

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Mémoire Pour l'obtention du diplôme de spécialité en
médecine

Option : en radiothérapie

Mémoire présenté par
Docteur Assenhaji Louizi Bouthaina

Session 2023



PLAN

**Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate :
revue de littérature**

PLAN	2
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	8
CHAPITRE I : CANCER DE LA PROSTATE	11
I. Introduction :	11
II. Epidémiologie et facteurs de risque :	11
1. Epidémiologie descriptive :	11
2. Facteurs de risque :	12
III. Rappel anatomique :	13
1. Anatomie descriptive et rapports :	13
2. Drainage lymphatique :	15
IV. Dépistage et détection précoce :	15
V. Les moyens diagnostiques :	16
1. Toucher rectal :	16
2. Le PSA :	16
3. L'imagerie :	17
4. La biopsie :	18
VI. Bilan d'extension :	20
1. Extension locorégionale.....	20
2. Extension ganglionnaire	20
3. Extension métastatique	22
4. Stradification des patients :	23
5. Indications du bilan d'extension local, ganglionnaire et métastatique :	24
VII. Modalités thérapeutiques :	25
1. Abstention—surveillance (watchful waiting) :	25
2. Surveillance active :	25
3. La prostatectomie totale :	26
4. La suppression androgénique : castration	27
5. Les traitements locaux :	28
6. La radiothérapie :	29
CHAPITRE II : radiothérapie du cancer de la prostate : rappel et aspect technique ...	31
I. Généralités en radiothérapie :	31
1. Définition et notions de bases de la radiothérapie	31

**Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate :
revue de littérature**

2. Notions de radiobiologie du cancer de prostate :.....	34
II. L'évolution des différents protocoles de radiothérapie prostatique :.....	36
1. Escalade de dose :	36
2. Le passage de fractionnement conventionnel aux protocoles hypofractionnés :	39
3. De l'hypo-fractionnement à l'ultra-hypo-fractionnement : SBRT ou SABR ...	43
III. Les techniques de radiothérapie pour le cancer de la prostate :.....	46
1. Préparation à la radiothérapie externe :.....	46
2. Dose recommandée :.....	52
3. Choix de technique de radiothérapie.....	54
I. Radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (3D-CRT).....	55
1. Calcul de la distribution de la dose :	55
2. Validation et enregistrement des distributions de dose	56
II. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI/IMRT) .	58
1. Calcul de la distribution de la dose :	60
2. Validation et enregistrement des distributions de dose	62
3. Comparaison du calcul de distribution de dose de la radiothérapie classique 3D et en RCMI:	65
4. Rationnel scientifique de l'irradiation prostatique par modulation d'intensité:.....	66
III. Optimisation de la radiothérapie avec modulation d'intensité standard : l'arc- radiothérapie avec modulation d'intensité	71
1. Planification et Optimisation dosimétrique en Arcthérapie :.....	72
2. Rationnel scientifique de l'irradiation prostatique en arcthérapie:.....	75
IV. La radiothérapie stéréotaxique dans le cancer de la prostate:.....	76
1. Préparation à la stéréotaxie:	77
2. Définition du volume cible et des organes à risque :.....	78
3. Prescription, planification et optimisation dosimétrique de la radiothérapie stéréotaxique prostatique.....	78
V. Radiothérapie externe avec faisceau de protons : protonthérapie	80
1. Préparation à la protonthérapie prostatique:	81
2. Nouvelles technologies de la protonthérapie :.....	82

**Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate :
revue de littérature**

3. Rationnel scientifique validant la protonthérapie prostatique:.....	83
VI. Hadronthérapie : carbonthérapie.....	87
1. Description technique :.....	88
2. Rationnel scientifique de la carbonthérapie:	88
VII. La curiethérapie prostatique :	91
1. Sélection des patients pour la curiethérapie prostatique :.....	91
2. Types de curiethérapie prostatique :	93
a. Curieithérapie à bas débit de dose LDR : permanente	93
b. La curiethérapie à haut débit de dose : HDR	101
3. Rationnel scientifique de la curiethérapie dans le traitement du cancer de la prostate :	108
VIII. La gestion des mouvements internes en radiothérapie externe : IGRT.....	113
1. Modalités d'imagerie de repositionnement :.....	114
a. Systèmes planaires : imagerie portale	116
b. Systèmes volumétriques :	117
2. Choix des marqueurs de positionnement intraprostatique.....	132
3. Impact de l'utilisation de l'IGRT sur le choix des marges :	133
4. Fréquence d'acquisition de l'image de repositionnement.....	134
5. Radiothérapie guidée par l'image en cas de l'irradiation ganglionnaire:	135
6. Rationnel scientifique de l'IGRT: Impact clinique des variations anatomiques:.....	136
7. Radiothérapie stéréotaxique guidée par imagerie :	137
IX. Techniques pratiques pour diminuer les doses délivrées aux organes à risque:	139
1. Les ballons endorectaux (ERB).....	139
2. L'espaceur rectal à hydrogel	141
3. Injection de l'acide hyaluronique entre la prostate et le rectum :	144
CONCLUSION	146
Résumé de mémoire	148
BIBLIOGRAPHIE	150

LISTE DES ABREVIATIONS

RT	: radiothérapie
EBRT	: radiothérapie externe
3D-RT	: radiothérapie conformationnelle en 3D
IMRT	: radiothérapie avec modulation d'intensité
VMAT	: arcthérapie avec modulation d'intensité
SBRT	: radiothérapie stéréotaxique corporelle
SRS	: radiochirurgie stéréotaxique
IMPT	: protonthérapie à modulation d'intensité
IRM	: imagerie par résonance magnétique
PET scan	: tomographie par émission de positons
BT	: brachytherapy (curiethérapie)
LDR-BT	: Curieithérapie à faible débit de dose
HDR-BT	: Curieithérapie à haut débit de dose
PSA	: antigène spécifique à la prostate
IGRT	: Radiothérapie guidée par l'image
EBR	: efficacité biologique relative
BED	: dose biologique effective
UHF	: radiothérapie ultra-hypofractionnée
GTV	: volume tumoral macroscopique
CTV	: volume cible anatomo-clinique
PTV	: volume cible de planification
OAR	: organe à risque
CBCT	: tomographie à faisceau conique (cone beam computed tomography)
HDV	: histogramme dose-volume

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate :
revue de littérature

BEV : Beam's-eye view

RTUP : résection trans-uréthro-prostatique

INTRODUCTION

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

La radiothérapie (RT) est une modalité thérapeutique incontournable du cancer de la prostate. L'irradiation des cancers prostatique a fait l'objet de principaux progrès technologiques dans l'objectif d'améliorer les résultats oncologiques, tout en préservant une meilleure qualité de vie des patients. Ces techniques innovantes de haute précision géométrique ont permis un ciblage précis du volume à irradier tout en épargnant les tissus sains avoisinants, ce qui a permis l'augmentation de dose délivrée dont l'intérêt pronostique a été prouvé, sans majoration des toxicités radio-induites.

La RT externe à faisceaux de photons est réalisée à l'aide de différentes techniques telles que la RT conformationnelle tridimensionnelle, la RT à modulation d'intensité (IMRT), l'arcthérapie volumétrique modulée (VMAT), la radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT), la radiochirurgie stéréotaxique (SRS) et la tomothérapie. La protonthérapie à modulation d'intensité (IMPT) est une technique d'irradiation basée sur l'utilisation des faisceaux de protons.

Contrairement à la radiothérapie externe, la curiethérapie trouve toujours sa place dans la prise en charge du cancer de la prostate, seule ou associée à une RT externe. Elle consiste à placer des isotopes radioactifs de manière permanente ou temporaire dans le volume tumoral ou à proximité.

Cette amélioration technique nécessite des moyens d'imagerie multimodale, telle que le CT scanner, l'IRM, l'échographie et le PET scanner, qui permettent de bien délimiter le volume tumoral cible, et mieux planifier la dosimétrie.

La prostate est un organe très mobile qui peut changer d'emplacement entre les séances de radiothérapie, ou même pendant la séance, ce qui pose un challenge de ciblage durant le traitement. La radiothérapie guidée par imagerie est devenue le standard dans la RT prostatique pour pouvoir réduire les erreurs aléatoires et

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

systematiques de positionnement du patient et augmente l'exactitude et la précision de la dose délivrée.

Ce travail est une revue de littérature, qui vise à détailler les différents aspects techniques de la radiothérapie prostatique, définir les derniers progrès réalisés dans ce domaine, ainsi que le rationnel scientifique justifiant le recours à chaque technique.

CHAPITRE I : CANCER DE LA PROSTATE

I. Introduction :

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme dans les pays industrialisés. Il représente la 3^{ème} cause de décès par cancer dans le monde, après le cancer du poumon et le cancer colorectal. Son incidence est en nette augmentation.

Il s'agit d'un cancer hormono-dépendant à évolution lente et silencieuse, généralement sur 10 à 15 ans.

Le dépistage est devenu primordial chez les hommes avec ou sans facteurs de risque, permettant une détection précoce et un bénéfice thérapeutique en survie.

Le choix de la modalité thérapeutique dépend essentiellement du stade, de degré de la différenciation, du taux de PSA, des comorbidités et de l'espérance de vie.

L'avènement des nouvelles thérapeutiques et les progrès techniques ont permis une amélioration de survie et de la qualité de vie des patients.

Le pronostic de la maladie s'est amélioré grâce à la prise en charge multimodale. La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans est de 93 % et à 10 ans de 80 %.

