 8% d'entre elles seraient isolées (35). De plus, 15 à 20% des patients traités avaient une maladie locale résiduelle après irradiation, ceci suggérant un échec de traitement. L'étude anatomopathologique de 46 pièces de prostatectomie de rattrapage, après échec d'un premier traitement par radiothérapie externe, a montré que 93% des rechutes intraprostatiques présentaient des foyers carcinologiques au niveau de l'apex. Plus de la moitié des rechutes étaient un stade pT2 alors que 43% franchissaient la capsule prostatique et 28% étaient marquées par une atteinte des vésicules séminales. De plus,

67% des récidives étaient péri-urétrales soit dans un rayon de 5mm autour de l'urètre prostatique (*figure 3*). La distance médiane entre la récidive et l'urètre était plus petite à l'apex (4,1 mm) qu'à la base (13,8mm) (34). Des résultats similaires ont été obtenus dans une autre étude analysant les résultats biopsiques post thérapeutiques après curiethérapie LDR. Les biopsies positives étaient localisées à 75% dans l'apex et étaient le siège d'un point froid dans la couverture de la dose . La survie sans métastase à 10 ans et le temps jusqu'à apparition de métastases sont associés au contrôle local d'après *Coen et al* . La récidive intraprostatique en territoire irradié est associée à un risque élevé de métastases à distance notamment osseuses (15% vs 1% sans récidive locale) et à une augmentation de mortalité à cinq ans (19% vs 3%) . A l'instar des récidives locales dans la loge de prostatectomie, l'identification des récidives intraprostatiques en terrain irradié est un enjeu majeur puisque ces dernières pourraient être accessibles à un traitement local de rattrapage (37).



**Figure 4. Répartitions des récidives de prostate préalablement irradiées selon leur distance à l'urètre. 67% des récidives sont localisées dans les 5mm autour de l'urètre.**

## **b. Récidive ganglionnaire abdomino–pelvienne**

### **b.1 L'oligoprogression**

Le concept «d'oligométastase» a été décrit pour la première fois par *Hellman et Weichselbaum* (38). Ils ont défini ce phénomène métastatique comme un état intermédiaire, limité à cinq métastases, entre le cancer localisé et le cancer étendu disséminé. L'oligoprogression, dans le cadre spécifique du cancer de prostate est définie comme l'apparition ou la progression de moins de 5 métastases, après traitement radical et récurrence biochimique. L'oligoprogression peut être ganglionnaire ou osseuse et est lentement évolutive . Une étude rétrospective publiée en 2018 dans la revue *Radiotherapy and Oncology* a comparé les pronostics du cancer oligométastatique d'emblée au cancer en oligoprogression tout primitif confondu (39). La survie globale médiane était significativement plus courte chez les patients en cas d'oligoprogression (22 mois contre 34 mois en cas de cancer oligométastatique d'emblée). La situation défavorable ne serait pas liée à la situation d'oligoprogression mais plus à des facteurs pronostiques confondants comme l'état général, la masse tumorale importante et le volume métastatique traité. En effet, la progression métastatique ganglionnaire abdominopelvienne limitée du cancer de prostate pourrait être accessible à des traitements focaux ablatifs, comme la radiothérapie stéréotaxique, dans l'objectif de retarder l'initiation de l'hormonothérapie palliative et l'issue défavorable de la maladie (40).

### **b.2 La rechute micrométastatique locorégionale**

Bien que le drainage lymphatique de la prostate soit systématisé vers les lymphonoeuds pelviens, l'atteinte ganglionnaire métastatique métachrone après traitement radical est désordonnée (3). Une étude de lymphangiographie de contraste par IRM a montré que 79% des patients ayant une rechute biochimique après

prostatectomie radicale avaient une atteinte microscopique ganglionnaire en dehors du pelvis (41). Les patients qui présentaient une atteinte ganglionnaire de la région para-aortique avaient un PSA médian significativement plus élevé que les patients présentant une atteinte ganglionnaire ilio-obturatrice (PSA à 2,49 vs 0,82 ng/mL  $p=0,007$ ). Il en est de même pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire iliaque commune proximale (PSA à 1,95 vs 0,59 ng/mL). Enfin, les techniques de lymphoscintigraphie ont permis de mettre en évidence qu'après récurrence biochimique chez des patients traités par radiothérapie prostatique, 80% des atteintes micrométastatiques étaient situées en dehors du pelvis (para-aortique, inguinal ou intra-abdominal) (37). L'analyse des sites de rechutes après radiothérapie des cancers de prostate de risque intermédiaire de l'étude PROFIT a confirmé que 26% des rechutes ganglionnaires étaient lomboaortiques et 55% iliaques communes (*voir figure 4*) (42).

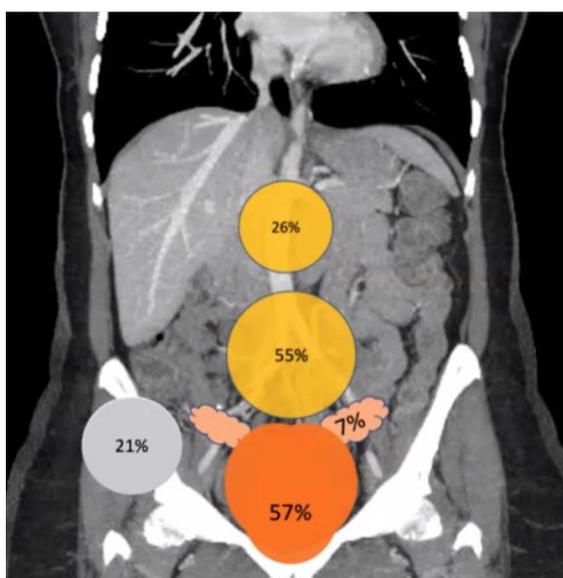
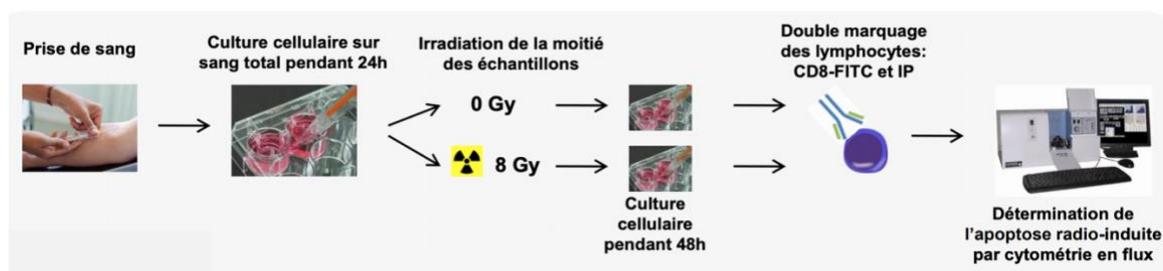


Figure 5. Topographie des rechutes après radiothérapie externes de cancer de risque intermédiaire dans l'étude PROFIT d'après Langé et al. (iconographie présentée dans une communication orale du 28 mai 2021 du groupe onco-occitanie, article en cours de soumission). On remarque que 26% des rechutes étaient ganglionnaires lomboaortiques et 55% ganglionnaires iliaques communes tandis que 57% des rechutes étaient pelviennes (ganglionnaire et prostatique).

## 8. Test d'apoptose lymphocytaire

Les toxicités pelviennes tardives urinaires et rectales sont les facteurs limitants l'escalade de dose dans les cancers de prostate irradiés avec intention curative. La présence d'un facteur de risque de toxicité tardive sévère (radiosensibilité individuelle) peut faire remettre en cause l'indication d'irradiation en cas d'alternative thérapeutique. *Azria et al* ont évalué le rôle du test d'apoptose lymphocytaire ou RILA comme facteur prédictif de toxicité pelvienne après radiothérapie prostatique dans un essai prospectif multicentrique français (43) (*figure 5*). Dans cette étude, 352 patients ont reçu une radiothérapie soit sur la prostate, soit sur la loge de prostatectomie soit sur la prostate et le pelvis associés. Plus de la moitié des patients de l'étude avaient une hormonothérapie concomitante. Avec un suivi médian de 38 mois, les taux de toxicité tardives de grade 1 à 3 urinaires et digestives étaient respectivement de 22,7% et de 11,7%. L'incidence des toxicités de grade 2 ou plus diminuait lorsque le RILA augmentait. ( $p=0,03$ ). Une valeur de RILA inférieure à 24% était associée à un risque accru de toxicité urinaire et digestive de grade 2 ou plus.



**Figure 6. Déroulement du test RILA**

1- Prélèvement de sang veineux total des patients (2 tubes). 2- Mise en culture cellulaire pendant 24h sur sang total. 3- Irradiation de 8 Gy de l'un des deux tubes sanguins, l'autre tube servant de témoin. 4- Nouvelle mise en culture des deux prélèvements pendant 48h. 5- Identification des lymphocytes apoptotiques par double marquage membranaire (anticorps CD8) et nucléaire (Iodure de Propidium). 6- Analyse des marquages ainsi obtenu in silico par cytométrie en flux.

A l'instar du cancer du sein, cette étude valide l'utilisation du RILA dans un nomogramme multiparamétrique en pratique clinique quotidienne et permet de guider le praticien et les patients dans la pertinence du choix entre prostatectomie et radiothérapie externe (44). En situation de récurrence intraprostatique après irradiation première, le test RILA pourrait également guider ou non l'indication de réirradiation.

### III. Rôle de l'imagerie dans le diagnostic des rechutes

Lors d'une rechute biochimique, l'enjeu est de faire un bilan d'extension des sites potentiels de rechutes (soit locales, soit métastatiques ganglionnaires, osseuses ou viscérales). En effet, si la récurrence reste localisée, cette dernière peut être accessible à un traitement local, ce qui permet de retarder l'introduction de l'hormonothérapie (31). Les deux principales modalités d'imagerie pour identifier les sites de rechute sont l'IRM multiparamétrique et la tomographie par émission de positon (TEP). Trois radiotraceurs sont utilisés maintenant en pratique clinique courante : le 18-F Choline, le 11C-Choline et le 68-Ga PSMA (moins accessible). Chaque modalité d'imagerie évalue la maladie prostatique de façon différente et présente ses avantages et ses inconvénients. Ainsi, l'IRM prostatique utilisant la séquence morphologique T2 et les séquences fonctionnelles de diffusion et de perfusion a une haute résolution spatiale permettant d'identifier une récurrence locale et ganglionnaire pelvienne tandis que le TEP scanner, avec son acquisition corps entier permet, avec une bonne sensibilité, la détection de localisations ganglionnaires pelviennes et métastatiques à distance (45).

#### 1. Récurrence intraprostatique

*Kanoun et al* ont comparé les performances du TEP scanner à la choline avec l'IRM multiparamétrique dans le diagnostic des récurrences intraprostatiques isolées après radiothérapie externe (46). Le *gold standard* était les biopsies prostatiques

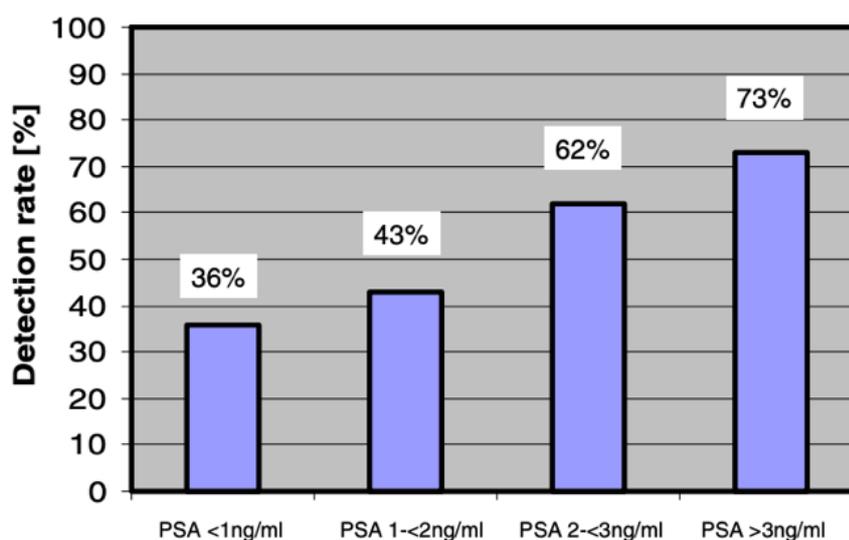
transpérinéales systématiques guidées par cartographie en trois dimensions. Les performances diagnostiques des deux examens sont résumées dans *le tableau 3*. On note que la sensibilité des deux examens est assez faible, autour de 30%, alors que la spécificité dépasse 85%, avec un PSA médian de 2,9 ng/mL. Les performances de l'association des deux examens ne sont pas meilleures que celles de chaque examen séparément.

**Tableau 1. Comparaison de performances diagnostiques de l'IRM prostatique, du TEP choline et des deux examens combinés dans la détection des récidives intraprostatiques en territoire irradié lorsque le PSA est autour de 2.**

*Tableau 3 : Comparaison de performances diagnostiques de l'IRM prostatique, du TEP choline et des deux examens combinés dans la détection des récidives intraprostatiques en territoire irradié lorsque le PSA est autour de 2.*

	IRM prostatique	TEP scanner choline	Examens combinés
Sensibilité	32% (20-46)	34% (22-48)	38% (25-52)
Spécificité	87% (76-93)	87% (76- 93)	86% (76-93)
VPP	63% (42-80)	64% (44-81)	68% (49-83)
VPN	64% (54-73)	65% (54-74)	65% (55-74)

De plus, la performance du TEP scanner à la choline s'améliore lorsque le taux de PSA à la rechute augmente et le temps de doublement du PSA diminue (*voir figure 6*). Ainsi le taux de détection des rechutes locales, ganglionnaires ou métastatiques au TEP à la choline passe de 33% lorsque le PSA à la rechute est entre 1 et 2 ng/mL à 62% lorsque le PSA dépasse 2 ng/mL. De même, le taux de détection passe de 79% lorsque le temps de doublement de PSA est inférieur à 3 mois à 60% lorsque le temps de doublement est supérieur à 1 an. (47)

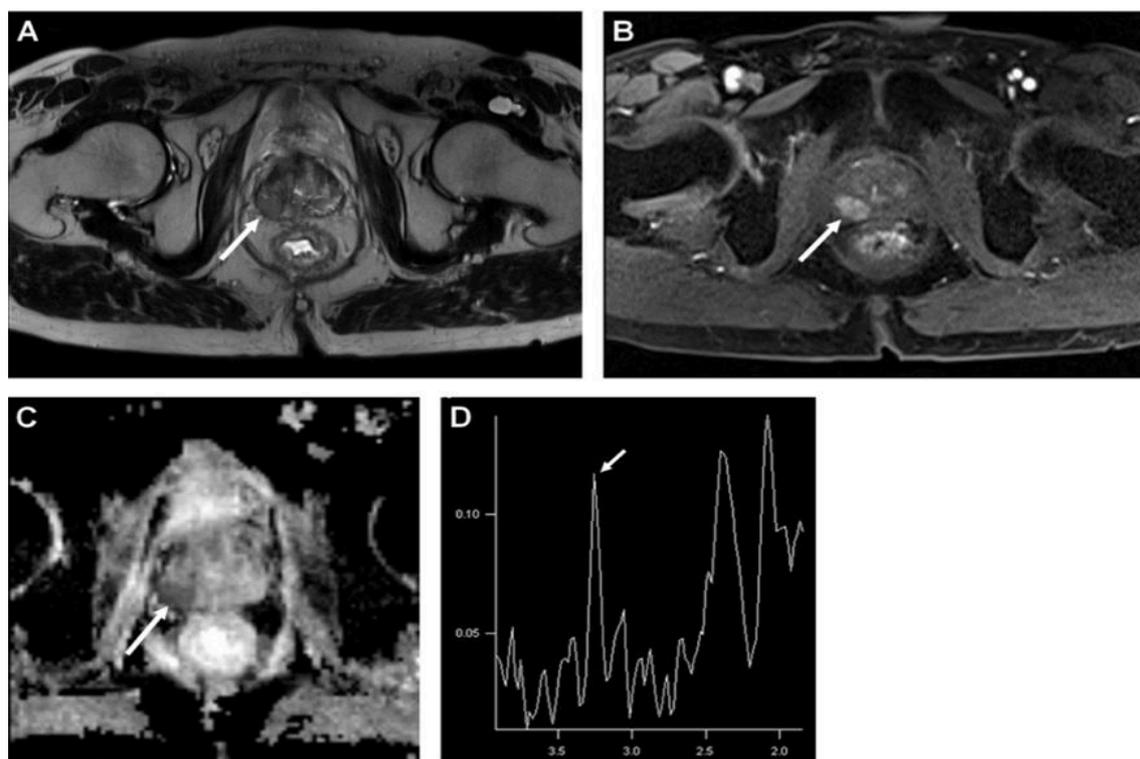


**Figure 7. Taux de détection de récurrence locale ou à distance au TEP à la choline en fonction du taux de PSA à la récurrence biologique (48)**

La prostate subit des remaniements post thérapeutiques après irradiation visibles à l'IRM. On observe une perte du signal diffuse de la glande prostatique en pondération T2 du fait de l'atrophie glandulaire et de la présence de fibrose. (*voir figure 7*). Ainsi, les images morphologiques pondérées en T2 sont moins performantes pour détecter une récurrence prostatique, elle-même en hyposignal, sauf dans les cas où les limites de la tumeur franchissent la capsule ou atteignent les vésicules séminales. Aussi, la détection d'une récurrence prostatique est facilitée car la topographie de la récurrence est souvent identique à la tumeur initiale. Cependant, l'imagerie dynamique après injection est particulièrement performante après radiothérapie, car le caractère hypervascularisé de la récurrence contraste nettement avec la fibrose, hypovascularisée (49). L'imagerie de diffusion et la spectroscopie sont aussi indispensables : la réapparition de pics de choline au lieu de l'atrophie métabolique habituellement observée est un signe spécifique de récurrence locale. *Haider et al* ont étudié l'apport des séquences de diffusion dans le diagnostic de récurrences intraprostatiques sur terrain irradié. La sensibilité de l'association des

séquences T2 et diffusion était meilleure (72%) que la séquence T2 seule (38%), ainsi que la valeur prédictive positive (95% vs 88%) et valeur prédictive négative (95% vs 88%). Les spécificités étaient comparables (85% vs 80%) (50). L'IRM multiparamétrique est devenu un standard dans le diagnostic des rechutes intraprostatiques après irradiation première. L'IRM prostatique à la recherche d'une récurrence intraprostatique en territoire irradié bien qu'indispensable, a quelques limites d'interprétations (existence de faux positifs difficiles à distinguer des vrais positifs). C'est pourquoi une confirmation histologique est souvent considérée comme obligatoire :

- ▲ Les remaniements inflammatoires dans les 18 mois après l'irradiation rendent la recherche de tumeur résiduelle quasiment impossible (49).
- ▲ Le tissu prostatique résiduel, simule une récurrence nodulaire en hypersignal T2, et présente un signal identique au tissu prostatique sain en perfusion et en diffusion.
- ▲ Le granulome intraprostatique séquellaire est en hypersignal en T2 avec une restriction de la diffusion qui peut être variable.
- ▲ La fibrose prostatique présente une réduction de la diffusion et un rehaussement tardif mais peut mimer une récurrence.
- ▲ Les grains de curiethérapie LDR peuvent altérer la diffusion.



**Figure 8. Exemple de détection d'une récidive intraprostatique après radiothérapie en imagerie par résonance magnétique (IRM) multimodalités.**

A : coupe axiale en pondération T2. B séquence en pondération T1 avec injection de Gadolinium. C : image paramétrique de cartographie des valeurs du coefficient apparent de diffusion (obtenue à partir d'une séquence de diffusion). D: Spectroscopie. La zone de récidive locale présente dans le tiers médian du lobe droit (flèche blanche) se traduit par une zone en hyposignal T2 homogène par rapport au reste de la glande (A) , un rehaussement après injection de Gadolinium en séquence T1 (B) et une zone de diminution des valeurs du coefficient apparent de diffusion (C). L'étude spectroscopique de cette région (D) révèle la présence d'un pic isolé de choline (flèche).

Les remaniements post radiques de la prostate (atrophie de la prostate, perte de l'anatomie zonale selon Mc Neal avec un hyposignal T2 global et relativement homogène du fait de la fibrose post radique moins cellulaire et moins perfusée), ne permettent pas l'utilisation du score de PIRADS à l'instar du primo-diagnostic de cancer de prostate. Les radiologues spécialisés préfèrent employer, dans ce contexte, le score de probabilité Likert, allant de 1 (très peu probable) à 5 (très probable), basé

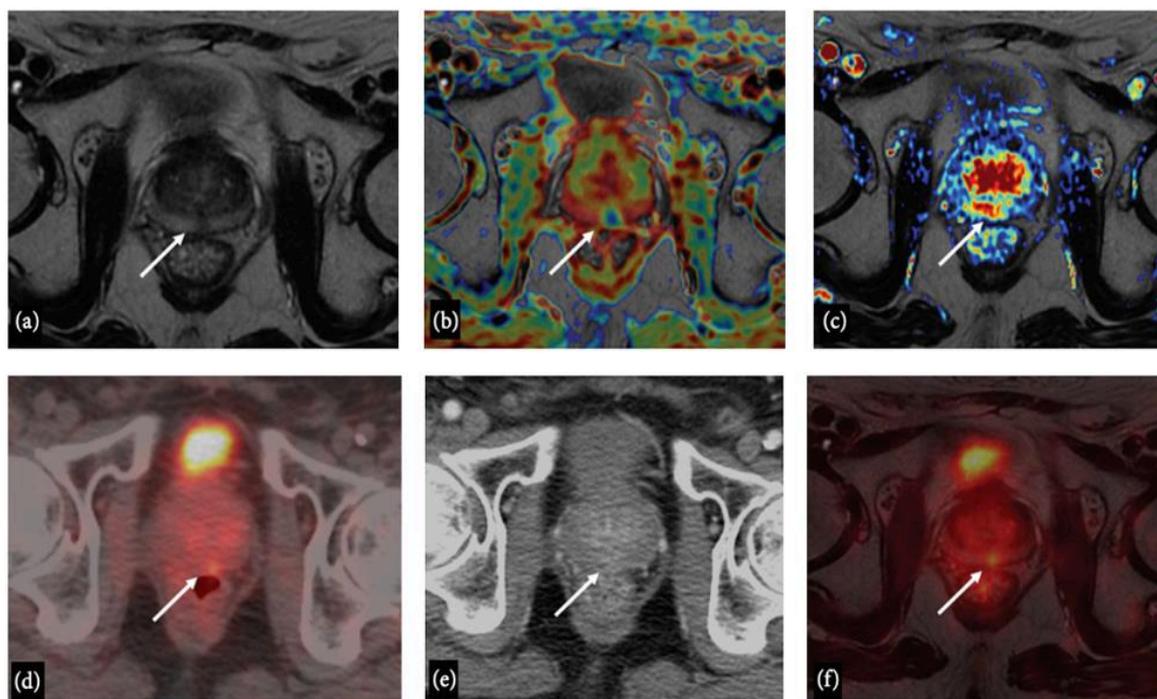
sur la prise de contraste et la restriction de diffusion focale intraprostatique (51). Après le diagnostic de la récurrence biochimique, l'examen permet ainsi de discriminer les récurrences locales et ganglionnaires avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 88% lorsque le PSA est supérieur à 2 ng/mL (45). Malgré la mauvaise définition spatiale de la TEP à la choline (inhérent à la technique de détection des photons) et de l'association avec des données scannographiques peu informatives en ce qui concerne l'anatomie de la prostate, le taux de détection des récurrences locales après radiothérapie semblent élevés : 73% pour des taux de PSA à la récurrence supérieur à 3 ng/mL (*figure 6*). L'association des deux techniques semble intéressante pour optimiser la détection de récurrence locale (*figure 8*). Une étude rétrospective italienne a comparé les performances diagnostiques du TEP IRM à la choline au TEP scanner à la choline chez une vingtaine de patients pour le diagnostic de récurrence intraprostatique en territoire irradié (*voir tableau 4*). Le TEP IRM à la choline avait une sensibilité de 100% et une spécificité de 100% dans le diagnostic des rechutes intraprostatiques en territoire irradié lorsque le taux de PSA dépassait 3 ng/mL (52).

**Tableau 2. Comparaison des performances du scanner, du scanner à la choline, de l'IRM prostatique multiparamétrique et du TEP IRM à la choline dans le diagnostic de récurrences intraprostatiques lorsque le PSA à la rechute est supérieur à 3 ng/mL (52)**

	Scanner	TEP scanner choline	IRM pelvienne	TEP IRM choline
Sensibilité	17%	67%	100%	100%
Spécificité	100%	100%	93%	100%

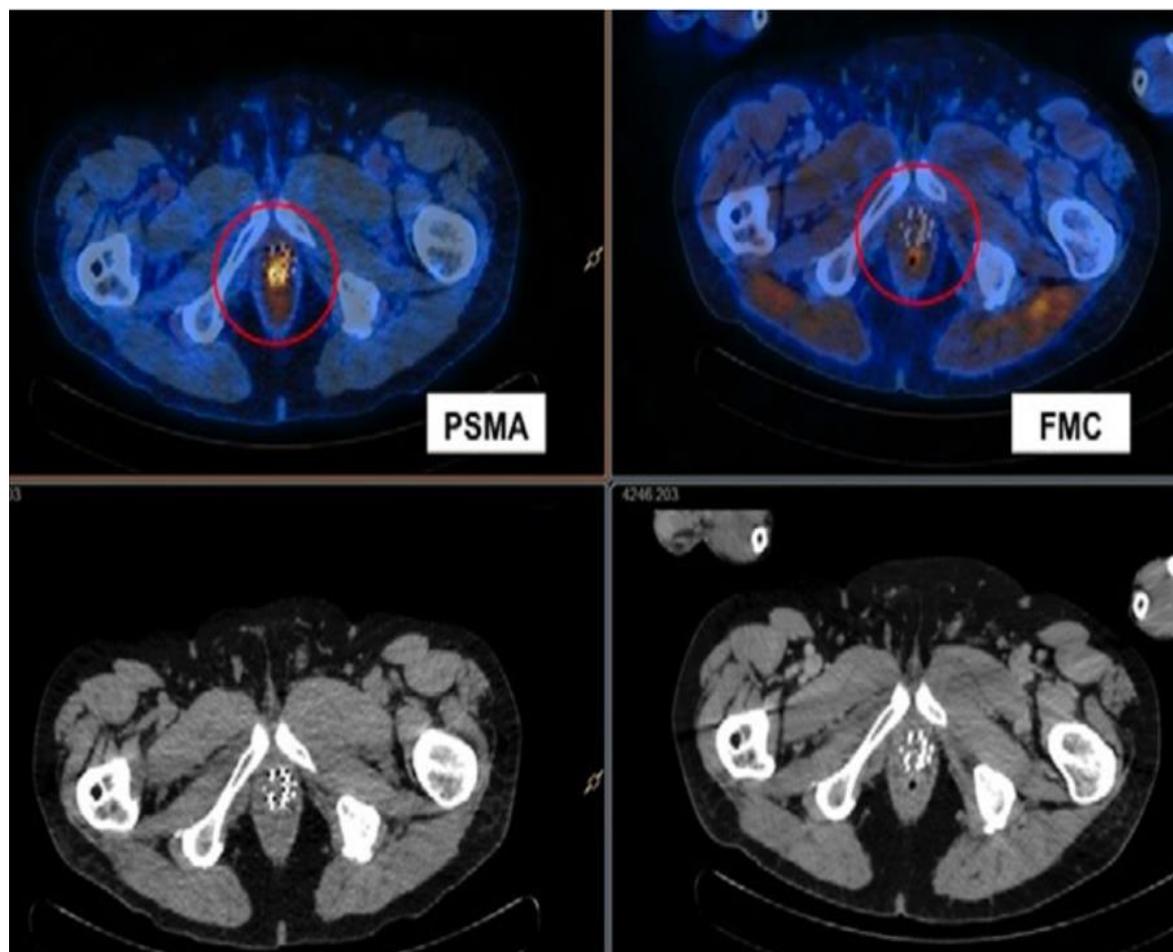
Bien que les performances du TEP IRM à la choline semblent optimales, cet appareil est peu disponible en France. Le radiotracteur 68Ga-PSMA est en revanche en pleine expansion. La fixation des ligands du PSMA n'est pas influencée par la suppression androgénique et sa sensibilité de détection des récurrences intraprostatiques ne serait pas diminuée par une hormonothérapie contrairement à la

fixation de la choline . Le TEP scanner au PSMA pourrait jouer un rôle dans la détection des rechutes locales en terrain irradié et ganglionnaires pelviennes lorsque le PSA est inférieur à 2 ng/mL ou lorsque le TEP scanner à la choline ne retrouve pas de fixation et que l'on suspecte un faux négatif de la technique lors d'une rechute biochimique avérée (53) . Ainsi, le TEP scanner au PSMA permet de détecter 50% des récidives avec un taux de PSA inférieur à 0,5 ng/mL contre 12,5% pour le TEP scanner à la choline et dans les cas où le TEP scanner à la choline est négatif en situation de récurrence biochimique, le TEP scanner au PSMA est positif dans 43,5% des cas (54) (*voir figure 9*).