II. Epidémiologie et facteurs de risque :

1. Epidémiologie descriptive :

Le cancer de la prostate présente un problème de santé publique dans les pays développés. La France enregistre 16% de cas de cancer prostatique parmi les cas incidents de cancer et 28% des cas de cancer de l'homme. Le nombre de nouveaux cas observés en 2018 s'élevait à 50 400 cas (Estimations nationales de l'incidence et

de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 — Étude à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM

L'âge moyen de diagnostic est actuellement 68 ans. L'augmentation de son incidence est liée essentiellement au vieillissement de la population, la détection précoce par dépistage, et les progrès dans les techniques diagnostiques.

L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence puisqu'on observe sa baisse régulière depuis la fin des années 1990 (de 18/100 000 en 1990 à 8,9/100 000 en 2015), ceci est attribué à la détection précoce dans la fenêtre de curabilité, ainsi aux progrès thérapeutiques, notamment des formes métastatiques.

2. Facteurs de risque :

– **Formes de la maladie :** la survenue de cancer de prostate peut être sous forme héréditaire, familiale ou sporadique :

- ✓ **Forme héréditaire :** un homme est à risque de développer un cancer prostatique héréditaire en cas d'existence d'au moins 3 cas de cancer de la prostate des parents du 1^{er} degré, ou 2 parents du 1^{er} degré avec survenue avant 55 ans. Ces cas représentent 8 à 9% des cas de cancer de la prostate, et ils sont liés à la présence d'un gène à transmission autosomale dominante avec une forte pénétrance.
- ✓ **Forme familiale :** cancer survenant dans la même famille, mais il sort des critères du cancer héréditaire.
- ✓ **Forme sporadique :** les cas où il n'y a pas d'antécédent familial
- ✓ **Forme ethnique :** l'incidence du cancer prostatique est plus augmentée chez les hommes d'origine africaine, plus faible chez ceux d'origine asiatique.

– **Facteurs exogènes :**

Exposition au chlordécone : l'exposition de plus de 10 ans augmente le risque de développer un cancer de prostate chez les agriculteurs après un délai de 40 ans entre l'exposition et le diagnostic du cancer. Elle figure officiellement au tableau des maladies professionnelles depuis la publication officielle d'un décret le 22 décembre 2021. (1)

–Facteurs endogènes :

Le syndrome métabolique, en particulier ses deux composants que sont l'HTA et le périmètre abdominal sont associés à un risque plus élevé de cancer de la prostate. (2)

III. Rappel anatomique :

1. Anatomie descriptive et rapports :

La prostate est une glande exocrine pelvienne médiane située dans l'espace sous péritonéal au-dessous de la vessie, au-dessus du plancher périnéal, en avant du rectum entre les muscles élévateurs de l'anus de chaque côté, en arrière de la symphyse pubienne.

La prostate est contenue dans une loge dont les parois cellulo-fibreuses sont constituées par

- ▲ En avant : le fascia pré-prostatique qui se termine en haut dans les ligaments puboprostatiques
- ▲ En bas: le ligament transverse du pelvis
- ▲ En arrière : l'aponévrose recto-vésicale la sépare du rectum et se soude latéralement aux lames sacro-pubiennes.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

- ⤴ Latéralement : la partie basse des lames sacro-pubiennes qui descendent jusqu'à l'aponévrose moyenne du périnée et remonte en haut sur les flancs de la vessie.
- ⤴ En haut : la vessie et par le tissu conjonctif fibreux qui unit cet organe à la base de la prostate.

Elle est divisée en deux zones anatomiques :

- ⤴ La zone centrale qui entoure l'urètre, traversée par les canaux éjaculateurs, elle constitue 25% du tissu glandulaire.
- ⤴ La partie périphérique contient 70% du tissu glandulaire, elle est palpable au toucher rectal, et représente le site le plus fréquent du cancer de la prostate.
- ⤴ La zone de transition (ZT) : constituée de 2 lobes situés de part et d'autre de l'urètre prostatique, 5% du tissu glandulaire, zone de développement exclusif de l'hyperplasie bénigne

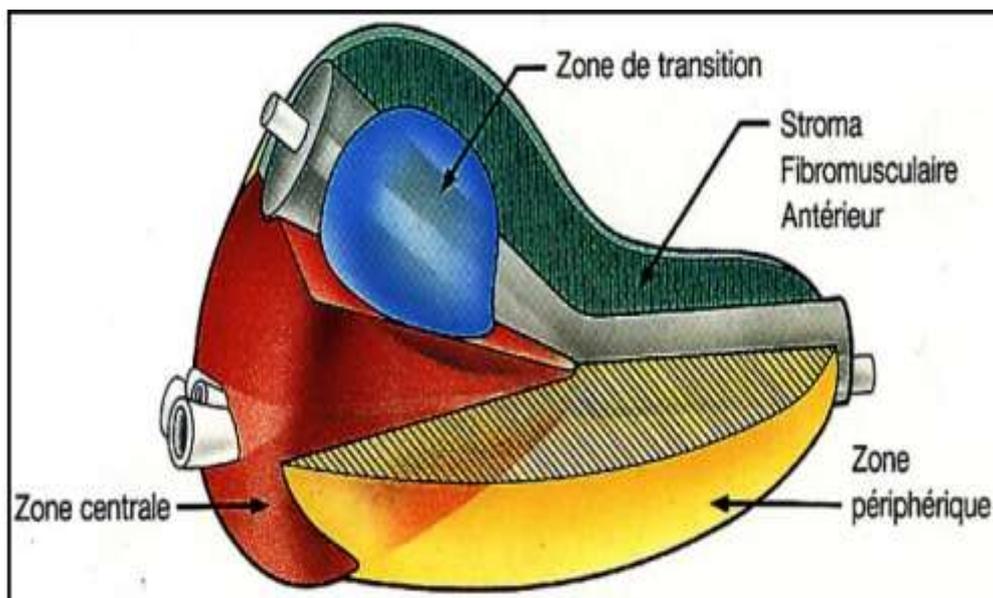


Figure 1 : l'anatomie zonale de la glande prostatique selon Mac Neal

2. Drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique de la prostate peuvent aboutir à tous les lymphonoeuds ilio–pelviens:

- ✓ La Base prostatique draine vers les centres iliaques externes sous-veineux.
- ✓ La Partie moyenne de la prostate draine vers les lymphonoeuds ombilical, vésicoprostatique et rectal, dans l'émergence des branches à leur origine sur l'artère iliaque interne.
- ✓ L'Apex se draine par des collecteurs qui longent le muscle élévateur de l'anus dans l'axe des lames sacro–pubiennes puis vers les lymphonoeuds pré–sacraux du promontoire de la la chaine iliaque commune.
- ✓ De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'au lympho–noeuds pudental situé sous le ligament sacro–épineux.

IV. Dépistage et détection précoce :

Le dépistage du cancer de prostate est pour objectif la réduction de la mortalité spécifique et le maintien, ou l'amélioration de la qualité de vie de la population dépistée, éventuellement ajustée aux coûts de la démarche. C'est un dépistage de masse qui consiste à rechercher la maladie chez un patient asymptomatique considéré individuellement.

L'ERSPC est l'étude la plus solide, représentative d'une application clinique sur la population européenne, qui a prouvé qu'un dépistage organisé, pratiqué de 50 à 69 ans par un dosage du PSA total, avec proposition de biopsie si $PSA \geq 3$ ng/mL,

apporte un gain de survie spécifique de 21 % à 16 ans. Les études portées sur le bénéfice du dépistage en matière de qualité de vie sont toujours en cours. (3)

La détection précoce du cancer de la prostate doit être initiée à 50 ans, voire plus précocement selon le risque individuel du patient : à 45 ans en cas d'antécédents familiaux ou d'origine afro-antillaise ; à 40 ans en cas de mutation germinale BRCA2 ou HOXB13. Elle sera interrompue lorsque la survie du patient sera estimée inférieure à 10 ans, où au-delà de 70 ans.

Les moyens de dépistage reposent sur le toucher rectal et le PSA total, ainsi que la recherche d'antécédents familiaux et les origines ethniques. En fonction du risque individuel, le rythme du dépistage et une évaluation plus complète pourra être proposée (une IRM).

L'intervalle de 2 ans souvent proposé semble être suffisant, même en cas de risque jugé élevé si l'IRM est normale, en revanche la surveillance devrait être plus rapprochée en cas d'IRM positive (PIRADS 4-5) avec des biopsies négatives.

V. Les moyens diagnostiques :

1. Toucher rectal :

Il a un intérêt diagnostique et pronostique (classification TNM). Un toucher rectal suspect est une indication de biopsies prostatiques même en cas de PSA « normal » puisqu'il a été montré qu'on pouvait observer près de 15 % de cancer de la prostate dont une proportion significative de lésions à haut risque.

2. Le PSA :

C'est un antigène caractéristique de l'épithélium prostatique et non du cancer de la prostate, normalement <4ng/ml. Une valeur anormale de PSA impose un

contrôle après 2 semaines au minimum avant de la retenir. Le risque de cancer augmente avec le PSA total.

D'autres facteurs peuvent être responsables d'une hausse de PSA : Un épisode de rétention aiguë d'urine, une prostatite bactérienne, un sondage ou une intervention endoscopique, les biopsies ou toute manœuvre amenant à une manipulation à proximité de la prostate.

3. L'imagerie :

- ✓ **Échographie** : elle est peu sensible et peu spécifique pour la détection du cancer de la prostate. Elle est utilisée seulement pour l'évaluation du volume prostatique, l'évaluation du résidu post-mictionnel et pour le guidage des biopsies. Elle n'a aucune place pour le diagnostic et le bilan d'extension.
- ✓ **IRM** : multiparamétrique avec des séquences morphologiques T2W (dans plusieurs plans de l'espace), une séquence de perfusion (DCE) avec séquence de diffusion (DWI). Le compte rendu doit détailler la description de chaque zone suspecte ou ciblée avec la dernière version du score PI-RADS disponible avec un bilan d'extension loco-régionale.
 - En cas d'IRM positive (PI-RADS > ou égal à 3), des biopsies ciblées sont recommandées associées à des biopsies systématiques selon la dernière mise à jour de l'association française d'urologie (AFU).
- ✓ **Tomographie par émission de positons couplée à l'IRM (TEP/IRM)** : il s'agit de l'utilisation de ligands radiomarqués du PSMA à la réalisation de l'IRM. Cette technique semblait permettre de réduire le doute diagnostique des lésions PIRADS 3, cependant aucune donnée suffisante n'est disponible en littérature pour recommander le TEP/IRM pour la détection précoce.

4. La biopsie :

✓ Techniques :

La voie transrectale échoguidée sous anesthésie locale avec l'utilisation d'une aiguille 22 G est la technique de choix. Les biopsies par voie transpérinéale peuvent également être réalisées.

Une antibioprophyllaxie est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques par voie transrectale. Les fluoroquinolones systémiques restent recommandées en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte.

Biopsies systématiques : Le schéma standard recommandé par voie transrectale correspond à 12 prélèvements. Pour chaque lobe, les prélèvements visent à échantillonner les zones médiale et latérale, de la base à l'apex.

Biopsies ciblées : En cas d'IRM positive, (PI-RADS \geq 3), des biopsies ciblées (minimum 3-4) sont associées à des biopsies systématiques. L'augmentation du nombre de biopsies ciblées par lésion permet d'améliorer la détection des cancers significatifs et permet de réduire le risque d'erreur de ciblage. (4)

La résection trans-urétéro-prostatique à visée diagnostique n'est pas recommandée comme méthode diagnostique pour le cancer de la prostate.

Biopsies des métastases, biopsies liquides et cellules tumorales circulantes :

La biopsie des sites métastatiques est effectuée soit quand il y a un doute sur la lésion avec un PSA bas, soit quand il est nécessaire d'obtenir du matériel tumoral supplémentaire pour l'identification des altérations génomiques, caractérisation moléculaire et essais de thérapies ciblées.

La biopsie liquide est une alternative peu invasive à la biopsie conventionnelle pour examiner le génome des tumeurs de la prostate métastatiques résistantes à la

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

castration. Cependant, elle n'est pas encore effectuée en pratique clinique en attente des résultats des recherches en cours.

✓ Anatomopathologie :

Les prélèvements biopsiques doivent être acheminés avec les renseignements cliniques, taux de PSA, résultats d'imagerie, ainsi qu'une cartographie des zones biopsiées.

Le compte rendu de l'étude anatomopathologique doit contenir :

- La longueur de la biopsie et de la tumeur.
- Le type histologique
- Le groupe de Grading : le Gleason présente 5 grades architecturaux allant de 1 à 5, dont la somme définissait 9 scores, classant les patients en 5 groupes pronostiques selon la classification ISUP 2016. Ce score s'obtient en tenant compte du pourcentage du grade le plus représenté et du grade secondaire le plus élevé.
- Présence ou absence de l'effraction capsulaire, l'infiltration péri-nerveuse, l'invasion vasculaire, la composante cribriforme en cas de grade 4 et la composante intra-ductale.

Tableau 1 : Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016

Groupe 1	Anciennement score de Gleason 6 (3+3)
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4+4, 3+5, ou 5+3)
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10

VI. Bilan d'extension :

1. Extension locorégionale

- ✓ **Le TR** : surtout pour les tumeurs localement avancées (\geq cT3) sont associées à un risque évolutif majoré après traitement local. Il permet d'évaluer les possibilités d'exérèse dans les stades localement avancés si une prise en charge chirurgicale est envisagée.
- ✓ **L'IRM** : l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégionale du cancer de la prostate avec une sensibilité à 89 % et spécificité à 92 %. Le bilan d'extension se fait dans le même temps que la détection. Elle est idéalement demandée avant biopsies, permettant une évaluation locale et ganglionnaire.

2. Extension ganglionnaire

- ✓ **Facteurs prédictifs** : Le taux de PSA total combiné au stade clinique et au score ISUP sur les biopsies permet de prédire le risque d'extension ganglionnaire en utilisant les tables de Partin, Briganti, Roach, et Gandaglia. (5)
- ✓ **Imagerie** :
 - **Scanner** : inutile si une IRM prostatique avec acquisition ganglionnaire est disponible. Il reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM
 - **IRM** : elle présente une sensibilité de 39 % et une spécificité de 82 %. Un ganglion suspect en IRM est d'une taille supérieure à 8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo-aortique ou une forme arrondie.
 - Un nomogramme associant les données de l'IRM, taux de PSA) et les données histologiques des biopsies systématiques et ciblées permet de prédire le risque d'extension ganglionnaire et pourrait éviter jusqu'à 60 % des curages ganglionnaires. (6)

– Tomographie par émission de positons couplée à la tomодensitométrie (TEP/TDM).

- TEP/TDM au (18FDG) : il n'a pas d'indication dans le bilan ganglionnaire en raison du fréquent faible métabolisme du glucose dans le cancer de la prostate.
- TEP/TDM à la (18F) fluorocholine (FCH) : sa sensibilité de l'atteinte ganglionnaire est modérée, variant de 33 % à 80 % sur les principales études prospectives, avec un risque de faux négatifs pour les ganglions <5mm.
- TEP/TDM aux ligands radiomarqués de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) : Il existe plusieurs ligands du PSMA dont la sensibilité et spécificité de détection de métastases ganglionnaires sont de 31 % à 80 % et 90 % à 100 % respectivement.
- Tomographie par émission de positons couplée à l'IRM (TEP/IRM) : Une méta-analyse récente a rapporté des sensibilité et spécificité de la TEP/IRM, tous radiotraceurs confondus, dans la stadification N de 64 % et 97 % ; Toutefois, aucune différence de performance entre TEP/IRM et TEP/TDM, avec du PSMA-11, n'a été rapportée. (7)

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire de stadification seul n'est indiqué que si le résultat modifie la prise en charge. Il est recommandé de le réaliser au cours de la prostatectomie totale quand elle est indiquée.

3. Extension métastatique

- ✓ **Le PSA total** : est corrélé au risque métastatique, notamment au-delà de 20 ng/mL.
- ✓ **Imagerie** :
 - **Scintigraphie osseuse avec acquisition tomoscintigraphique couplée à la TDM** : Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses. La sensibilité et spécificité de la scintigraphie osseuse dans la détection des métastases osseuses avec acquisition TEMP/TDM est de 90—96 % et 94 % respectivement.

Elle est indiquée chez les patients à haut risque de D'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 3 majoritaire. Elle n'est pas indiquée chez les patients à faible risque. Elle est recommandée chez les patients symptomatiques, quel que soit le taux de PSA.
 - **Le scanner thoraco-abdomino-pelvien** : Il reste utile pour détecter des métastases viscérales, en cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses.
 - **IRM corps entier** : Elle permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires. Ses performances sont identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire, et supérieure à la scintigraphie osseuse pour la recherche de métastases osseuses.
 - **TEP/TDM au Fluorure de Na** : La sensibilité et spécificité de la détection osseuse initiale des cancers de prostate à haut risque sont de 94—100 % et 54—100 % respectivement, supérieures à celles de la scintigraphie osseuse. Cependant, elle est moins sensible dans la détection des métastases extra-osseuses.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

- TEP/TDM aux ligands radiomarqués du PSMA : sa spécificité pour la détection des métastases osseuses arrive à 99%, mais il n'existe actuellement pas de données pertinentes sur les performances de la détection des lésions métastatiques extra-osseuses.

4. Stratification des patients :

✓ Classification TNM 2016 :

<p>T : tumeur primitive</p> <p>T0 : tumeur primitive non détectée</p> <p>T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu résectionné avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5. • T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu résectionné ou un score ISUP ≥ 2 ou présence de grade 4 ou 5. • T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA. <p>T2 : tumeur limitée à la prostate</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins • T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes • T2c : tumeur atteignant les deux lobes <p>T3 : extension au-delà de la prostate</p> <ul style="list-style-type: none"> • T3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale • T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale <p>T4 : tumeur fixe ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (optique externe, rectum, muscle dévateur de l'anus ou le péricrânium)</p>	<p>N : Ganglions régionaux</p> <p>Nx : ganglions régionaux non évalués</p> <p>N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N1 : atteinte ganglionnaire régionale</p> <p>N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)</p> <p>M : Métastases à distance</p> <p>Mx : métastases à distance non évaluées</p> <p>M0 : absence de métastase à distance</p> <p>M1 : métastases à distance</p> <ul style="list-style-type: none"> • M1a : atteinte des ganglions non régionaux • M1b : atteinte osseuse <p>M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse</p>
--	---

✓ Classification de D'Amico

Faible risque	PSA \leq 10 ng/ml, et score ISUP 1, et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/ml, ou score 2 ou 3, ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > 20 ng/ml, ou score ISUP > 3, ou stade clinique T2c

✓ Score CAPRA

Le Score CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment), développé par l'université de San Francisco, est utilisé pour prédire le risque de récurrence après traitement, de développement de métastases et de mortalité spécifique. (8)

Il se base sur l'âge, la valeur de PSA, le stade de la tumeur au toucher rectal, les grades primaires et secondaires de Gleason, et le pourcentage de biopsies positives. À chacun de ces paramètres est associée une valeur allant de 0 à 4, dont la somme, comprise entre 0 et 10, correspond au score total.