**Figure 9. Cas d'un patient de 72 ans présentant une rechute locale après radiothérapie prostatique avec biopsie positive**

(a) IRM prostatique séquence T2 : hypointensité focale sur la partie médiale prostatique, (b) séquence ADC: restriction de la perfusion en regard de l'hyposignal T2 prostatique, (c) séquence de perfusion montrant un rehaussement toujours en regard de l'hyposignal T2, (d) Image axiale de fusion entre scanner et TEP à la choline montrant une positivité du TEP en regard de la même lésion invisible sur l'imagerie scanner seule (e), l'image (f) est l'image de fusion entre le TEP à la choline et l'IRM montrant précisément la correspondance entre la positivité du TEP et de l'IRM multiparamétrique pour un PSA de 3,1 ng/mL.



*Figure 10. Cas d'un patient de 70 ans présentant un adénocarcinome de prostate Gleason 7 traité par curiethérapie LDR qui présente après 5 ans de surveillance un PSA à 8,9 ng/mL et un temps de doublement du PSA à 9,5 mois. A droite, le TEP scanner à la choline est négatif. A gauche, le TEP scanner au PSMA montre une fixation intraprostatique avec SUV max à 4,5. La biopsie prostatique confirme la récurrence locale.*

## 2. Récidive ganglionnaire pelvienne

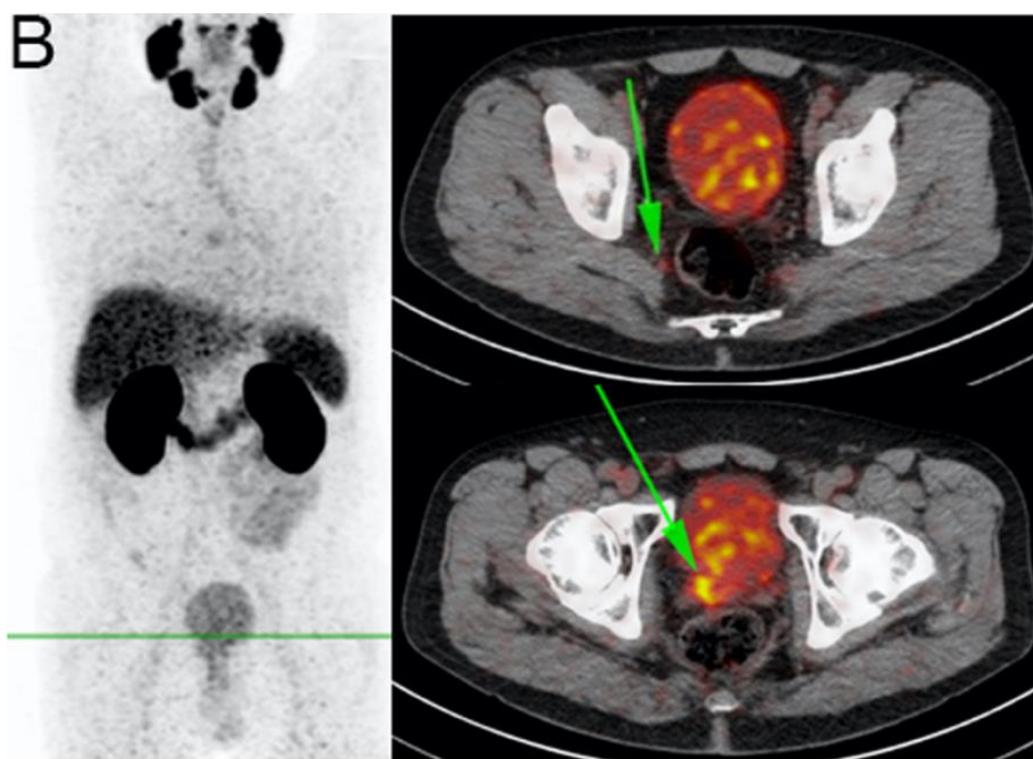
### a. TEP scanner à la choline

Le TEP scanner à la choline est l'examen le plus utilisé dans le bilan d'extension après récurrence biochimique du cancer de prostate primotaillé. Il a un triple rôle : diagnostique, pronostique mais aussi préthérapeutique. L'examen est performant pour la détection des récurrences ganglionnaires pelviennes, avec une sensibilité et une spécificité proches de 100% lorsque le PSA est supérieur ou égal à 2 ng/mL à la rechute

et lorsque le temps de doublement du PSA est inférieur à 6 mois (47) . Cependant, le TEP scanner à la choline ne révèle pas les atteintes micrométastatiques ganglionnaires : près de 75% des patients ayant une atteinte ganglionnaire isolée en TEP scanner à la choline, ont un curage ganglionnaire positif sur plus d'un ganglion . Sur le plan pronostic, l'examen permet de stratifier en différents groupes pronostiques les patients en récidives biochimiques. *Giovanchini et al* ont montré que les patients avec un TEP à la choline positif avaient significativement plus de risque de mourir de leur cancer à dix ans que les patients avec un TEP négatif dans un contexte de récidive biochimique . La topographie de la récidive était également importante puisque les patients avaient un meilleur pronostic dans cette étude si la fixation était isolée au niveau prostatique ou au niveau ganglionnaire pelvien (taux de survie spécifique à 10 ans de 75%) comparativement aux patients avec une fixation ganglionnaire lombo-aortique ou métastatique osseuse (taux de survie spécifique à 10 ans de 55%). Les mêmes auteurs ont montré plus récemment, que le TEP scanner à la choline, en dépit de son manque de sensibilité et de spécificité lorsque le PSA à la rechute biochimique est inférieur à 1 ng/mL, garde un rôle pronostique. En effet, les patients avec un TEP choline positif avaient un taux de survie spécifique significativement plus faible à 15 ans (25,4%) comparé aux patients avec un TEP choline négatif (64,5%) . Sur le plan pré-thérapeutique enfin, le TEP choline aide à la délinéation des volumes cibles ganglionnaires si une radiothérapie de rattrapage est envisagée. Même si la sensibilité et la spécificité dans ce contexte sont élevées, l'examen peut sous-estimer le nombre de ganglions pathologiques. Les performances de l'imagerie hybride (TEP à la choline et IRM multiparamétrique) sont meilleures pour la délinéation d'atteinte ganglionnaire oligométastatique que le TEP scanner à la choline seul (55).

**b. TEP scanner au PSMA**

Comme pour les récurrences locales, le TEP scanner au PSMA peut permettre de rattraper les faux négatifs micrométastatiques ganglionnaires lorsque le PSA est inférieur à 2 ng/mL (56) (*voir figure 10*). En conséquence, l'examen permet de détecter les récurrences locales post- irradiation ou des métastases ganglionnaires à un seuil de PSA inférieur à 2 ng/mL, remettant en question le seuil établi par les critères de Phoenix de PSA au nadir + 2ng/mL pour définir la récurrence biochimique après radiothérapie (57). *Jansen et al* ont montré que parmi les patients ayant reçu une radiothérapie prostatique en récurrence biochimique, le TEP scanner au PSMA permet d'identifier une récurrence locale dans 30% et une atteinte ganglionnaire ou métastatique dans plus de 50% des cas (57).



**Figure 11. Images PET scanner au PSMA d'un patient avec une rechute biochimique avec un PSA à 1,1 ng/mL (PSA nadir inférieur à 0,1 ng/mL) révélant une récurrence locale synchrones d'une évolution métastatique ganglionnaire pelvienne (flèches vertes) (57).**

**c. IRM pelvienne multiparamétrique**

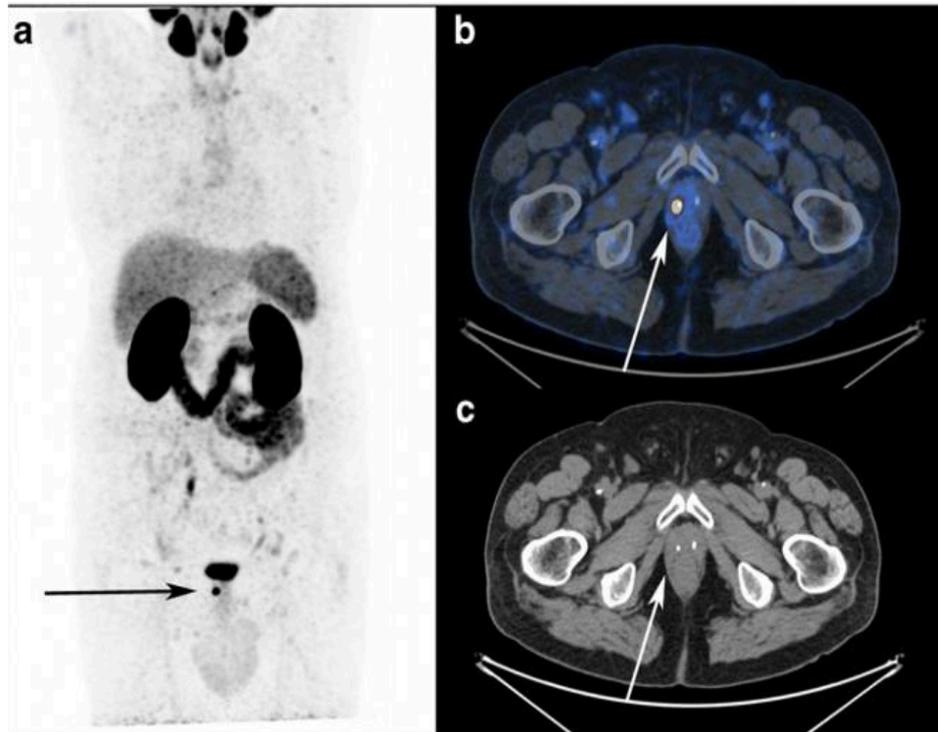
L'IRM multiparamétrique, malgré une bonne spécificité (autour de 94%) manque de sensibilité dans le diagnostic des récidives ganglionnaires pelviennes (seulement de 41,7% contre une sensibilité 83,3% par rapport au TEP choline) *d'après Radzina et al.* Le nombre trop important de faux négatifs ne permet pas l'utilisation seule de l'IRM multiparamétrique pelvienne pour la recherche de récidives de ganglionnaire pelviennes mais peut être un complément de l'utilisation du TEP choline pour la confirmation de ces récidives (58).

**d. Lymphangiographie IRM avec produit de contraste**

L'IRM multiparamétrique est une imagerie peu adaptée pour rechercher une atteinte ganglionnaire corps entier (35). Cependant, l'utilisation de produit de contraste à base d'oxydes de fer super-paramagnétique en association avec l'imagerie de diffusion permet de détecter les lésions secondaires ganglionnaires avec une excellente spécificité. *Meijer H et al* ont rapporté une atteinte ganglionnaire microscopique en dehors du pelvis avec la lymphangiographie IRM chez 61% des patients en rechute biochimique contre 31% avec le TEP scanner à la choline . Ils ont montré également que la lymphangiographie IRM pouvait être une bonne aide à la délimitation des volume cibles ganglionnaires. Grâce à l'examen, l'équipe a pu réaliser une irradiation pelvienne de 42Gy avec boost intégré de 60 Gy sur les atteintes ganglionnaires visibles à la lymphangiographie IRM chez des patients en rechute ganglionnaire d'un cancer de prostate (59) (*Voir figure 13*). Malheureusement, ces agents de contraste sont peu disponibles en France.

### 3. Récidives dans la loge de prostatectomie

Le site préférentiel de récurrence locale au sein de la loge de prostatectomie se situe au niveau de l'anastomose vésico-urétrale, siège habituel de remaniements fibrocatriciels, à fortiori si une radiothérapie de rattrapage a été délivrée sur cette zone (60). L'IRM pelvienne multiparamétrique, avec la séquence morphologique T2, associée aux séquences dynamiques T1 après injection de gadolinium et la spectroscopie permet d'identifier la récurrence avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 95% chez une population hétérogène de malade avec un taux de PSA à la récurrence variant de 0,1 à 11 ng/mL . L'interprétation des images de spectroscopie dans ce contexte est cependant moins aisée, du fait de l'influence des clips métalliques chirurgicaux sur l'homogénéité du champ magnétique (61). En ce qui concerne le TEP scanner à la choline, les performances de détection des récurrences locales dans la loge de prostatectomie sont moyennes avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 88% dans une population hétérogène de malades où le PSA à la récurrence variait de 0,3 à 12,1 ng/mL . Lorsque le PSA à la récurrence est inférieur à 2 ng/mL, le taux de détection de récurrence de loge chute à environ 5%. Le TEP scanner à la choline ne doit donc être pas être utilisé seul dans ce contexte (83). Le TEP scanner au PSMA permet en revanche de diagnostiquer ces récurrences locales avec un taux de détection de 79% lorsque le PSA de la récurrence se situe entre 1 et 2 ng /mL et plus de 95% lorsque le PSA est supérieur à 2 ng/mL. Enfin, les performances de la machine hybride TEP au PSMA associée à l'IRM semblent prometteuses dans ce contexte mais la technique est peu disponible (62) (*voir figure 14*).



*Figure 12. Patient de 68 ans avec un cancer de prostate Gleason 8 (4+4) traité par prostatectomie radicale pT2cN0M0 , PSA nadir.à 0,01 ng/mL. Aucun traitement adjuvant n'a été prescrit et lors de la surveillance à 3 ans, apparition d'une récurrence biochimique avec PSA à 0,20 ng/mL recontrôlé à 0,26ng/mL. PET scanner à la choline négatif. Réalisation d'un PET scanner au PSMA (images a, b et c). Visualisation d'un hypermétabolisme au sein de la loge de prostatectomie à proximité des clips chirurgicaux évocateurs d'une récurrence locale (62).*

## IV. Radiothérapie stéréotaxique de rattrapage intraprostatique ou dans la loge de prostatectomie après irradiation

### A. Généralités :

Dans la prise en charge des cancers de prostate, la radiothérapie apparaît actuellement comme une alternative à la chirurgie, et ce quel que soit le stade de la maladie. Plusieurs essais rando- misés ont récemment démontré le bénéfice d'une augmentation de la dose totale dans les cancers de prostate. Tous ces essais ont été réalisés avec un fractionnement « classique », soit des doses par fraction de 1,8 à 2 Gy, avec ou sans modulation d'intensité (RCMI). Cela a pour conséquences une augmentation du nombre de séances et des durées de traitement, qui s'étendent sur près de deux mois, ce qui peut être une source de difficultés pour les patients âgés et représente un coût certain en termes de transport.

Rendu possible par les progrès technologiques, l'hypofractionnement, et donc au maximum la stéréotaxie présenteraient donc un avantage incontesté, si tant est que son efficacité et sa tolérance soient identiques à celles du traitement standard.

Par définition, la radiothérapie stéréotaxique consiste à délivrer des doses par fraction d'au moins 5 Gy selon une technique hautement conformationnelle, guidée par l'image, avec une dose totale biologiquement équivalente au moins égale à celle délivrée avec un fractionnement classique. La radiothérapie stéréotaxique du cancer de prostate a été mise en place plus tardivement que pour les autres localisations, avec donc des données beaucoup plus discutables, tant pour la tolérance que pour l'efficacité. L'hétérogénéité des cancers prostatiques nécessite la réalisation d'essais randomisés pour pouvoir affirmer ou non une équivalence entre différents traitements.

## **B. Aspects pratiques de la radiothérapie stéréotaxique prostatique**

### **1. Principes de la radiothérapie stéréotaxique prostatique:**

Comme pour toute technique de stéréotaxie, il est nécessaire d'avoir des gradients de dose très élevée entre le volume cible et les organes à risque, ici le rectum et la vessie. Une des premières publications concernait le Cyberknife® [63]: la couverture du volume cible et la préservation des organes à risque étaient aussi bonnes, voire meilleures qu'avec une RCMI. D'autres ont également montré de meilleurs indices de conformation avec le système Accuray Multiplan® qu'avec une RCMI calculée avec le système Pinnacle® [64]. Cependant, même si le Cyberknife® a été l'appareil le plus utilisé, une irradiation stéréotaxique prostatique semble faisable avec toutes les techniques de stéréotaxie, incluant celles utilisant des accélérateurs standard ou bien la modulation d'intensité rotationnelle [65]. Bien évidemment, une radiothérapie stéréotaxique pelvienne n'est pas envisageable pour l'instant. De même, l'irradiation des vésicules séminales est discutée : en radiothérapie stéréotaxique, elles ne sont pas incluses dans le volume cible anatomoclinique ou bien seulement le premier centimètre.

Il est délivré dans la plupart des protocoles des doses totales de 35 à 37 Gy en cinq fractions de 7 à 8 Gy. Un essai de phase I a évalué des doses plus élevées (45, 47,5 et 50 Gy), toujours en cinq fractions : aucune toxicité limitante, ni urinaire, ni digestive, n'a été mise en évidence, même à 50 Gy, mais tous les patients étaient traités avec un ballon intrarectal [66].

La prostate est un organe mobile, ce qui complique la réalisation de la radiothérapie de haute précision. Il y a des mouvements entre les fractions, qui dépendent du degré de réplétion vésicale et rectale. Certaines équipes proposent un

régime pauvre en fibres pour minimiser l'activité intestinale, mais il existe aussi des mouvements pendant les fractions, d'amplitude certes plus faible, mais qui doivent être pris en compte si la séance se prolonge. Ainsi, ces mouvements pendant les fractions, pour des séances de 5 à 7 minutes ont été estimés de 2 à 5 mm [67].

Plusieurs techniques ont été employées pour s'assurer du bon positionnement de la prostate : en pratique, la mise en place de grains fiduciels est nécessaire pour tous les systèmes utilisant les rayons X pour réaliser le repérage de la cible en temps réel. C'est le cas du Cyberknife<sup>®</sup>, avec lequel la position de la cible guide les mouvements du robot : la position est vérifiée, en cours de traitement toutes les 30 à 60 secondes selon les protocoles. Mais aussi du système Novalis TX<sup>TM</sup> (exacTrac<sup>®</sup>), avec lequel c'est la table robotisée à six degrés de liberté qui s'adapte aux mouvements de la cible. Aucun système n'apparaît supérieur à un autre tant en termes de profil dosimétrique que de tolérance clinique. Si la durée du traitement est réduit, en utilisant en particulier les accélérateurs capables de délivrer de très haut débit de dose (plus de 2000 unités moniteur/minute), la prise en compte des mouvements pendant les fractions est moins importante.

## **2. Étapes de simulation**

### **a. Pré-simulation : Implantation de grain d'or**

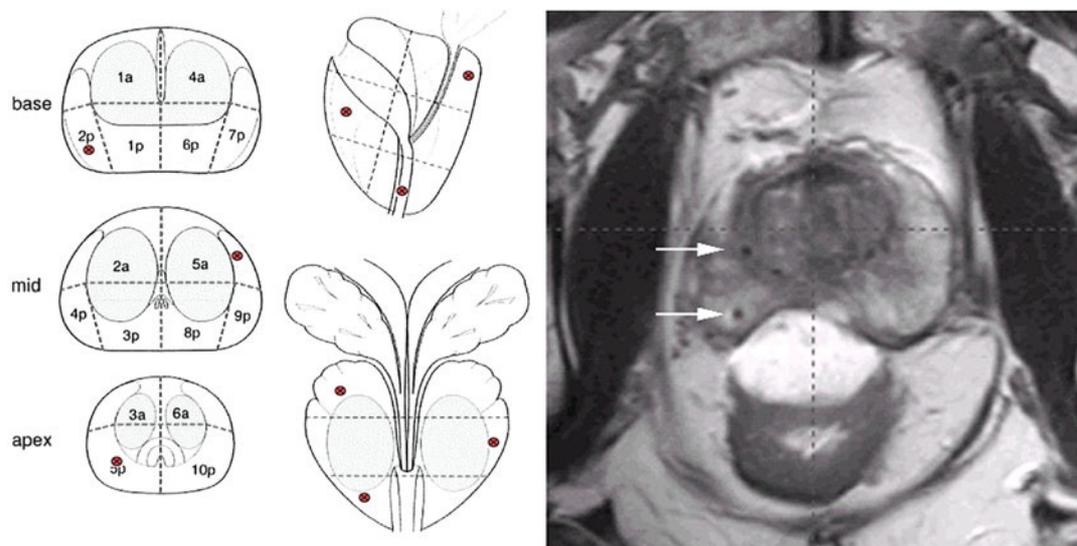
La sélection d'une méthode pour positionner et suivre le mouvement de la prostate pendant l'administration du traitement est une décision importante prise avant la simulation de radiothérapie car elle peut nécessiter l'implantation de repères dans la prostate. Les balises électromagnétiques implantées [68] sont incompatibles avec l'IRM pour la simulation et la planification en raison de la création d'artefacts d'image et, par conséquent, d'une autre méthode, telle que l'implantation de repères de graine d'or, pour faciliter la configuration basée sur l'image ou suivre les

mouvements de la prostate pendant le traitement [69] peuvent être nécessaires. Dans ce cas, la préparation à la radiothérapie SBRT peut commencer plusieurs semaines avant la simulation avec la mise en place de trois grains de référence en or radio-opaques (généralement de 3 à 5 mm de longueur et de 0,9 à 1,2 mm de diamètre) répartis uniformément dans toute la prostate (Fig. 2.2). De plus, l'insertion d'un modulateur anatomique sous la forme d'une chambre d'hydrogel rectale injectable [70] doit être envisagée pour créer une distance entre le rectum antérieur et la prostate et réduire le volume rectal irradié vers les niveaux de dose intermédiaire et élevé.

La figure 2.2 montre le placement typique d'un gel bio-absorbable pour créer un espace d'environ 1 cm entre la prostate et la partie antérieure de la paroi rectale. Lorsque cela est techniquement faisable, la mise en place d'une entretoise peut être proposée aux patients éligibles en même temps que la mise en place d'un repère de graine d'or. Le gel reste dans le corps pendant environ 12 semaines, ce qui est un temps suffisant pour la simulation, la planification et le traitement SBRT, après quoi l'hydrolyse liquéfie l'implant, entraînant une absorption complète.

**b. Préparation rectale et vésicale :**

La préparation de l'intestin et de la vessie du patient avant la simulation est une première étape cruciale supplémentaire pour assurer une planification et une administration de traitement précises. L'objectif est un remplissage reproductible lors de la simulation et de chaque séance de traitement, le rectum étant aussi vide que possible et la vessie suffisamment pleine. Tous les patients SBRT sont simulés et traités avec une vessie pleine obtenue en demandant aux patients d'abord d'uriner puis de boire une tasse d'eau 45 minutes avant l'intervention prévue.



*Figure 13. Panneau de gauche) Placement suggéré des repères de graine d'or (cercles rouges) dans la prostate pour assurer une visualisation optimale pour la radiothérapie guidée par l'image avant et pendant le traitement. (à droite panneau) Image MR représentative pondérée en T2 démontrant à la fois un gel bio-absorbable dans l'espace interstitiel recto-prostatique et des repères de graine d'or (flèches)*

### **c. Positionnement, contention :**

Historiquement, plusieurs approches d'immobilisation ont été utilisées avec succès pour le cancer de la prostate, notamment les moules thermoplastiques et la mousse ou berceaux de corps de sac sous vide [71]. Ces dispositifs permettent d'assurer un positionnement initial reproductible du patient. Par la suite, un guidage d'image quotidien doit être utilisé pour s'assurer que la position de la prostate par rapport à l'isocentre est également précise et dans des niveaux acceptables déterminés par l'incertitude de la méthode d'enregistrement de l'image [72].

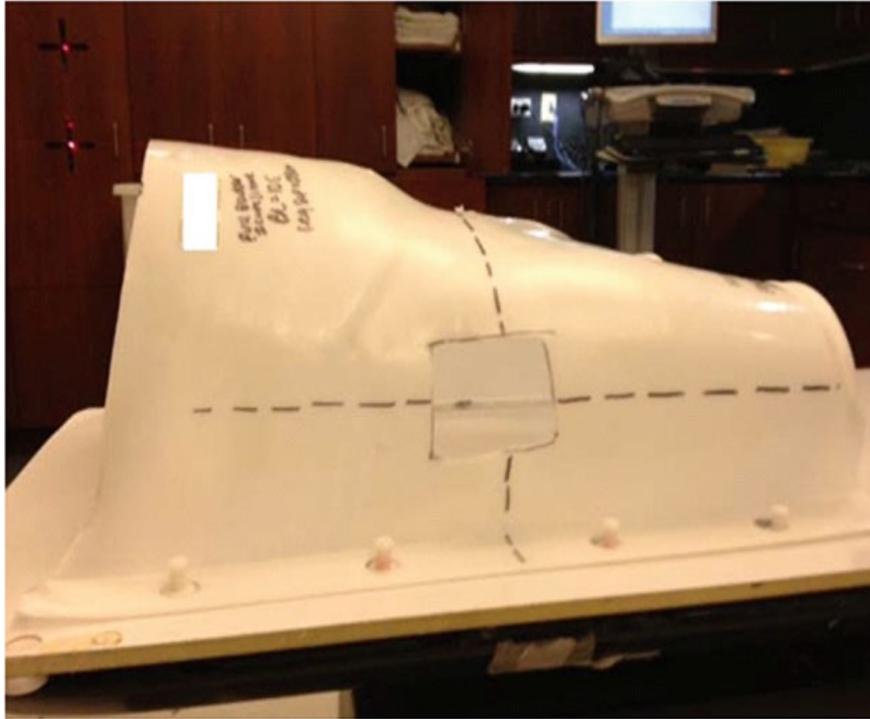
Les patients sont simulés dans une position couchée, la tête la première, à l'aide d'une simple planche plate fabriquée sur mesure qui peut être indexée au dessus du canapé et d'un moule antérieur en thermoplastique solide qui s'étend approximativement du milieu de l'abdomen au milieu de la cuisse (Fig. 2.3). Le moule épouse étroitement les contours de l'intérieur de la jambe et un coussin de genou est

utilisé en standard pour fournir une stabilité supplémentaire. Une telle approche peut potentiellement fournir une configuration rectum–prostate améliorée [73].