- Risque faible : entre 0 et 2
- Risque intermédiaire : entre 3 et 5
- Risque élevé : supérieur ou égal à 6

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

✓ Score STAR-CAP

Il a été développé à partir d'une cohorte multicentrique internationale de patients cT1-4 N0-1 M0, avec ou sans chirurgie, pour prédire le risque de mortalité spécifique par cancer de la prostate. (9)

Ce score est basé sur l'âge, la valeur de PSA, le stade clinique, la présence de ganglions, les grades primaire et secondaire de Gleason et le pourcentage de biopsies positives. Il permet une répartition des patients en 9 catégories finales

5. Indications du bilan d'extension local, ganglionnaire et métastatique :

Le bilan d'extension est prescrit selon le risque du patient, Les recommandations de l'association française d'urologie 2022 se présentent sur ce tableau :

Tableau 2 : indications de l'AFU de bilan d'extension chez les patients atteints d'un cancer de prostate selon le risque

Risque	Bilan	Grade
Faible risque	IRM prostatique et pelvienne	Fort
Risque intermédiaire	IRM prostatique et pelvienne Scintigraphie osseuse avec acquisition TEMP/TDM (si ISUP=3)	Fort
Haut risque	IRM prostatique et pelvienne Scintigraphie osseuse avec acquisition TEMP/TDM (si ISUP=3) TDM TAP	Fort
Bilan optionnel pour les patients à haut risque	TEP/TDM comme bilan d'extension TEP/TDM à la FCH TEP/TDM au Ga-PSMA-11 dans la détection des métastases osseuses. L'impact bénéfique n'est toujours pas démonstré	Faible Faible Fort

VII. Modalités thérapeutiques :

Différentes options thérapeutiques peuvent être proposées au patient en fonction de son âge, son espérance de vie, l'étendue et de l'agressivité de son cancer.

Les principales modalités de prise en charge des cancers de la prostate sont :

1. Abstention—surveillance (watchful waiting) :

Elle consiste à proposer une abstention à des patients présentant un cancer initialement localisé avec une espérance de vie limitée en raison de leurs pathologies associées. Un traitement à visée palliative sera prescrit uniquement à ceux devenant symptomatiques ou métastatiques.

2. Surveillance active :

Contrairement à l'abstention—surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie.

Les critères d'inclusion sont basés sur le TR, taux de PSA, IRM et les données biopsiques (systématisées+/- ciblées).

La surveillance active des malades à faible risque consiste en un dosage régulier du PSA (tous les 3 à 6 mois, avec calcul du temps de doublement), un toucher rectal tous les 6 à 12 mois.

La place de l'IRM dans le suivi de ces patients est en cours d'évaluation, et pourrait éviter des biopsies inutiles. Les premières biopsies de contrôle sont programmées dans les 6 à 18 mois après le diagnostic, et doivent être précédées d'une IRM. Ces biopsies sont réalisées de manière systématique et ciblée en cas d'IRM positive.

L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif. Le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4 selon Gleason (ISUP 2 ou plus).

3. La prostatectomie totale :

C'est l'ablation de la totalité de la prostate et des vésicules séminales en respectant les structures responsables de la continence et de l'érection.

La PT est un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé, qui offre des garanties carcinologiques à long terme.

✓ Technique :

La prostatectomie peut être réalisée par laparotomie, laparoscopique ou assistée par robot (RARP).

L'indication **du curage ganglionnaire** n'est pas présente en cas d'un faible risque, elle dépend du calcul du risque d'envahissement ganglionnaire qui peut être réalisé en se basant sur des calculateurs (Briganti, Gandaglia, Partin, MSKCC ou formule de Roach). Il concerne les ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque.

✓ Indications :

Les indications de la chirurgie doivent tenir compte du stade clinique de la tumeur, de l'espérance de vie du patient et de son état de santé général. Bien qu'il n'existe pas de limite d'âge stricte pour la chirurgie, les patients doivent être informés qu'après 70 ans, les complications chirurgicales et la mortalité sont plus élevées.

- **Stade T1–T2c :** Une prostatectomie radicale est recommandée.
- **Stade T3a :** Certains patients sont confirmés au stade pT2 après la chirurgie et ont une chance de guérison. Les patients au stade pT3a qui sont confirmés par

la pathologie postopératoire peuvent également être bien traités par l'hormonothérapie ou une radiothérapie adjuvante selon la situation.

- **Stade T3b–T4** : si la tumeur n'envahit pas le sphincter urétral, le rectum ou n'est pas fixée à la paroi pelvienne, une prostatectomie radicale est envisageable avec un traitement multimodale.
- **Stade N1** : Prostatectomie radicale, curage ganglionnaire avec un traitement adjuvant postopératoire peuvent améliorer la survie des patients.
- Pour les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé haut risque avec PSA >20 ng/ml ou GS ≥8, d'autres traitements adjuvants peuvent être administrés après la prostatectomie radicale.

4. La suppression androgénique : castration

Le cancer prostatique est hormonosensible, la suppression androgénique permet d'induire une apoptose des cellules tumorale, permettant un bénéfice en survie globale dans le cadre du traitement multimodal. Les moyens de la SA comprennent :

- **L'orchidectomie** : La forme la plus simple de la suppression androgénique qui élimine toutes les cellules de Leydig, mais laisse intacte la production de testostérone par les glandes surrénales. Elle permet une castration rapide et irréversible.
- **Hormonothérapie classique** : Dans le cas d'un cancer localisé, la suppression androgénique utilisant un agoniste de la LH–RH, seul ou avec un antiandrogène de première génération, ou un antagoniste de la LH–RH peut être utilisée en tant que traitement néoadjuvant, concomitant et/ou adjuvant à la radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate à risque intermédiaire défavorable, élevé ou très élevé.

- L'hormonothérapie palliative peut être administrée aux patients dont l'espérance de vie est inférieure ou égale à 5 ans, atteints d'un cancer de la prostate à haut risque, à très haut risque, régional ou métastatique.
- **L'hormonothérapie de nouvelle génération** : son arrivée a modifié radicalement la prise en charge du cancer de prostate métastatique, avec quelques extrapolations sur le cancer prostatique à haut risque. Elle permet de bloquer la synthèse et action de la testostérone sur plusieurs niveaux, elle est obligatoirement associée à une suppression androgénique classique vu leurs mécanismes d'actions complémentaires. Il s'agit de l'abiratérone, apalutamide, et l'enzalutamide.

5. Les traitements locaux :

La thérapie focale est un concept récent de traitement du cancer de la prostate localisé. Les données ne sont pas encore matures sur des critères de jugement solides, et elles ne permettent pas de classer le traitement focal comme un traitement de référence validé. Parmi les sources d'énergies utilisées pour la thérapie focale :

- ✓ **La cryochirurgie** : c'est une thérapie peu invasive qui endommage le tissu tumoral par une congélation locale. Des cryosondes sont positionnées au niveau du parenchyme prostatique, sous contrôle échographique et par voie transpérinéale. L'objectif sera d'atteindre localement des températures < -40 °C afin de déclencher la mort cellulaire.
- ✓ **high-intensity focused ultrasound (HIFU)** : alternative thérapeutique pour le cancer prostatique localisé naïf ou en rechute local. C'est un procédé thermique de destruction tissulaire réalisé sous contrôle échographique avec possibilité de fusion IRM ou « in bore ».
- ✓ **Le laser** : Il existe deux techniques de traitement par laser :

- La photothérapie dynamique (vascular-targeted photodynamic therapy [VTP]) qui utilise un laser avec un agent photosensibilisant excité par la lumière pour produire une nécrose locale.
- le laser interstitiel (focal laser ablation [FLA]) qui utilise un laser-diode pour réaliser la destruction thermique des tissus.
- ✓ **Electrolocation irréversible** : une technique d'ablation tissulaire athermique qui utilise les impulsions d'un courant électrique continu à haut voltage et de faible énergie pour provoquer l'ouverture de pores transmembranaires et déclencher la mort cellulaire. Elle est utilisée en traitement total ou préférentiellement en focal
- ✓ **Radiofréquence et micro-ondes** : Le traitement utilise la chaleur produite par des ondes radio pour générer un échauffement ablatif des tissus. Cette technique est essentiellement proposée pour le traitement de l'adénome de prostate.

6. La radiothérapie :

La radiothérapie est une arme incontournable dans la prise en charge du cancer de prostate, elle peut être indiquée en cas de cancer localisé, localement avancé ou métastatique ; comme traitement exclusive, en association avec d'autres thérapie, adjuvante à une prostatectomie, ou à visée palliative.

C'est la 2^{ème} localisation traitée par radiothérapie en France et la 3^{ème} au Maroc.

L'administration de rayons vise à induire un dommage physique et chimique de l'ADN cellulaire qui va déclencher une apoptose immédiate si les lésions induites concernent les doubles brins, ou, si la lésion est potentiellement réparable, le fractionnement permet l'accumulation des lésions entraînant une mort cellulaire.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Les techniques de RT utilisées dans le cancer de la prostate comprennent la radiothérapie externe, la protonthérapie et la curiethérapie. Les techniques EBRT comprennent l'IMRT et la SBRT hypofractionnée et guidée par l'image.

CHAPITRE II : radiothérapie du cancer de la prostate : rappel et aspect technique

I. Généralités en radiothérapie :

1. Définition et notions de bases de la radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements ionisants qui endommagent l'ADN des cellules cancéreuses rapidement prolifératives en bloquant leur capacité à se multiplier, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants.

Plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin, soit exclusivement ou en association avec d'autres thérapies telles que la chirurgie ou la chimiothérapie.