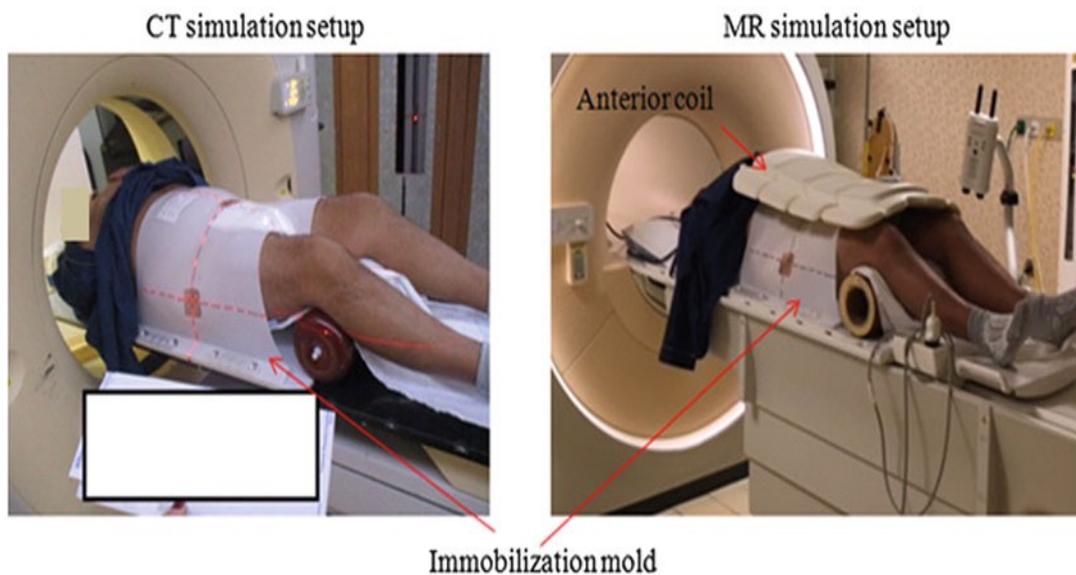
#### **d. Acquisition et fusion avec IRM**

Les images CT sont acquises de L1 bien en dessous des tubérosités ischiatiques et reconstruites à une épaisseur de coupe maximale de 2 mm. Juste avant la simulation, une sonde de Foley est insérée pour faciliter la visualisation et la segmentation de l'urètre. La simulation CT est ensuite suivie d'une séance d'IRM avec le patient placé dans son moule d'immobilisation avec un plateau plat indexé, et initialement positionné à l'aide d'ELPS. Les bobines de radiofréquence (RF) antérieure et postérieure sont toutes deux utilisées pour l'imagerie. En particulier si le patient est immobilisé avec un moule de corps ouvert, un pont de bobine doit être utilisé afin que l'anatomie du patient ne soit pas déformée par la bobine antérieure. Ne pas le faire a été associé à une déformation de la surface antérieure de la peau jusqu'à 1,7 cm [74]. Si, d'autre part, un masque d'immobilisation suffisamment rigide est utilisé (Fig. 2.3), la bobine antérieure peut être placée directement sur le moule d'immobilisation lui-même avec l'avantage supplémentaire de minimiser la distance entre la bobine et la surface du patient. Si le scanner MR est équipé d'un postérieur intégré spine coil, il faut également veiller à utiliser un dessus de table plat qui minimise la distance entre la bobine et le patient. Certains scanners plus récents offrent une option pour une table plate qui n'ajoute pas de distance entre le patient et la bobine. Une telle table remplace la table de diagnostic incurvée standard et est préférée à une table incurvée avec un dessus de table plat.

Le positionnement du patient doit être aussi proche que possible pour les séances d'imagerie CT et IRM.



*Figure 14. Moule thermoplastique solide pour la radiothérapie de la prostate SBRT avec découpes pour le positionnement par triangulation par laser*



*Figure 15. Configuration de la simulation dans les scanners CT et MR pour un flux de travail de simulation multimodalité*

### **3. Préparation et planification du traitement**

#### **a. contourage**

Les images IRM pondérées en T2 doivent être fusionnées à la tomographie de simulation en ce qui concerne le contour de la prostate le long de la vessie et du rectum, et non l'anatomie osseuse.

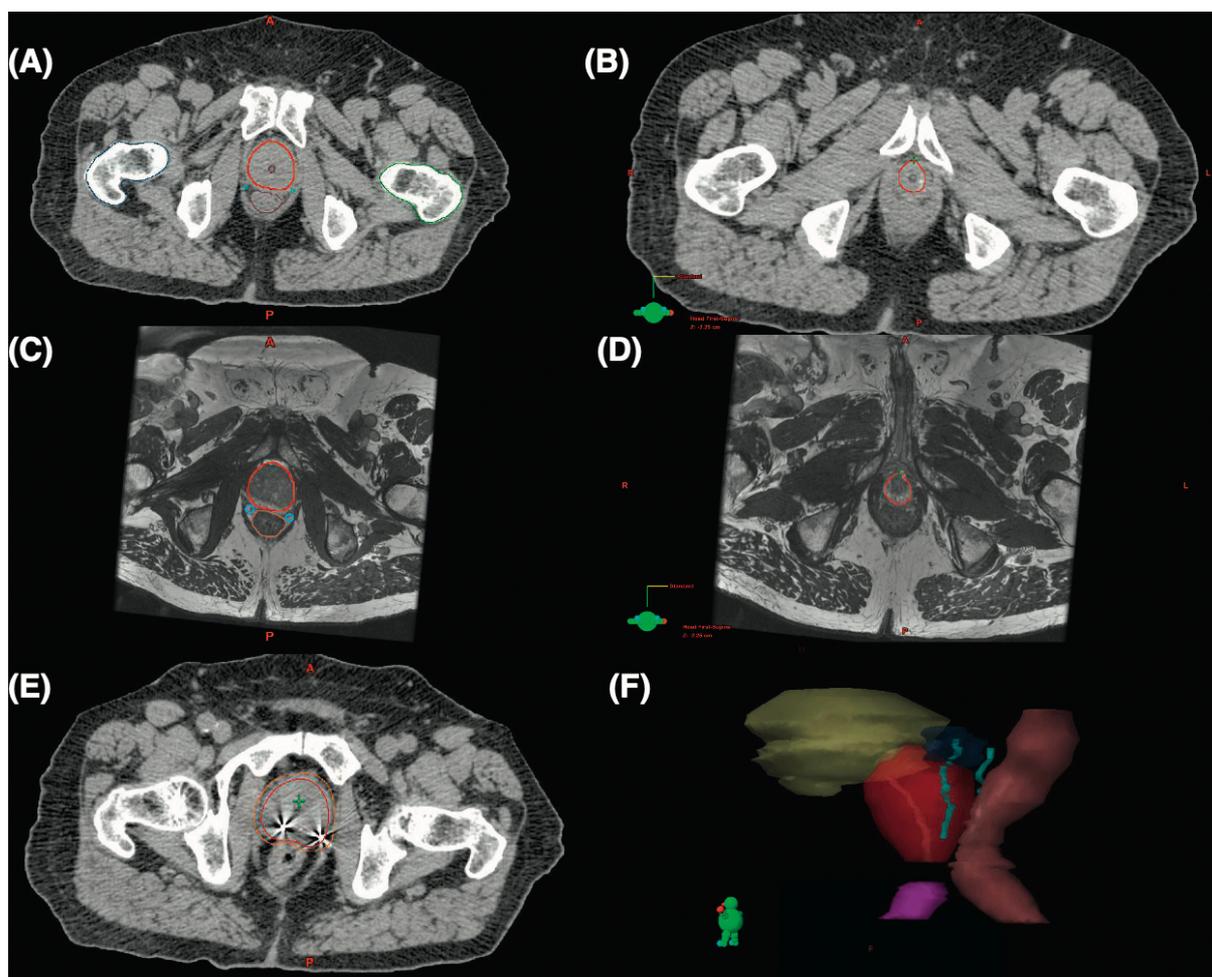
La fusion d'images doit être minutieusement examinée pour éviter les erreurs systématiques.

Le GTV est délimité après fusion multimodale en utilisant les informations des imageries de simulation (IRM et scanner) et des imageries diagnostiques (scanner, IRM diagnostique à avec séquences T2, T1 avec injection de gadolinium, diffusion et PET à la choline ou au PSMA).

Le volume cible clinique (CTV) doit être constitué de la totalité de la prostate définie par l'IRM pour une maladie limitée à un organe (Figure 16.1). La base et l'apex prostatiques sont mieux identifiés par l'IRM. L'inclusion des vésicules séminales proximales doit être envisagée pour les patients à risque intermédiaire et élevé sur la base du risque d'atteinte microscopique. L'étendue de l'inclusion se situe généralement dans les 2 premiers cm sur la base des séries chirurgicales, bien que cela devrait être dans le contexte des contraintes rectales réalisées (103).

Le volume cible de planification (PTV) doit impliquer une marge de 3 à 5 mm sur la base de l'erreur de configuration institutionnelle. Une marge de 3 mm est privilégiée en arrière pour réduire le chevauchement avec le rectum.

Les organes à risque qui doivent être identifiés et contournés comprennent le rectum, la vessie, le bulbe du pénis, les têtes fémorales, l'urètre prostatique, les faisceaux neurovasculaires, le sigmoïde et l'intestin grêle (le cas échéant) et la peau (Figure 16.1).



*Figure 16. Représentations des contours de la prostate et des organes à risque*

(A et C) Images CT et IRM correspondantes identifiant la prostate (rouge), l'urètre prostatique (marron), les faisceaux neurovasculaires (cyan), le rectum (marron) et les têtes fémorales (bleu foncé et vert foncé). (B et D) Images CT et IRM correspondantes, cette dernière permettant une meilleure délimitation de l'apex prostatique. (E) La prostate (rouge) et l'expansion de 3 mm pour créer le volume cible de planification (PTV, orange) avec des repères implantés désignés par un artefact

d'imagerie. (F) Représentation tridimensionnelle des contours : prostate (rouge), vessie (jaune), vésicules séminales proximales (bleu), faisceaux neurovasculaires (cyan), rectum (marron) et bulbe du pénis (violet).

**b. Prescription de dose , balistique et validation du plan de traitement**

Un exemple de plan est fourni en utilisant l'arcthérapie volumétrique et CyberKnife pour délivrer 36,25 Gy en cinq fractions à la prostate avec une marge de 3 mm (Figure 16.2). La limitation du point chaud urétral peut être complétée comme le montre la figure 16.3. Lors de l'utilisation de la plate-forme de traitement stéréotaxique CyberKnife, 120 à 160 faisceaux doivent être utilisés pour obtenir une couverture adéquate du PTV et de la prostate, comme indiqué précédemment. La ligne d'isodose de prescription sélectionnée ne doit pas être inférieure à 80 % pour réduire les points chauds intraprostatiques. Le temps de traitement doit être inférieur à 60 minutes par fraction pour donner la priorité au confort du patient. Si la SBRT à base de linac est poursuivie, les arrangements de faisceaux non coplanaires sont préférés. La thérapie par arc rotatif peut également être utilisée sans aucune différence dosimétrique suggérée entre l'utilisation d'un seul ou de deux arcs (75). Une fois qu'un plan de traitement, une disposition de faisceau et une ligne isodose appropriés sont sélectionnés, les organes cibles doivent être évalués de plus près en donnant la priorité au rectum, à l'urètre, à la vessie, au bulbe du pénis et aux structures critiques restantes dans cet ordre respectif (Figure 16.4).

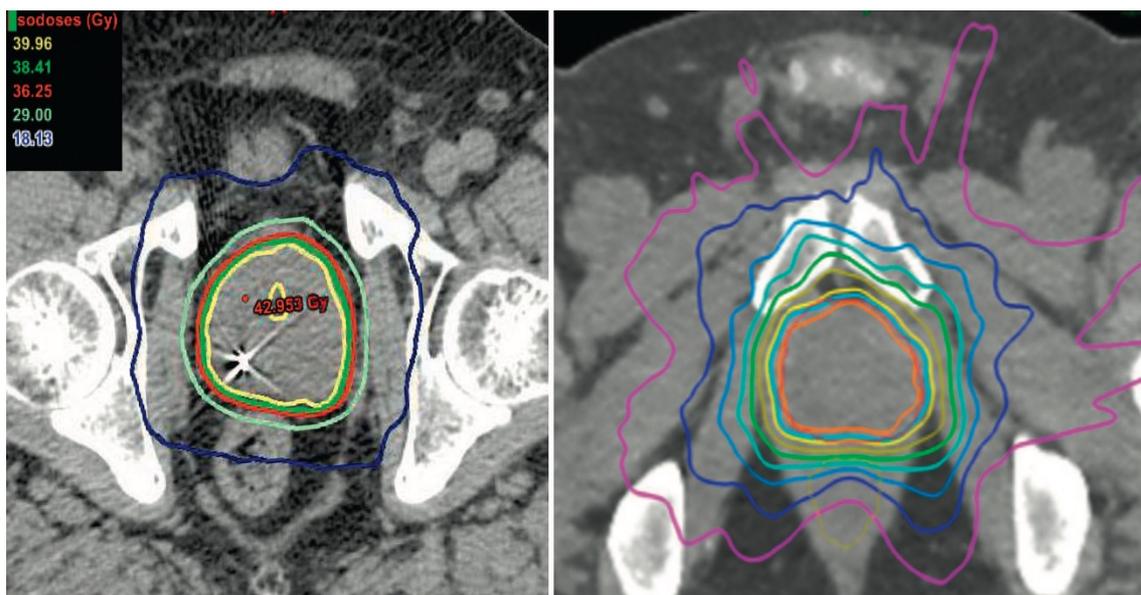


Figure 17. Lignes sodose pour les plans de traitement utilisant l'arthérapie volumétrique (à gauche) et la plateforme CyberKnife (à droite).