✓ Radiothérapie externe :

Dans la radiothérapie externe, les rayons sont émis en faisceau par une machine située à proximité du patient ; ils traversent la peau pour atteindre la tumeur. Ces faisceaux peuvent être des photons indirectement ionisants, ou des particules chargés lourds comme la protonthérapie.

Des méthodes plus récentes permettent un traitement plus efficace avec moins de dommages aux tissus. Il s'agit notamment de :

- **Collimateur multi-lames (MLC)** : Dispositif composé de lames individuelles formées de particules à nombre atomique élevé, qui peuvent se déplacer en face du faisceau de traitement et l'arrêter afin de bien adapter sa forme à une tumeur et obtenir une meilleure conformité.
- **Radiothérapie à modulation d'intensité** : radiothérapie de haute précision et conformité. L'EBRT à modulation d'intensité et la RT à faisceau externe à arc

volumétrique (VMAT) utilisent des collimateurs dynamiques multilâmes, qui épouse automatiquement en continu le volume cible visé par chaque faisceau.

- **La radiochirurgie stéréotaxique (SRS)** est une EBRT basée sur des faisceaux de rayons gamma très focalisés qui convergent vers une tumeur avec une haute précision et qui délivrent une très forte dose en une seule fraction en épargnant le maximum possible les tissus avoisinant. C'est une technique utilisée pour irradier des tumeurs cérébrales de petit volume, primitives ou métastatiques, les tumeurs bénignes à croissance lente ou malformations vasculaires.
 - **Radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT)** : radiothérapie stéréotaxique extra-cérébrale qui permet de délivrer une forte dose en une à 5 fractions à un volume délimité avec haute précision permettant un contrôle tumoral et un meilleur épargne des organes à risque. Fréquemment utilisée pour irradier les petites tumeurs hépatiques, pulmonaires, médullaires, prostatiques ou ORL.
 - **Radiothérapie guidée par l'image (IGRT)** : Composante intégrale des systèmes de radiothérapie de haute précision qui obtient les coordonnées d'imagerie de la cible à traiter et des tissus sains avant ou durant le traitement, détecte et corrige les erreurs aléatoires et systématiques de positionnement du patient et du mouvement des organes et augmente l'exactitude et la précision de la dose délivrée.
- ✓ **La protonthérapie :**

les protons agissent en cédant leurs énergie au tissu traversé avec un pic de distribution en profondeur très étroit=Pic de Bragg. Cette technique permet de délivrer une dose plus élevée au volume cible situé à la profondeur du pic du faisceau, avec un dépôt de dose très faible ou nul en amont et en aval de la cible.

La protonthérapie est souvent utilisée pour les cancers qui sont très proches des organes à risque critiques. Elle est devenue un standard pour irradier les tumeurs pédiatriques, ophtalmiques ou prostatiques.

Pour mesurer la dose totale d'une irradiation avec des protons, il faut calculer l'équivalent de dose en Gray (GyE) ou des équivalents Gray cobalt (cGE). Ce dernier présente le Gray multiplié par le facteur d'efficacité biologique relative (EBR) spécifique du faisceau utilisé qui est de 1,1.

– **curiethérapie :**

La curiethérapie est une méthode qui utilise l'énergie des photons créés par la désintégration d'isotopes radioactifs. La curiethérapie du cancer de la prostate est une curiethérapie interstitielle par l'introduction d'une source de rayonnement dans la glande à l'aide d'applicateurs. Son principe est de permettre un gradient de dose important avec diminution rapide de dose à distance de l'isotope radioactif.

Elle permet l'administration de doses fractionnées plus importantes et de doses équivalentes biologiques plus élevées, tout en réduisant considérablement la durée du traitement et la toxicité radio-induite.

Selon la méthode d'application et la puissance de la dose de la source dans la glande prostatique, la curiethérapie est divisée en :

– **Curiethérapie à faible débit de dose (LDR-BT)**

Consiste à implanter des sources radioactives à faible débit de dose (graines) dans la glande prostatique, qui y restent jusqu'à la fin de la vie du patient. On utilise généralement des isotopes d'iode 125 (^{125}I), de palladium 103 (^{103}Pd) et de césium 131 (^{131}Cs).

– **Curiethérapie à haut débit de dose (HDR-BT)**

Est un type de curiethérapie temporaire dans lequel la source radioactive à haut débit de dose [généralement de l'iridium 192 (^{192}Ir) ou du cobalt 60 (^{60}Co)] est insérée dans la prostate à partir d'un dispositif pendant la procédure d'implantation des applicateurs intra-prostatiques.

2. Notions de radiobiologie du cancer de prostate :

L'effet thérapeutique de la radiothérapie, appelé aussi l'effet différentiel, est lié à l'efficacité du système de réparation d'ADN des cellules saines après la séance de RT, contrairement aux cellules tumorales qui ont un système de réparation défaillant, permettant une accumulation des lésions d'ADN après chaque séance de radiothérapie afin d'induire une apoptose.

Ces effets biologiques dépendent de plusieurs paramètres parmi lesquels :

✓ La distribution de dose dans le temps : Facteur temps

- **Le fractionnement** : c'est la dose par fraction et le nombre total de fractions délivrées. Un fractionnement conventionnel est défini par une dose journalière de 1,8–2,0Gy par jour, 5 jours par semaine. Un protocole de RT hypofractionné consiste à augmenter la dose délivrée quotidiennement en diminuant le nombre total de fractions.
- **L'étalement** : le nombre de jours entre la première et la dernière séance

✓ Nature du tissu : Le modèle linéaire quadratique :

c'est la probabilité de survie des cellules après une dose de rayonnement ionisant. Les courbes de survie en fonction de la dose ont une composante linéaire initiale suivie d'une composante quadratique plus raide. La pondération relative de chaque composante, et donc la sensibilité au fractionnement du tissu irradié, est caractérisée par un paramètre appelé le rapport alpha-bêta.

- ✓ **Le rapport α/β** : c'est la dose pour laquelle la mort cellulaire liée à des lésions létales est égale à la mort cellulaire liée à des lésions sub-létales. Un α/β bas témoigne une forte sensibilité à l'augmentation de dose par fraction, c'est le cas de l'adénocarcinome de la prostate qui a un α/β aux alentours de 1,5 à 2,5Gy. Ce rapport est augmenté dans les tissus sains avoisinant, comme le rectum, impliquant un risque de survenue de toxicité aigue.

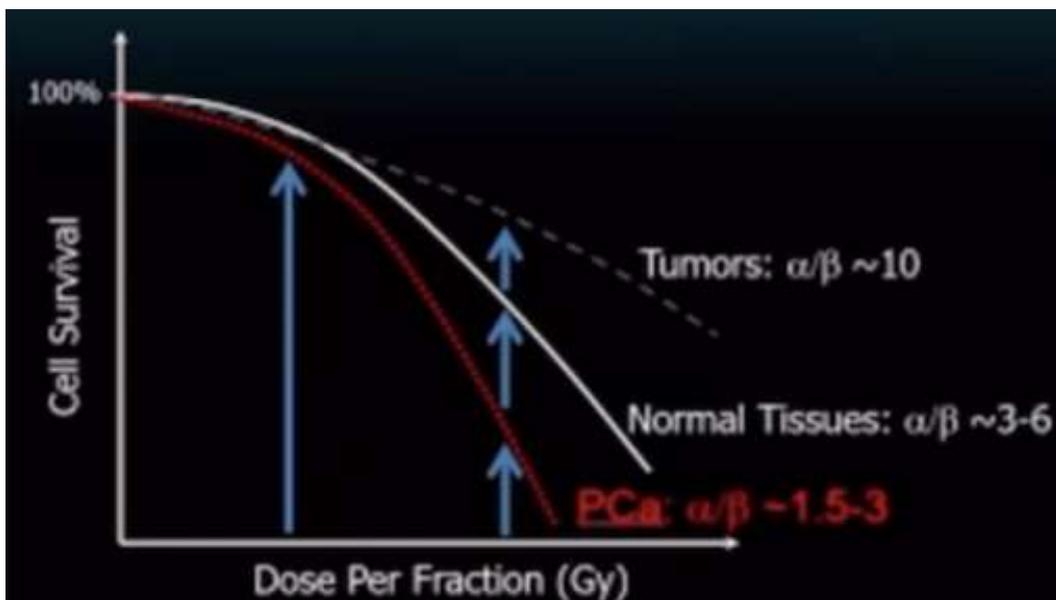


Figure 2 : courbe de survie cellulaire selon la dose reçue : le modèle linéaire quadratique

- ✓ **La dose biologique effective : Biologically effective dose (BED)** : Une mesure conceptuellement plus utile des dommages biologiques aux cellules que la dose physique, qui prend en compte le rapport α/β , le nombre de fractions de rayonnement et la dose par fractions. (10,11)

$$BED = nD \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \right)$$

D : dose totale, n : nombre de fraction

✓ **Implication des critères radiobiologiques du cancer de la prostate dans le choix thérapeutique :**

Les études ont été intéressées à la sensibilité du cancer prostatique au fractionnement. Dans ce contexte, il a été proposé que le rapport thérapeutique soit amélioré en augmentant la dose par fraction au-delà du fractionnement standard >2Gy, tout en maintenant une toxicité tolérable aux tissus sains. Plus précisément, selon le modèle, Pour des irradiations isotoxiques conventionnelle et hypofractionnée, le régime hypofractionné devrait être plus efficace. (12)

Toutes ces analyses théoriques ont permis de retenir l'hypothèse que l'administration de doses de rayonnement supérieures à 2 Gy par fraction aurait un avantage carcinologique dans la gestion du cancer de la prostate par radiothérapie externe, avec un profil de toxicité similaire ; ce qui a été confirmé réellement par de nombreuses études cliniques évaluant cette hypothèse. (13,14)

Une difficulté supplémentaire provient du fait qu'il n'est pas clair si le modèle linéaire quadratique classique continue à refléter de façon précise la relation dose/réponse aux rayonnements dans les tumeurs s'applique à l'administration des doses >6Gy par fraction. (15)

II. L'évolution des différents protocoles de radiothérapie prostatique :

1. Escalade de dose :

L'intensification de la radiothérapie prostatique a été explorée dès les années 1990. L'escalade de dose a été initialement réalisée en ajoutant des fractions à un schéma normofractionné pour arriver à une dose totale >70Gy, tout en respectant les contraintes dosimétriques des tissus sains. Les améliorations technologiques ont

permis de réaliser cette escalade de dose avec une plus grande précision, une meilleure sécurité et un meilleur contrôle carcinologique. Le recours alternatif à la protonthérapie, le boost intégré ou la radiothérapie par modulation d'intensité conduit aux mêmes conclusions.