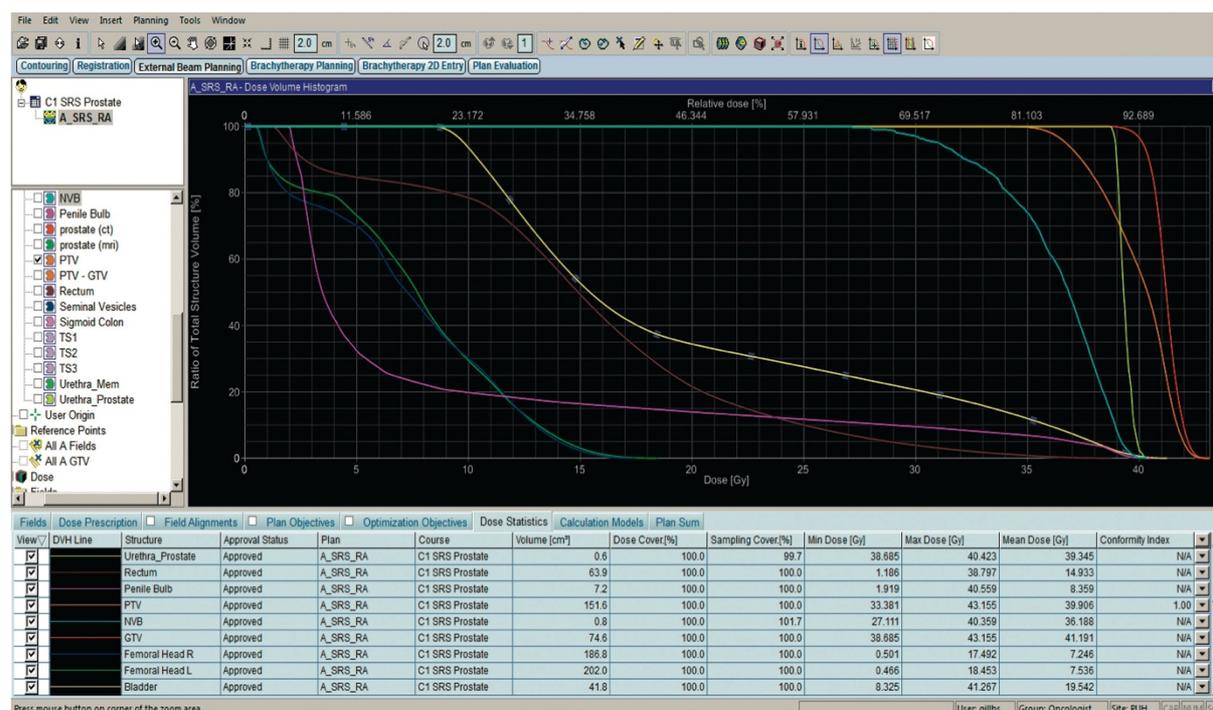


Figure 18. Exemple d'histogramme dose-volume acceptable pour l'administration de 36,25 Gy en cinq fractions avec un boost intégré simultané de 40 Gy à la prostate en utilisant l'arthérapie volumétrique.

La plupart des séries publiées prennent en charge l'utilisation de 35 à 36,25 Gy en cinq fractions délivrées quotidiennement ou tous les deux jours. Ce schéma de fractionnement comprenait les schémas thérapeutiques les plus courants (89 %) dans l'analyse prospective multi-institutionnelle de 1 100 patients (76). La question d'une augmentation supplémentaire de la dose a été soulevée par l'amélioration non significative de la SSPb à 5 ans dans cette série : 92,5 % avec 35 Gy, 90,7 % avec 36,25 Gy ( $p = 0,08$ ) et 95,8 % avec 38 à 40 Gy ( $p = 0,83$ ). Aucune différence de bPFS n'a été observée entre ces deux régimes de fractionnement. Au contraire, Quon et al. ont évalué deux schémas de fractionnement distincts (35 ou 40 Gy en cinq fractions hebdomadaires) délivrés lors d'essais prospectifs, ne montrant aucune différence .

Ces résultats compilés devraient mettre un terme à l'augmentation des doses de SBRT au-delà de 40 Gy, avec une préférence pour les régimes de 35 à 40 Gy en cinq fractions hebdomadaires, 36,25 Gy en cinq fractions administrées tous les deux jours ou 35 Gy en cinq fractions par jour.

### **c. machines de traitements**

Diverses plates-formes de traitement existent pour l'administration de la SBRT de la prostate, notamment à base d'accélérateur linéaire (linac), CyberKnife, TomoTherapy™ (Accuray Inc.) et la protonthérapie. La radiochirurgie robotique CyberKnife permet l'utilisation de nombreux faisceaux non coplanaires et l'évaluation du mouvement intrafraction qui n'était traditionnellement pas faisable avec des plates-formes alternatives. L'ajout de systèmes de gestion du mouvement tels que Calypso (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA) et ExacTrac (BrainLAB, Munich, Allemagne) et la thérapie par arc rotatif ont réduit ces différences (77). À l'inverse, l'utilisation de l'IMRT au lieu des techniques de SBRT s'est avérée dosimétriquement inférieure avec une conformité de dose réduite, une couverture PTV inférieure et des

doses plus élevées à la vessie et au rectum adjacents . La protonthérapie passive par diffusion a des indices de conformité inférieurs à ceux du CyberKnife ou de la TomoTherapy . En ce qui concerne la commodité du patient, le mode sans filtre d'aplatissement disponible sur le SBRT à base de linac a permis une réduction considérable du temps de traitement global, bien que les implications radiobiologiques soient moins conscientes (78). Au total, aucune donnée sur les résultats ne vante la supériorité d'une plate-forme sur une autre et, par conséquent, toutes sont autorisées sur RTOG 0938. La stratification des patients par plate-forme dans cette étude fournira, espérons-le, l'opportunité d'une analyse de sous-ensemble.

#### **d. contrôle du positionnement au cours du traitement**

Les patients arrivant pour un traitement doivent subir une préparation intestinale et vésicale similaire à celle effectuée pour la simulation. La SBRT à base de linac doit être associée à une imagerie CT à faisceau conique quotidienne pour évaluer le remplissage de la vessie, la distension rectale et l'alignement adéquat de la cible de la prostate. Les repères placés plus tôt peuvent être utilisés comme guide (79). Les patients traités avec les plates-formes CyberKnife doivent d'abord réaliser des films orthogonaux pour vérifier le placement de référence.

Le mouvement prostatique intrafractionnel est un phénomène bien documenté, une combinaison de mouvements respiratoires et de variations du remplissage rectal et vésical. En combinant les temps de traitement typiques plus longs pour la SBRT de la prostate, la prise en compte du mouvement prostatique peut faciliter la réduction des marges pour réduire les toxicités et éviter de manquer la cible de la prostate. Les patients traités par arcthérapie volumétrique modulée, en particulier avec un mode sans filtre d'aplatissement, peuvent recevoir une SBRT de la prostate en quelques

minutes, réduisant ainsi l'impact du mouvement intrafraction (75). Pour les autres plates-formes SBRT, des durées de traitement prolongées ont été clairement corrélées à un risque plus élevé de mouvement intrafraction significatif . Bien que la compression abdominale soit souvent utilisée pour la SBRT thoracique, il n'a pas été démontré que cet appareil a un impact aussi significatif sur la SBRT prostatique et il n'est donc pas recommandé de l'utiliser uniquement (80).

Les méthodes établies pour évaluer et corriger le mouvement intrafraction comprennent le dispositif de suivi Calypso et l'imagerie par rayons X stéréoscopique kV. Le système de localisation Calypso 4D utilise des transpondeurs électromagnétiques balises implantés dans la prostate pour être détectés et suivis en trois dimensions tout au long de la RT. Kupelian et al. ont fourni une grande expérience d'utilisation de Calypso pour la RT fractionnée avec 41 % des fractions ayant un mouvement dépassant le seuil de 3 mm (81). Alternativement, l'imagerie par rayons X kV stéréoscopique peut également tenir compte du mouvement de la prostate et éviter de manquer la cible . Xie et al. ont examiné l'utilisation de films orthogonaux à l'aide d'une plate-forme CyberKnife pour la SBRT de la prostate. Dans cette étude, les seuils de mouvement de la prostate ont été fixés à 5 mm, avec un échantillonnage de 30 secondes intervalle permettant à la grande majorité (94,6 %) des mouvements d'être à moins de 2 mm (82). Le mouvement au-delà de 2 mm a été légèrement augmenté (7,5 % des ensembles de données) avec un intervalle d'échantillonnage plus long de 60 secondes. Grâce à l'imagerie kV stéréoscopique, il a été démontré que les variations extrêmes du mouvement intra-fraction réduisent la couverture des prescriptions de la prostate, de sorte que la non-prise en compte de ces différences peut compromettre les résultats . Dans l'ensemble, les mouvements de la prostate intrafraction et interfraction doivent être pris en compte par un guidage

d'image quotidien et un suivi des mouvements via des transpondeurs électromagnétiques ou une imagerie kV orthogonale à des intervalles d'au moins 30 ou 60 secondes pour limiter les décalages à 2 mm ou moins.

### **C. Toxicités de la radiothérapie normofractionnée en situation de rattrapage**

La radiothérapie prostatique de rattrapage normofractionnée en technique 3D conventionnelle expose le patient à un haut risque de toxicité tardive urinaire (22% de grade 3 et plus à cinq ans) et digestive (près de 50% tout grade confondu à cinq ans) (83). La survie sans récurrence biochimique était d'environ 30% à cinq ans avec un contrôle local de 50% à cinq ans. De ce fait, les techniques de radiothérapie prostatique hypofractionnée en conditions stéréotaxiques ont été développées, utilisant l'avantage radiobiologique des fortes doses par fraction des tumeurs prostatiques. En effet, le rapport  $\alpha/\beta$  provenant du modèle linéaire quadratique est un rapport utilisé pour mesurer la sensibilité à la dose par fraction des différents tissus (tumoraux et sains). Selon les études, le rapport  $\alpha/\beta$  des tumeurs prostatique est faible, estimé entre 1,4 et 3 constamment revu à la baisse (84). Ce rapport  $\alpha/\beta$  faible est intéressant pour la recherche d'un effet différentiel avec les tissus sains péri-tumoraux, qui ont un rapport  $\alpha/\beta$  plus élevé. Les fortes doses par fraction sont prétendues augmenter la probabilité de contrôle tumoral sans sur-risque de toxicités pour les organes à risque de voisinage.

### **D. Autres traitements des récidives locales après irradiation**

Après diagnostic de rechute intraprostatique isolée sur terrain irradié, plusieurs autres options thérapeutiques ont été proposées dans la littérature : 1- la surveillance simple et l'hormonothérapie 2- le traitement chirurgical par prostatectomie de

rattrapage, 3- les thérapies focales de rattrapage non irradiantes comme les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) et la cryothérapie, 4- les traitements irradiants de rattrapage comme la curiethérapie (LDR, PDR et HDR) et la radiothérapie prostatique hypofractionnée en conditions stéréotaxiques. A ce jour, trois méta analyses comparent les différentes thérapies de rattrapage des récidives intraprostatiques sur terrain irradié :

- ▲ une méta-analyse britannique en 2015, conduite par *Philippou et al* a comparé l'efficacité et la toxicité de la prostatectomie radicale à toutes les autres thérapies non chirurgicales, sur 63 études, réalisant une cohorte de 4564 patients (85).
- ▲ Une méta-analyse européenne en 2018, dirigée par *Ingrosso G. et al* a comparé l'efficacité et la toxicité des différentes thérapies non chirurgicales entre elles, sur 64 études, réalisant une cohorte de 5585 patients (86).
- ▲ Une méta-analyse américaine de 2020, pilotée par *Valle LF. et al* a comparé l'efficacité et la toxicité de toutes les thérapies de rattrapage entre elles, sur 150 études, réalisant une cohorte de 11 322 patients (87).

### **E. Comparaison des différents traitements de rattrapage**

L'hétérogénéité des caractéristiques des patients dans les différentes études rend difficile l'extrapolation des résultats. Toutefois, l'existence des trois méta-analyses sur les performances des différents traitements de rattrapage du cancer de prostate préalablement irradié en rechute locale, permet une validité externe assez robuste.

Aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée entre la prostatectomie radicale et les autres traitements de rattrapage. Néanmoins, il apparaissait que le taux d'incontinence urinaire était significativement moindre après curiethérapie de

rattrapage, cryothérapie ou HIFU de rattrapage qu'après prostatectomie radicale ( $p < 0,001$ ). De même, le taux de dysfonction érectile était significativement plus élevé après prostatectomie radicale qu'après cryothérapie de sauvetage ( $p = 0,005$ ). Enfin, le taux d'incontinence urinaire est significativement plus élevé après HIFU de rattrapage qu'après curiethérapie ( $p = 0,002$ ) ou après cryothérapie de rattrapage ( $p = 0,001$ ) (88).

#### **IV. Radiothérapie des rechutes ganglionnaires**

Le traitement historique des rechutes oligométastatiques ganglionnaires après traitement radical du cancer de prostate est l'hormonothérapie dès la rechute biochimique, à visée palliative. L'hormonothérapie intermittente n'est pas inférieure à une hormonothérapie continue dans ce contexte (89). L'avènement de l'imagerie moderne multimodale permet de définir précisément les atteintes métastatiques ganglionnaires à la rechute biochimique. Le traitement chirurgical par curage sélectif ganglionnaire de rattrapage permet un contrôle biochimique de près de 30% à 5 ans au prix d'une toxicité post opératoire importante (près de 20% de complications de grade 3 et plus à type de lymphocèle pelvien et infection post opératoire nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale) (90). De ce fait, les thérapies non chirurgicales de rattrapage ont un intérêt majeur. Deux techniques de radiothérapie se confrontent alors: la radiothérapie normofractionnée extensive et la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques plus limitée en volume.