De nombreux essais cliniques ont montré une augmentation significative de la survie sans progression biochimique (bPFS) associée, mais sans bénéfice sur la survie globale (SG).

L'essai randomisé de phase III de M.D.anderson (MDACC) est l'essai le plus mature comparant l'efficacité de délivrer 78Gy contre 70Gy dans le contrôle carcinologique du cancer de prostate. 301 patients atteints d'un cancer prostatique ont été randomisés pour recevoir une RT en technique 3D, sans association à une hormonothérapie. Les résultats ont montré qu'une augmentation de 8 Gy a entraîné une amélioration à 20% de la survie sans l'échec biochimique à 10 ans, avec maintien du bénéfice à 15 et 20 ans pour les patients à risque intermédiaire à élevé.

Cependant, Les toxicités rectales étaient plus fréquentes chez les patients ayant reçu >70Gy en 25% du volume rectal. (16)

MRC RT01 est un essai international de phase III, randomisé, dans lequel des patients présentant un cancer prostatique localisé T1b-T3a ont été randomisés en 2 groupes : le témoin recevant 64 Gy en 32 fractions, contre l'expérimental recevant 74 Gy en 37 fractions. Après un suivi médian de 10 ans, l'escalade de dose a montré un avantage en termes de survie sans progression biochimique, sans amélioration de la survie globale. (17)

GETUG 06 est un autre essai randomisé de phase 3 évaluant une radiothérapie externe de 70Gy Vs 80 Gy pour le cancer de la prostate. 306 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé ont été randomisés, sans privation androgénique.

L'étude a confirmé que la radiothérapie à forte dose offrait un meilleur résultat biochimique à 5 ans avec une toxicité légèrement supérieure. La mise à jour à 10 ans n'a pas révélé un bénéfice en survie globale. (18)

✓ **Escalade de dose par Boost intégré :**

Dans l'essai FLAME de phase III, multicentrique, randomisé, un Boost intégré sur la lésion prostatique dominante à l'IRM a été évalué. 571 patients atteints d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé ont été inclus pour recevoir soit un traitement standard de 77 Gy, 2,2Gy/Fr sur l'ensemble de la prostate, soit un boost focal supplémentaire intégré simultanément jusqu'à 95 Gy (fractions jusqu'à 2,7 Gy) sur la lésion intraprostatique dominante à l'IRM.

Après un suivi médian était de 72 mois, l'escalade de dose par Boost intégré sur la lésion dominante définie à l'IRM a amélioré la survie sans récurrence biochimique tout en respectant les contraintes de dose pour les organes à risque. (19)

✓ **Escalade de dose par curiethérapie LDR :**

ASCENDE-RT (20) est un essai randomisé qui a évalué le risque de survenue de toxicité génito-urinaires(GU) et gastro-intestinales(GI) en appliquant une escalade de dose par curiethérapie. 398 patients atteints de cancer de prostate risque intermédiaire ou haut risque, ont reçu une irradiation pelvienne de 46 Gy puis ont été randomisés en 2 groupes, soit un Boost par RT externe jusqu'à 78 Gy, soit, par une curiethérapie à faible débit de dose. Le bras expérimental a connu une incidence de la morbidité GU aiguë et tardive était plus élevée, sans différence significative en morbidité GI, ni dans la fréquence des troubles de l'érection n'a été observée. (20)

Une analyse ultérieure avait évalué la survie sans progression biochimique, les patients qui ont bénéficié d'un boost par curiethérapie LDR ont connu un risque

d'échec biochimique 2 fois moins par rapport à l'EBRT 78 Gy après un suivi médian de 6,5 ans.

✓ **Escalade de dose par protonthérapie :**

MGH/PROG 9509 (21) est un essai randomisé qui a évalué la faisabilité une escalade de dose par protonthérapie. L'étude s'est principalement intéressée aux patients présentant un cancer de prostate à faible risque ou intermédiaire qui ont tous reçu une RT externe de 50,4 Gy délivrés avec des photons, puis ils ont été randomisés pour recevoir un complément de dose (Boost) de 19,8 Gy ou 28,8 Gy, pour des doses totales de 70,2 Gy (dose conventionnelle) ou 79,2 GyE (protonthérapie).

Les résultats à long terme à 10 ans de cette étude ont confirmé un bénéfice d'une escalade de dose par protonthérapie chez les patients à bas risque en matière de contrôle local avec un P .0001, et une tendance à l'amélioration chez le groupe à risque intermédiaire. Il n'y a toujours pas de différence dans les taux de survie globale entre les deux groupes de traitement, ni de toxicité urinaire ou digestive tardive.

2. Le passage de fractionnement conventionnel aux protocoles hypofractionnés :

L'une des raisons fondamentales pour lesquelles la radiothérapie était traditionnellement administrée à petites doses sur de nombreuses fractions était la difficulté technique de respecter les contraintes de dose des tissus normaux adjacents au volume cible à forte dose.

Le fractionnement conventionnel permet d'obtenir une fenêtre thérapeutique pour réparer les lésions induites au niveau des tissus sains, tout en assurant un bon contrôle carcinologique. Un inconvénient majeur de cette approche de traitement est que le nombre élevé de fractions augmente les coûts des soins de santé par rapport

à des durées de traitement plus courtes et crée également des charges et des défis logistiques pour les patients.

La radio-sensibilité du cancer de la prostate aux doses quotidiennes de rayonnement différente par rapport aux tissus normaux adjacents, de ce fait, l'administration de fortes doses quotidiennement $>2\text{Gy}$ peut augmenter le contrôle carcinologique sans majoration de toxicité, tout en diminuant le nombre total des fractions, c'est l'hypofractionnement.

L'hypofractionnement est subdivisé en "hypofractionnement modéré" et "ultrahypofractionnement".

Dans les recommandations de NCCN ainsi les guidelines de l'ASTRO/ASCO, l'hypofractionnement modéré est défini comme une EBRT avec une dose par fraction ne dépassant pas 5Gy , Tandis que l'ultrahypofractionnement est défini par la délivrance d'une dose $\geq 5\text{ Gy}$ par fraction.

L'application d'un protocole hypofractionné de RT est réservée aux patients à risque faible, intermédiaire ou élevé sans irradiation ganglionnaire, indépendamment de l'âge, des comorbidités, de l'anatomie ou des symptômes urinaires.

L'hypofractionnement extrême, dont la qualité des preuves est modérée, doit être proposé aux patients à risque faible ou intermédiaire avec un volume prostatique $< 100\text{ cc}$. Une dose $> 7,25\text{ Gy/Fraction}$ n'est pas autorisées en dehors d'un essai clinique. (22)

Quatre grands essais cliniques randomisés prospectifs auxquels ont participé plus de 6 000 patients, démontrent que l'EBRT avec un fractionnement modéré (2,4 à 3,4 Gy par fractions) permet un contrôle carcinologique similaire au fractionnement conventionnel (1,8 à 2 Gy par jour), avec tendance à la majoration des toxicités interstinales.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

L'essai CHHiP est un essai phase 3 de non infériorité qui a randomisé 3216 patient avec un cancer de prostate majoritairement à risque intermédiaire sous hormonothérapie, et qui a comparé 3 protocoles de l'EBRT : 74Gy en 37 fractions de 2 Gy sur 7,4 semaines, 60 Gy en 20 fractions de 3 Gy sur 4 semaines ou 57 Gy en 19 fractions de 3 Gy sur 3,8 semaines.

Après un suivi médian de 5,2 ans, il n'y avait pas de différence de taux d'échec biochimique entre le protocole 60Gy en 30 fractions par rapport au traitement conventionnel, sans augmentation de l'incidence des toxicités radio-induites à 5 ans. Cependant, le régime hypofractionné de 57 Gy était inférieur au 74 Gy en matière de contrôle biochimique. (23)

Le 2^{ème} essai de non-infériorité (PROFIT TRIAL) a comparé une radiothérapie externe de 78 Gy en 39 fractions de 2 Gy sur 7,8 semaines et un traitement de 60 Gy en 20 fractions de 3 Gy sur 4 semaines, chez des patients avec un cancer de prostate à risque intermédiaire sans hormonothérapie. Après un suivi médian de 6 ans, Le régime de RT hypofractionnée n'était pas inférieur à la RT conventionnelle et n'était pas associé à une toxicité tardive accrue. (24)

L'hypofractionnement a été évalué aussi chez des patients atteints de cancer prostatique à faible risque dans l'essai RTOG 0415. 1115 patients ont été randomisés entre une EBRT normofractionnée de 73,8 Gy en 41 fractions de 1,8 Gy sur 8,2 semaines et un traitement de 70 Gy en 28 fractions de 2,5 Gy sur 5,6 semaines. Après un suivi médian de 5,8 ans, l'efficacité du protocole hypofractionné n'est pas inférieure au protocole conventionnel, avec une légère augmentation des effets indésirables urinaires et intestinaux dans le bras expérimental. (25)

L'essai néerlandais HYPRO est un essai multicentrique randomisé phase 3 de supériorité qui a comparé une EBRT normo-fractionnée de 78 Gy en 39 fractions de 2

Gy pendant 7,8 semaines, soit 64,6 Gy en 19 fractions de 3,4 Gy administrées 3 fois par semaine pendant 6,3 semaines. Après un suivi médian de cinq ans, cet essai est désormais négatif vu qu'il n'y avait pas eu de différence dans les taux de survie sans rechute entre les deux groupes de traitement. (26)

Un essai de phase III mené en Italie a comparé la toxicité et l'efficacité de la radiothérapie hypofractionnée 3D (62 Gy en doses quotidiennes de 3,1 Gy, 4 fois par semaine) par rapport à la radiothérapie normofractionnée (80 Gy en doses quotidiennes de 2 Gy, 5 fois par semaine) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque. Les auteurs ont conclu qu'avec une toxicité tardive équivalente entre les deux groupes de traitement, le traitement hypofractionné permettait un meilleur contrôle biochimique. (27)

Heureusement, les progrès d'imagerie et des techniques de traitement au cours des trois dernières décennies ont permis de réduire considérablement les doses délivrées au rectum et à la vessie lors du traitement du cancer de la prostate. Cela a motivé la création de divers protocoles de radiothérapie hypofractionnée et a inspiré de nombreux essais cliniques visant à évaluer des doses encore plus élevées par fraction pour traiter un cancer prostatique.

La radiothérapie hypofractionnée modérée doit être délivrée en utilisant la technique d'irradiation par modulation d'intensité. Toutes les techniques de radiothérapie à modulation d'intensité sont autorisées : traitement step-and-shoot, radiothérapie dynamique à modulation d'intensité et thérapie par arc modulé volumétrique (VMAT).

3. De l'hypo-fractionnement à l'ultra-hypo-fractionnement : SBRT ou SABR

L'ultrahypofractionnement a été choisi comme un terme neutre qui stipule la délivrance d'une dose très importante par fraction indépendamment de toute considération de technique. Dans la littérature, l'ultrahypofractionnement a été appelé alternativement " hypofractionnement extrême ", " radiothérapie corporelle stéréotaxique " (SBRT) et " radiothérapie corporelle ablative stéréotaxique " (SABR), ces derniers termes impliquant des techniques de radiation extrêmement précises.

Les régimes de radiothérapie ultrahypofractionnés délivrent ≥ 5 Gy par fraction ; lorsque des techniques d'administration avancées sont utilisées en moins de 5 fractions, l'approche est appelée radiothérapie corporelle stéréotaxique ou radiothérapie ablative stéréotaxique (SBRT/SABR).

Grâce aux techniques du guidage par imagerie et aux moyens d'imagerie diagnostique multimodale, l'évaluation du bénéfice des protocoles ultra-hypofractionnés dans le traitement de cancer de prostate est en perpétuel développement afin d'améliorer les résultats carcinologiques sans aggravation de toxicités radio-induites.

La radiothérapie stéréotaxique peut être administrée chez les patients à faible risque ou risque intermédiaire, sans irradiation ganglionnaire, avec un volume prostatique qui ne dépasse pas 100cc.

Les premiers traitements de radiothérapie ultra-hypofractionnée (UHF) pour le cancer de la prostate ont été rapportés au début des années 1960. Les protocoles de 36 Gy délivrés en 6 fractions ont été très critiqués par la limitation des ressources et le manque d'une explication radiobiologique théorique. Néanmoins, deux décennies

de suivi ont confirmé que ce régime entraîne une réponse locale, une survie et une sécurité favorables à long terme.

Hypo-RT-PC (2021) est un essai randomisé phase III mené sur 1200 patients atteints d'un cancer de prostate à risque intermédiaire ou haut risque, qui a évalué la non infériorité du protocole UHF délivrant 42,7Gy en 7Fr, 3 jours par semaine avec un protocole normofractionné de 78Gy en 39FR. Les résultats de l'étude ont supporté l'hypothèse en démontrant une survie sans rechute à 5 ans similaires dans les 2 groupes, avec une toxicité aiguë majorée dans le groupe UHF sans accentuation de la toxicité tardive et maintien d'une bonne qualité de vie à long terme. (28)

PACE-B est un essai international de phase III, randomisé de non-infériorité qui a sélectionné des patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate à risque faible ou intermédiaire pour bénéficier d'une RT externe à fractionnement conventionnel : 78 Gy en 39 fractions sur 7-8 semaines ou modérément hypofractionné : 62 Gy en 20 fractions sur 4 semaines, comparée à une radiothérapie corporelle stéréotaxique : 36,25 Gy en 5 fractions sur 1 à 2 semaines. (29)

Les résultats de l'essai en matière de survie sans rechute biochimique ou clinique ne sont pas encore matures, cependant, en terme de toxicités radio-induites, la radiothérapie stéréotaxique était responsable de plus de toxicité gastro-intestinale de grade 2 ou pire, mais moins d'effets toxiques génito-urinaires de grade 2 ou pire avec le CyberKnife.

Un autre essai randomisé de phase III (NCT03367702) de NRG Oncology en cours, évaluant l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique : 5 fractions of 7.25 Gy par rapport à la radiothérapie hypofractionnée en technique IMRT (28 fractions of 2.5 Gy) dans le traitement de 698 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé. L'objectif principal est de déterminer si la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) est

supérieure à la radiothérapie hypofractionnée à modulation d'intensité (IMRT) en termes de toxicité génito-urinaire (GU) et gastro-intestinale (GI) à 24 mois après la fin du traitement. Les résultats sont prévus pour l'année 2024. (30)

La place de l'irradiation ganglionnaire élective (ENI) dans le cancer de la prostate localisé est controversée, quelques centres ont menés 4 essais cliniques prospectifs pour évaluer la faisabilité de l'irradiation ganglionnaire par SBRT chez des patients avec un cancer prostatique à risque intermédiaire ou élevé. L'irradiation a été réalisée avec escalade de dose par curiethérapie HDR ou SBRT boost, et une irradiation ganglionnaire en ultra-hypofractionnement à 25 Gy en 5 fractions hebdomadaires. (31)

Les résultats de ces 4 essais ont montré un taux faible de toxicité GI et GU aiguë et tardive de grade 3+, avec 50% des patients qui ont présenté une toxicité aiguë et tardive de grade 2. La survie sans récurrence biochimique à 3, 4 et 5 ans est de 98%, 95% et 93%, respectivement. Aucun patient n'a subi d'échec pelvien. Ceci incite à mener des essais randomisés de phase 3 évaluant l'irradiation ganglionnaire en ultra-hypofractionnement pour guider la pratique clinique.

Une étude des données d'une cohorte de 2142 patients atteints d'un cancer de la prostate provenant de 12 essais de phase 2 a révélé que les taux cumulatifs de récurrence biochimique à 7 ans étaient de 4,5 %, 8,6 % et 14,9 % pour la maladie à risque faible, la maladie à risque intermédiaire favorable et la maladie à risque intermédiaire défavorable, respectivement. Le taux de toxicité grade 3 génito-urinaire et gastro-intestinale était faible. (32)

Certaines institutions évaluent actuellement la possibilité de délivrer une SBRT ablative sélective à un volume partiel de la prostate dans le but d'épargner la totalité

de la glande prostatique pour ne pas recevoir de fortes doses, et de réduire les toxicités radio-induites aux organes à risque à proximité. Il n'est toujours pas clair si le traitement d'un nodule dominant délimité à l'IRM est suffisant pour un contrôle carcinologique avec surveillance des autres lésions suspectes visualisées dans la prostate, ou bien ces dernières nécessitent également un traitement définitif.

III. Les techniques de radiothérapie pour le cancer de la prostate :

Les principales catégories de radiothérapie pour le traitement du cancer de la prostate sont : la RT à faisceau externe et la curiethérapie. La RT externe est réalisée à l'aide de différentes techniques telles que la RT conformationnelle tridimensionnelle (3DRT), la RT à modulation d'intensité (IMRT), l'arcthérapie volumétrique modulée (arcthérapie), la radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT), la radiochirurgie stéréotaxique (SRS) et la protonthérapie à modulation d'intensité (IMPT), à l'aide de divers appareils d'irradiation, tels que l'accélérateur linéaire (Linac), le système robotique Cyberknife, la tomothérapie et la machine à faisceau de protons.

1. Préparation à la radiothérapie externe :

La préparation à la radiothérapie est une étape essentielle de toute irradiation externe, quelle que soit la technique utilisée. Le radio-oncologue va successivement:

- Déterminer, planifier la prescription de la radiothérapie (irradiation curative ou palliative, volumes cibles, doses totales et dose par séance pour chaque volume, nombre de séances quotidiennes et durée) ;
- Déterminer le positionnement du patient pour le traitement et la nécessité d'utiliser les moyens de contention;

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

- Définir la méthode utilisée pour l'acquisition des données de scanner de planification (injection de produit de contraste, limites anatomiques, épaisseur des coupes)
- Délimiter précisément les volumes cibles à irradier et les organes à protéger à partir des moyens cliniques et d'imagerie disponibles.
- Déterminer les marges d'incertitude liées au risque de déplacement des volumes selon les erreurs de positionnement, mouvement internes et la technique de repérage durant les séances
- Définir et sélectionner une technique d'irradiation.