##### **1. Radiothérapie extensive pelvienne de rattrapage**

La radiothérapie extensive pelvienne de rattrapage à la récurrence biochimique du cancer de prostate primotraité est utile lorsque la suspicion d'une invasion locorégionale micrométastatique est forte : un PSA à la récurrence supérieur à 10 ng/mL,

un temps de doublement du PSA inférieur à 6 mois ou une atteinte ganglionnaire multiple (91). Le bénéfice de la radiothérapie pelvienne extensive est connu lorsque le risque d'invasion micrométastatique ganglionnaire pelvien est de plus de 15% dans le cancer de prostate localisé à haut risque calculé grâce à la formule de Roach (92). L'irradiation pelvienne peut être associée à une hormonothérapie longue ou intermittente (87). L'essai de phase II OLIGOPELVIS GETUG P07 proposait une irradiation pelvienne de sauvetage de 54 Gy avec surimpression de dose jusqu'à 66 Gy sur les atteintes ganglionnaires visibles au TEP scanner à la choline associée à une hormonothérapie de six mois. Dans l'essai de phase II PEACE V, *Bruycker et al* évaluent l'intérêt d'une irradiation extensive pelvienne (93). Ainsi, les auteurs comparent dans une population de cancer de prostate en oligoprogression diagnostiqué par TEP scanner au PSMA, un traitement ciblé sur les ganglions atteints (par radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique ou par curage chirurgical sélectif) à une irradiation pelvienne prophylactique de 45 Gy (avec soit surimpression sur les volumes cibles ganglionnaires jusqu'à 66 Gy soit curage sélectif chirurgical). Une hormonothérapie de 6 mois y est associée dans les 2 groupes. L'essai est en cours.

## **2. Radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire de rattrapage**

La publication de l'essai SABR COMET fut une révolution dans le domaine de la cancérologie. Les résultats ont montré que les patients souffrant d'un cancer oligométastatique ganglionnaire bénéficiaient d'une radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques à visée curative (40). Quarante-deux patients atteints d'une maladie oligométastatique (entre 1 et 5 lésions) étaient randomisés entre un traitement standard (tel que chimiothérapie ou hormonothérapie palliative) et radiothérapie stéréotaxique de tous les sites ganglionnaires métastatiques. Vingt et un pourcent des patients de l'étude avaient un primitif prostatique. L'étude était

positive avec une survie globale augmentée passant de 28 mois avec le traitement palliatif standard à 41 mois avec la radiothérapie ablative en conditions stéréotaxiques des sites ganglionnaires atteints. Dans le cancer de prostate en oligoprogression ganglionnaire, les patients éligibles à une thérapie focale des métastases ganglionnaires seraient ceux avec un risque moindre d'atteinte micrométastatique extra pelvienne à savoir un taux de PSA à la récurrence biochimique inférieur à 10 ng/mL, un temps de doublement du PSA de plus de 6 mois et une atteinte ganglionnaire unique sur les différents examens d'imagerie (91). Les doses prescrites allaient de 18 à 24 Gy en une fraction, de 24 à 36 Gy en trois fractions, de 28 à 36 Gy en cinq ou six fractions ou 50 Gy en dix fractions. Sur les études rétrospectives dans lesquelles la radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire de rattrapage était proposée sans irradiation prophylactique pelvienne concomitante, il apparaissait que la moitié des patients avaient un contrôle biochimique persistant à 3 ans sans aucune toxicité de grade 3 ou plus (94). Les rechutes sont dans près de deux tiers des cas ganglionnaires et l'utilisation répétée de la radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire ou osseuse permet de retarder l'initiation de l'hormonothérapie palliative de 2 ans (95). Il n'existe presque aucune donnée dans la littérature concernant la radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire en rechute sur pelvis préalablement irradié à titre prophylactique.

## **V. Place de l'IRM Linac dans le traitement des récurrences intra prostatiques et ganglionnaires**

Un linac (*ou Accélérateur Linéaire*) est un accélérateur d'électrons et permet la production de photon par rayonnement de freinage. Le rayonnement X ainsi obtenu est modulé par des mâchoires et des collimateurs dans la tête d'irradiation pour ensuite avoir une conformation optimale des faisceaux de photons à la zone à traiter

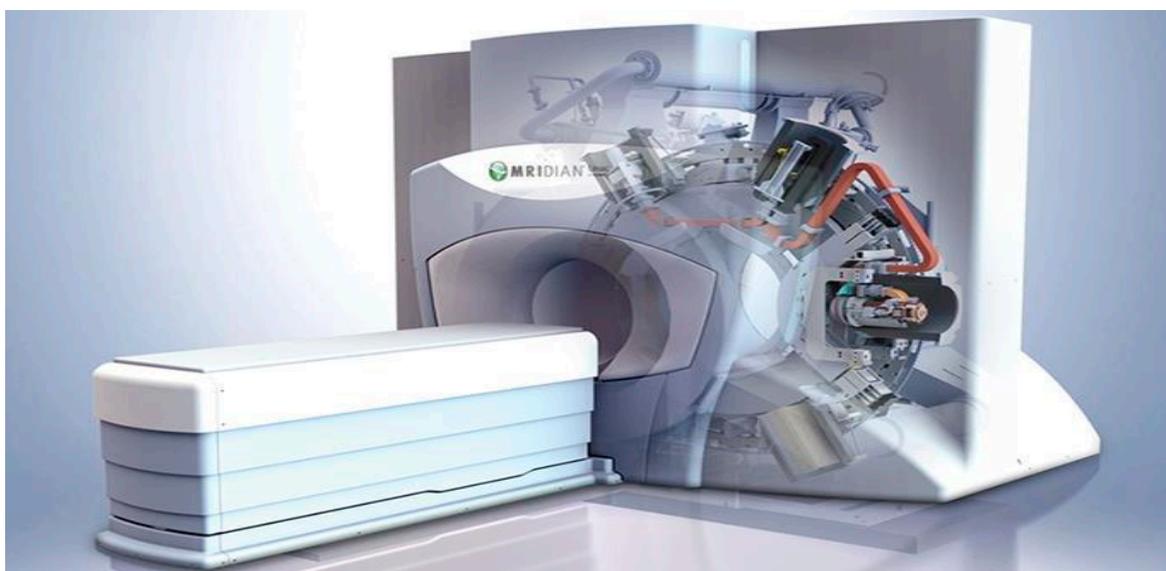
dans le corps du patient. Un accélérateur conventionnel est disposé d'un système d'imagerie permettant le repositionnement du patient avant chaque séance, soit de manière embarquée (OBI pour Board Imager) avec des images de type kV ou CBCT soit par le linac lui-même (images de type MV) (voir figure 15).



**Figure 19. Schéma explicatif montrant le principe de fonctionnement d'un LINAC « classique » et de ses différents composants.**

La difficulté de coupler dans une même machine imageur IRM et faisceau de rayons X provient de 2 problèmes physiques. Le champ magnétique de l'IRM va perturber les électrons accélérés dans le linac, tandis que les ondes radiofréquence (RF) du linac vont perturber les séquences d'imagerie de l'IRM. L'ingénierie a conçu des cages de Faraday autour du linac pour isoler les deux systèmes. Ainsi Viewray a développé une machine associant une IRM 0,35 T (Tesla) et un linac 6 MV (MRidian) (voir figure 16). La seconde génération du MRidian permet d'améliorer la balistique du traitement et donc les performances dosimétriques, à l'aide d'une modulation d'intensité des faisceaux de type step and shoot. La modulation d'intensité des

faisceaux est permise grâce à des incidences multiples du bras sans irradiation lors du mouvement du bras entre deux positions, et à l'utilisation de segments dans chaque position de bras, c'est-à-dire des mini faisceaux avec une position déterminée des lames du collimateur multilames ou MLC. Une imagerie IRM est réalisée lors de chaque séance, permettant un suivi continu de la cible en cours d'irradiation (tracking) via des acquisitions ciné-IRM (96). Le système est doté d'un TPS (*Treatment Planning System*) spécifique permettant d'adapter le plan de traitement à l'anatomie du jour.



*Figure 20. Représentation du MRidian de Viewray®*

La réirradiation prostatique semble être une indication intéressante de traitement par radiothérapie en condition stéréotaxique guidée par IRM. En effet, l'IRM est une modalité d'imagerie non irradiante qui permet un fort contraste des tissus mous pelviens. En conséquence, la cible thérapeutique intraprostatique peut être visualisée et suivie en temps réel, indépendamment de la présence de fiduciels. De même le rectum, la vessie et l'urètre sont visualisés et redélinés quotidiennement permettant leur protection optimale lors de la délivrance du traitement. *Hedge et al* ont montré l'utilité du suivi de la prostate par ciné-IRM lors du traitement par IRM Linac (97). Sur un accélérateur « conventionnel », si l'état de réplétion vésicale peut

être contrôlée sur l'imagerie de repositionnement, l'éventuel passage d'un gaz dans le rectum ne peut être anticipé, ce qui entraîne un surdosage au niveau du rectum et un sous-dosage prostatique. L'IRM Linac permet un suivi de la cible en temps réel en visualisant les déplacements et les déformations de la prostate mais aussi les modifications intrafractions de réplétion de la vessie et du rectum. La prostate subit des mouvements de translation et de bascule, liés à l'état de réplétion de la vessie et du rectum. Pendant la radiothérapie, la prostate connaît des déformations en inter et intrafractions. C'est par l'utilisation de fiduciels intraprostatiques et par l'étude des images issues des acquisitions de type ciné-IRM qu'une estimation de ces mouvements a été possible (98). Les déplacements maximums de la prostate sont de 1,5cm dans l'axe antéro-postérieur, 1cm dans l'axe cranio-caudal et jusqu'à 0,6 cm dans l'axe latéral (97). Grâce à l'excellente résolution spatiale de l'IRM (de l'ordre du millimètre) et de l'acquisition de type ciné IRM (plusieurs images par seconde), le suivi du mouvement prostatique intra et interfraction est possible en l'absence de pose de fiduciels intraprostatique. Un mouvement du volume cible prévisionnel (PTV) prostatique ou ganglionnaire en dehors des limites fixées par le médecin et le physicien le jour de la séance va interrompre momentanément l'irradiation jusqu'au retour au sein du volume prédéfini. Cette technique permet une délivrance plus exacte de la dose planifiée. De même, les cibles ganglionnaires abdominopelviennes sont des cibles mobiles, dépendantes selon leurs localisations des mouvements diaphragmatiques, du péristaltisme intestinal ou encore du niveau de réplétion des organes creux tels que la vessie et le rectum. L'irradiation ganglionnaire par IRM Linac permettrait alors une meilleure couverture des volumes cibles ganglionnaires à l'instar des récidives intraprostatiques, mais aussi une meilleure protection des organes à risque autour via la visualisation de la cinétique de ces organes en temps réel.

## VI. Conclusion

La prise en charge du cancer de la prostate nécessite actuellement une approche multidisciplinaire et l'évaluation de plusieurs options pour assurer une survie à long terme avec un impact minimal sur la qualité de vie. La possibilité de retarder le début d'une hormonothérapie ou d'une chimiothérapie de plus d'un an doit conduire à envisager une réirradiation dans des cas sélectionnés. Les patients qui ont subi une RT primaire plus de 2 ans auparavant sans effets secondaires graves dérivés de la RT primaire et qui sont prêts à retarder les traitements systémiques pourraient être des candidats idéaux pour cette procédure.

Le radiothérapie stéréotaxique guidée par IRM est une technique sûre et efficace pour l'irradiation des récidives locales et ganglionnaires en territoire irradié des cancers de prostate. Une meilleure sélection des malades est essentielle afin d'améliorer les résultats cliniques et de réserver cette technique aux patients qui en tirent un réel bénéfice. La survie sans récurrence biochimique pourrait être améliorée par une augmentation de la dose de prescription ou l'adjonction d'une hormonothérapie concomitante. La radiothérapie adaptative apporte un bénéfice dosimétrique sur la couverture des volumes cibles sans dégrader la dose aux OAR. Son intérêt clinique reste à démontrer.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] prévalence de cancer de prostate dans le monde  
Edition 2012. Disponible sur le site :  
<http://www.globocan.fr/prostate/factsheets/fs317/fr/index.html> le  
03/02/2016.
- [2] Cancer de la prostate ; Monographie. R&Cie 270184/ DKP/ 02.00
- [3] CORICA FA., BOSTWICK DG.
- [4] Unsuspected and undetected (clinical stage T0) prostate cancer diagnosed on  
[5] random needle biopsy. Urology 1999 ; 53 :557-62.
- Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol. avr 2002;167(4):1681-6.
- Le cancer de la prostate – Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
- Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. juill 2015;25(9):536-42.
- Collège Français des Pathologistes (CoPath) [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/anatomie>
- [6] pathologique/enseignement/anapath\_33/site/html/

- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* févr 2016;40(2):244-52.
- [7] Beckensdorf V, Guérif S, Le Prisé E, Cosset JM, Le floch O, Chauvet B, et al.
- [8] The GETUG 70 vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: deasability and acute toxicity. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004;60:1056—106)
- [9] Salomon L., Azria D., Bastide C., Beuzeboc P., Cormier L., Cornu F., et al.
- [10] Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco-urologie : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:S217–S251
- [11] Memorial Sloan–Kettering Cancer Center.
- [12] Disponible sur le site  
<http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>. 12/02/2016
- [13] GLEASON DF., MELLINGER GT.
- [14] Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.. *J. Urol.* 1974 ; 111 (1) : 58–64.
- [15] Turkbey B., Shah V.P., Pang Y., Bernardo M., Xu S., Kruecker J., et al.
- [16] Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3–T MR images?. *Radiology* 2010;258:488–495.
- [17] Bloch B.N., Genega E.M., Costa D.N., Pedrosa I., Smith M.P., Kressel H.Y., et al.
- [18] Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast–enhanced 3–T MRI. *Eur Radiol* 2012;22:2201–2210.
- [19] Albertsen P.C, Hanley J.A, Gleason D.F, Barry M.J.

- [20] Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975–980.
- [21] Vargas H.A., Akin O., Franiel T., MAzaheri Y., Zheng J., Moskowitz C., et al.
- [22] Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 2011;259:775–784.
- [23] Bloch B.N, Genega E.M, Costa D.N, Pedrosa I, Smith M.P, Kressel H.Y, et al.
- [24] Prediction of prostate cancer extracapsular extension with highspatial resolution dynamic contrast-enhanced 3–T MRI. *Eur Radiol* 2012;22:2201–2210.
- [25] Even–Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I.
- [26] The detection of bone metastases in patients with high–risk prostate cancer: 99mTc–MDP Planar bone scintigraphy, single–and multi–field–of–view SPECT, 18F–fluoride PET, and 18F–fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:287–297.
- [27] D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA* 2006;296:1155–1162.
- [28] Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate–risk prostate cancer patients undergoing dose–escalated external–beam radiation therapy. *Eur Urol*. déc 2013;64(6):895–902.
- [29] Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l’AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate [Internet]. 2020 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation>

- [30] Professionals S–O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internet]. Uroweb. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- [31] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent–update 2013. *Eur Urol.* janv 2014;65(1):124-37.
- [32] Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* mai 2013;23(6):378-85.
- [33] Langrand–Escure J, de Crevoisier R, Llagostera C, Créhange G, Delaroche G, Lafond C, et al. Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: The French genito–urinary group (GETUG) recommendations. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* avr 2018;22(2):193-8.
- [34] Bill–Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 6 mars 2014;370(10):932-42.
- [35] Kee DLC, Gal J, Falk AT, Schiappa R, Chand M–E, Gautier M, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta– analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 1 nov 2018;70:265-71.
- [36] Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, et al. Long– term survival after radical prostatectomy versus external–beam radiotherapy for patients with high–risk prostate cancer. *Cancer.* 1 juill 2011;117(13):2883-91.
- [37] Monninkhof EM, van Loon JW, van Vulpen M, Kerkmeijer LGW, Pos FJ, Haustermans K, et al. Standard whole prostate gland radiotherapy with and without lesion boost in prostate cancer: Toxicity in the FLAME randomized

- controlled trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2018;127(1):74-80.
- [38] Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low- Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2017;98(2):286-95.
- [39] Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology.* juin 1996;47(6):878-81.
- [40] López Torrecilla J, Hervás A, Zapatero A, Gómez Caamaño A, Macías V, Herruzo I, et al. Uroncor consensus statement: Management of biochemical recurrence after radical radiotherapy for prostate cancer: From biochemical failure to castration resistance. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol.* août 2015;20(4):259-72.
- [41] Rouvière O. Imaging techniques for local recurrence of prostate cancer: for whom, why and how? *Diagn Interv Imaging.* avr 2012;93(4):279-90.
- [42] Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol.* juin 2015;67(6):1009-16.
- [43] Zaorsky NG, Calais J, Fanti S, Tilki D, Dorff T, Spratt DE, et al. Salvage therapy for prostate cancer after radical prostatectomy. *Nat Rev Urol.* 6 août 2021;

- [44] Cochet A, Kanoun S, Humbert O, Walker P-M, Cormier L, Créhange G, et al. Quelle imagerie pour la prise en charge de la rechute biochimique du cancer de la prostate : TEP ou IRM ? *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2014;18(5):509-16.
- [45] Coen JJ, Zietman AL, Thakral H, Shipley WU. Radical radiation for localized prostate cancer: local persistence of disease results in a late wave of metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2002;20(15):3199-205.
- [46] Vermeeren L, Meinhardt W, van der Poel HG, Valdés Olmos RA. Lymphatic drainage from the treated versus untreated prostate: feasibility of sentinel node biopsy in recurrent cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2010;37(11):2021-6.
- [47] Hellman S, Weichselbaum RR. Radiation oncology and the new biology. *Cancer J Sci Am*. oct 1995;1(3):174-9.
- [48] Pembroke CA, Fortin B, Kopek N. Comparison of survival and prognostic factors in patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligometastases or oligoprogression. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juin 2018;127(3):493-500.
- [49] Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet Lond Engl*. 18 mai 2019;393(10185):2051-8.
- [50] Meijer HJM, van Lin EN, Debats OA, Witjes JA, Span PN, Kaanders JHAM, et al. High occurrence of aberrant lymph node spread on magnetic resonance lymphography in prostate cancer patients with a biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2012;82(4):1405-10.

- [51] Supiot S, de Laroche G, Latorzeff I, Magné N, Créhange G, Carrie C, et al. Prostate Fractionated Irradiation Trial (PROFIT) : résultats d'une étude internationale randomisée comparant deux schémas d'irradiation des cancers de prostate de risque intermédiaire. *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2016;20(6):710.
- [52] Azria D, Créhange G, Castan F, Belkacemi Y, Lagrange J, Nguyen T, et al. Le taux d'apoptose lymphocytaire radio-induit CD8prédicteur de la toxicité pelvienne après radiothérapie prostatique : résultats de l'étude prospective multicentrique française. *Prog En Urol*. 1 nov 2019;29(13):745.
- [53] Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. mars 2010;11(3):258-65.
- [54] Umbehr MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. juill 2013;64(1):106-17.
- [55] Kanoun S, Walker P, Vrigneaud J-M, Depardon E, Barbier V, Humbert O, et al. 18F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Early Local Recurrence of Prostate Cancer Initially Treated by Radiation Therapy: Comparison With Systematic 3-Dimensional Transperineal Mapping Biopsy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2017;97(5):986-94.
- [56] Rybalov M, Breeuwsma AJ, Leliveld AM, Pruim J, Dierckx RA, de Jong IJ. Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of 11C-Choline

positron emission tomography in recurrent prostate cancer. *World J Urol.* avr 2013;31(2):319-23.

- [57] Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, et al. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2008;35(1):18-23.
- [58] Rouvière O, Valette O, Grivolat S, Colin-Pangaud C, Bouvier R, Chapelon JY, et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor--correlation with biopsy findings. *Urology.* mai 2004;63(5):922-7.
- [59] Haider MA, Chung P, Sweet J, Toi A, Jhaveri K, Ménard C, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2008;70(2):425-30.
- [60] Sugimura K, Carrington BM, Quivey JM, Hricak H. Postirradiation changes in the pelvis: assessment with MR imaging. *Radiology.* juin 1990;175(3):805-13.
- [61] Piccardo A, Paparo F, Piccazzo R, Piccazzo R, Naseri M, Ricci P, et al. Value of fused 18F-Choline-PET/MRI to evaluate prostate cancer relapse in patients showing biochemical recurrence after EBRT: preliminary results. *BioMed Res Int.* 2014;2014:103718.
- [62] Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F. The effects of androgen deprivation therapy on the 18f-choline uptake in prostate cancer patients undergoing neoadjuvant treatment. *J Nucl Med.* 5 janv 2016;57(supplement 2):1551-1551.

- [63] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2015;56(8):1185-90.
- [64] Park H, Wood D, Hussain H, Meyer CR, Shah RB, Johnson TD, et al. Introducing parametric fusion PET/MRI of primary prostate cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* avr 2012;53(4):546-51.
- [65] Bluemel C, Krebs M, Polat B, Linke F, Eiber M, Samnick S, et al. 68Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative 18F-Choline- PET/CT. *Clin Nucl Med.* juill 2016;41(7):515-21.
- [66] Jansen BHE, van Leeuwen PJ, Wondergem M, van der Sluis TM, Nieuwenhuijzen JA, Knol RJJ, et al. Detection of Recurrent Prostate Cancer Using Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Patients not Meeting the Phoenix Criteria for Biochemical Recurrence After Curative Radiotherapy. *Eur Urol Oncol.* 19 févr 2020;
- [67] Radzina M, Tirane M, Roznere L, Zemniece L, Dronka L, Kalnina M, et al. Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and multiparametric MRI for the detection of local tumor and lymph node metastases in early biochemical recurrence of prostate cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;10(2):106-18.
- [68] Meijer HJM, Debats OA, Kunze-Busch M, van Kollenburg P, Leer JW, Witjes JA, et al. Magnetic resonance lymphography-guided selective high-dose lymph node irradiation in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2012;82(1):175-83.

- [69] Vargas HA, Wassberg C, Akin O, Hricak H. MR Imaging of Treated Prostate Cancer. *Radiology*. janv 2012;262(1):26-42.
- [70] Sciarra A, Salciccia S, Panebianco V. Proton spectroscopic and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance: a modern approach in prostate cancer imaging. *Eur Urol*. sept 2008;54(3):485-8.
- [71] Kranzbühler B, Müller J, Becker AS, Garcia Schüler HI, Muehlematter U, Fankhauser CD, et al. Detection Rate and Localization of Prostate Cancer Recurrence Using <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/MRI in Patients with Low PSA Values  $\leq 0.5$  ng/mL. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2020;61(2):194-201.
- [72] King CR, Lehmann J, Adler JR, Hai J. CyberKnife radiotherapy for localized prostate cancer: rationale and technical feasibility. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2:25-30.
- [73] Hossain S, Xia P, Huang K, Descovich M, Chuang C, Gottschalk AR, et al. Dose gradient near target-normal structure interface for nonisocentric CyberKnife and isocentric intensity-modulated body radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:58-63.
- [74] Macdougall ND, Dean C, Muirhead R. Stereotactic body radiotherapy in prostate cancer: is rapidarc a better solution than cyberknife? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;26:4-9.
- [75] Boike TP, Lotan Y, Cho LC, Brindle J, DeRose P, Xie XJ, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2020-6.
- [76] Kotte AN, Hofman P, Lagendijk JJ, van Vulpen M, van der Heide UA. Intrafraction motion of the prostate during external-beam radiation therapy: analysis of 427

- patients with implanted fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:419–25.
- [77] Kupelian P, et al. Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(4):1088–98.
- [78] Hunt M, et al. Simultaneous MV–kV imaging for intrafractional motion management during volumetric–modulated arc therapy delivery. *J Appl Clin Med Phys*. 2016;17(2):473–86.
- [79] Weber DC, et al. Intensity modulated proton and photon therapy for early prostate cancer with or without transperineal injection of a polyethylen glycol spacer: a treatment planning comparison study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):e311–8.
- [80] Clemente S, et al. Role of the technical aspects of hypofractionated radiation therapy treatment of prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(1):182–95.
- [81] Ten Haken RK, et al. Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20(6):1317–24.
- [82] Steenbakkers RJ, et al. Impact of knee support and shape of tabletop on rectum and prostate position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(5):1364–72.
- [83] Sun J, et al. Investigation on the performance of dedicated radiotherapy positioning devices for MR scanning for prostate planning. *J Appl Clin Med Phys*. 2015;16(2):4848.
- [84] Barney BM, Lee RJ, Handrahan D, et al. Image-guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam

- computed tomography (CBCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):301–315. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.06.007
- [85] King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):217–221. doi:10.1016/j.radonc.2013.08.030
- [86] Lin YW, Lin KH, Ho HW, et al. Treatment plan comparison between stereotactic body radiation therapy techniques for prostate cancer: non-isocentric cyberknife versus isocentric rapidarc. *Phys Med*. 2014;30(6):654–661. doi:10.1016/j.ejmp.2014.03.008
- [87] Kim DW, Cho LC, Straka C, et al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1–2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(3):509–517. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.03.012
- [88] Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, et al. Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1117–1123. PubMed PMID: 12128110.
- [89] Kupelian P, Willoughby T, Mahadevan A, et al. Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(4):1088–1098. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.10.026
- [90] Lei S, Piel N, Oermann EK, et al. Six-dimensional correction of intra-fractional prostate motion with cyberknife stereotactic body radiation therapy. *Front Oncol*. 2011;1:48. doi: 10.3389/fonc.2011.00048

- [91] Aznar MC, Petersen PM, Logadottir A, et al. Rotational radio- therapy for prostate cancer in clinical practice. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):480–484. doi:10.1016/j.radonc.2010.09.014
- [92] Benz E. Prise en charge de la récurrence intraprostatique exclusive après radiothérapie curative dans le cancer de la prostate localisé [Internet]. University of Geneva; 2016 [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:90924>
- [93] Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta = 1.4$  (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2012;82(1):e17–24.
- [94] Philippou Y, Parker RA, Volanis D, Gnanapragasam VJ. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Meta-Regression Analysis. *Eur Urol Focus.* juin 2016;2(2):158-71.
- [95] Ingrosso G, Becherini C, Lancia A, Caini S, Ost P, Francolini G, et al. Nonsurgical Salvage Local Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* avr 2020;3(2):183-97.
- [96] Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol.* 10 déc 2020;
- [97] Philippou Y, Parker RA, Volanis D, Gnanapragasam VJ. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Meta-Regression Analysis. *Eur Urol Focus.* juin 2016;2(2):158-71.

- [98] Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 4 avr 2013;368(14):1314-25.
- [99] Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol*. févr 2015;67(2):299-309.
- [100] Créhange G, Roach M, Martin E, Cormier L, Peiffert D, Cochet A, et al. Salvage reirradiation for locoregional failure after radiation therapy for prostate cancer: who, when, where and how? *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. oct 2014;18(5-6):524-34.
- [101] Amini A, Jones BL, Yeh N, Rusthoven CG, Armstrong H, Kavanagh BD. Survival Outcomes of Whole-Pelvic Versus Prostate-Only Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer Patients With Use of the National Cancer Data Base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2015;93(5):1052-63.
- [102] De Bruycker A, Spiessens A, Dirix P, Koutsouvelis N, Semac I, Liefhooghe N, et al. PEACE V – Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): a study protocol for a randomized controlled phase II trial. *BMC Cancer*. 12 mai 2020;20(1):406.
- [103] Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, Park SS, Kwon ED, Olivier KR. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol*. 2012;2:215.
- [104] Ost P, Jereczek-Fossa BA, Van As N, Zilli T, Tree A, Henderson D, et al. Pattern of Progression after Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate

Cancer Nodal Recurrences. Clin Oncol R Coll Radiol G B. sept 2016;28(9):e115-120.

[105] Michalet M, Fenoglietto P, Valdenaire S, Debuire P, Charissoux M, Llacer-Moscardo C, et al. Réirradiation de récidives intraprostatiques isolées guidée par IRM : retour d'expérience clinique à l'Institut du cancer de Montpellier (ICM). Cancer/Radiothérapie. oct 2020;24(6-7):785-6.

[106] Hegde JV, Cao M, Yu VY, Kishan AU, Shaverdian N, Lamb J, et al. Magnetic Resonance Imaging Guidance Mitigates the Effects of Intrafraction Prostate Motion During Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer. Cureus [Internet]. [cité 7 nov 2020];10(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990029/>

[107] Aubry J-F, Beaulieu L, Girouard L-M, Aubin S, Tremblay D, Laverdière J, et al. Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 sept 2004;60(1):30-9.