Sur la base des choix effectués, le dosimétriste ou le physicien médical peut alors planifier la distribution des doses.

✓ **Positionnement et moyens de contention des malades:**

La position du malade doit être confortable, prenant en considération le temps de traitement et les conditions du patient. La position la plus couramment utilisée est le décubitus dorsal avec les bras sur la poitrine. Le recours aux moyens d'immobilisation est nécessaire afin de réduire les erreurs de positionnement entre les fractions. Différents modèles sont commercialisés et chaque centre détermine les meilleurs dispositifs en fonction de ses propres contraintes il s'agit de de cales personnalisées, d'appuis-tête, d'appuis-bras, de masques thermoformés ou de mousse polymère.

La position de la prostate est grandement affectée par l'état du rectum et de la vessie. Pour réduire la dose d'irradiation au rectum et à la vessie, il est recommandé de vider la vessie et le rectum 1 heure avant la simulation de CT et chaque traitement, puis le patient doit boire 350 ml d'eau et attendre que sa vessie soit confortablement pleine. Un cathéter intra-rectal peut éventuellement permettre de visualiser

correctement les parois du rectum et du canal anal, mais sans injection de produit de contraste, afin d'éviter la distension rectale.

✓ **Le scanner/IRM de planification:**

C'est l'examen radiologique sur lequel une planification de traitement est réalisée. Idéalement, l'état des volumes cibles et la position des organes à risque doivent être reproductibles sur la table de traitement chaque séance. Les lasers muraux vont préciser l'isocentre le plus proche à la prostate qui va être tracé sur le malade ou sur le moyen de contention, puis marqué par des points plombés pour le repérer sur le scanner. L'injection intraveineuse de produit de contraste est recommandée si une irradiation prophylactique des aires pelviennes est indiquée.

Le champ de d'acquisition part du bord supérieur de la 4ème vertèbre lombaire jusqu'à 3 cm sous la tubérosité ischiatique, avec une épaisseur des coupes de 2 à 3 mm. Si possible, il est recommandé que la simulation IRM de la prostate et des vésicules séminales soit effectuée dans les mêmes conditions.

Il faut vérifier que le volume du rectum est inférieur à 4 cm dans la plus grande dimension antéro-postérieure, idéalement pas plus de 2 cm entre les deux parois internes du rectum. La vessie doit être confortablement remplie, le dôme vésical doit dépasser la limite supérieure des têtes fémorales

Après l'acquisition, les images sont transmises au système de planification pour la fusion et le recalage de la tomographie et de l'IRM pour délimiter le volume cible et les organes à risque.

✓ **Définition des volumes cibles**

La délimitation des volumes cibles et des organes à risque se fait sur les images de simulation de tomodensitométrie ou sur les images de fusion de l'IRM et de la tomodensitométrie, y compris le contour du volume tumoral macroscopique (GTV)/volume cible anatomo-clinique (CTV), en étendant les marges dans le volume cible de planification (PTV).

La définition de la délimitation des volumes est basée sur les recommandations du Groupement français d'études génito-urinaires (GETUG) et de la Société française d'oncologie-radiothérapie (SFRO). (33,34)

– **Le GTV** : désigne la maladie macroscopique qui n'est pas visible sur le scanner de simulation. Si la lésion intraprostatique dominante est clairement visible et qu'un boost est prévu, la délimitation du GTV doit être envisagée en fusionnant le scanner avec l'IRM. En cas d'envahissement ganglionnaire, un GTVn doit être délimité.

– **Le CTV** présente la maladie microscopique qui se trouve à une marge du GTV.

Le CTV dépend du risque de la maladie :

○ Tumeurs à faible risque : prostate seule

○ Tumeurs à risque intermédiaire : prostate et vésicules séminales partiellement (1/3 ou moitié) ou en totalité en cas de risque élevé d'invasion.

L'indication peut être établie sur la base d'un risque de plus de 15% estimé sur les schémas de Partin. (35)

○ Tumeurs à haut risque : prostate et vésicules séminales en totalité.

L'irradiation ganglionnaire prophylactique est controversée. Le risque d'envahissement ganglionnaire augmente avec le risque de la maladie, et leur

irradiation peut améliorer la survie sans maladie chez les patients à risque intermédiaire défavorable ou haut risque.

Le volume ganglionnaire inclut les aires iliaques communes, externes, internes, obturatrices et pré-sacrées. Il est conseillé de les contourner (CTV-N) en ajoutant une marge de 7 mm à 1 cm autour des vaisseaux, en excluant les muscles pelviens, les structures digestives et l'os.

- **Le PTV** : c'est une expansion du CTV prenant en considération les erreurs de positionnement du malade ou de déplacement du volume cible durant la séance.

Il est recommandé d'appliquer une marge de 7 à 10mm à partir de CTV si un guidage par image ne sera pas adopté. Une marge de 5mm en postérieur est à prendre en considération pour diminuer le volume rectal irradié.

En fonction de la capacité et de l'expérience de chaque centre dans la pratique de la radiothérapie guidée par l'image, les marges d'expansion peuvent être réduites à 5 mm et 3 mm au niveau du rectum.

Les marges du PTV N ne sont pas réduites par le guidage par l'image de la prostate (5 à 7 mm de manière uniforme).

- **Les organes à risques** doivent être délimités pour être pris en considération dans la distribution de dose :
 - o **Le rectum et canal anal** : Le Gétug définit les limites du rectum, qui dépendent du CTV (prostate et/ou vésicules séminales ou non) :
 - limite inférieure : 2 cm en dessous du CTV,
 - limite supérieure : 2 cm au-dessus du CTV ou de la jonction avec l'anse rectosigmoïdienne.
 - La paroi rectale est délimitée avec une expansion interne de 3 à 5 mm.

- **La vessie** : Gétug considère la paroi vésicale et RTOG l'organe "in toto". La paroi de la vessie est délinée avec une expansion interne tridimensionnelle de 5 à 7 mm.
- **Les têtes fémorales** sont délimitées depuis leur limite supérieure jusqu'au bas des petits trochanters.
- **Le bulbe pénien** : Il est décrit sur les sections où il apparaît, 10 à 15 mm sous l'apex de la prostate.
- **L'intestin grêle** peut être délimité jusqu'à 2 cm au-dessus du volume cible de planification. Il doit être systématiquement contouré quand une irradiation ganglionnaire est prévue, et dans les protocoles hypofractionnés.

Afin de bien couvrir les volumes cibles, tout en diminuant l'irradiation des OAR et tissus sains à proximité, des progrès techniques ont été réalisés en matière de mode et rythme d'administration de la radiothérapie, l'indice homogénéité et conformité, le guidage par imagerie et la protection des différents OAR. Le chapitre suivant consiste à détailler chacune des techniques d'irradiation, leur rationnel scientifique ainsi que les techniques innovantes de la radiothérapie guidée par image.

2. Dose recommandée :

De nombreux protocoles sont utilisés pour délivrer la même dose biologique efficace au volume cible en tenant compte de la radiobiologie des tissus adjacents. Le protocole optimal pour un patient donné doit être déterminé en fonction du groupe pronostique, de ses comorbidités, des symptômes urinaires et de la toxicité prévue du traitement.

✓ Fractionnement standard :

Les doses totales sont délivrées avec un fractionnement standard : 2 Gy/Fr, cinq fois par semaine. Une relation entre la dose et le contrôle biochimique est clairement démontrée dans le groupe à risque intermédiaire en cas de radiothérapie seule, mettant en valeur l'escalade de dose. Une dose élevée (≥ 78 Gy) est recommandée pour les tumeurs à risque intermédiaire en l'absence d'hormonothérapie. Une dose élevée avec une radiothérapie guidée par l'image est également suggérée pour les tumeurs localement avancées.

✓ Hypofractionnement modéré:

Les schémas d'hypofractionnement modéré sont devenus des traitements standards et peuvent être proposés dans un volume limité à la prostate et éventuellement à la base des vésicules séminales, mais sans irradiation ganglionnaire. Ces schémas font absolument appel à la technique d'irradiation quotidienne guidée par l'image technique.

En cas d'irradiation ganglionnaire, l'équivalence entre le schéma séquentiel de fractionnement standard et les schémas avec fractionnement modifié par boost intégré simultané (SIB) dans les vésicules séminales et les ganglions n'est pas formellement démontrée. La faisabilité et l'efficacité des schémas SIB sont cependant bien démontrées. Un régime possible, par exemple, est le régime canadien suivant en

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

20 fractions : 60 Gy pour la prostate (avec ou sans les vésicules séminales), 44 Gy pour les zones ganglionnaires pelviennes et 56 Gy pour les ganglions de stade N1.

✓ Hypofractionnement extrême :

Les régimes d'hypofractionnement extrêmes (35 à 40 Gy en cinq fractions) peuvent être considérés comme une option thérapeutique alternative (et non strictement un traitement standard) afin de de traiter uniquement la prostate.

Le régime le plus étudié est celui de l'étude britannique Prostate Advances in Comparative Evidence (PACE) (29) : 36,25 Gy en cinq fractions de 7,25 Gy chacune sur deux semaines. Ces régimes hypofractionnés extrêmes exigent toutefois un équipement adéquat pour administrer la dose en technique de SBRT.

Ci-dessous les dernières recommandations selon le Record comprenant des exemples de schémas thérapeutiques de radiothérapie externe dans les différents volumes cibles, qui ont montré une efficacité et une toxicité acceptables (36):

Tableau 3 : Le choix du protocole de fractionnement de radiothérapie externe de la prostate selon les volumes cibles (Record 2022). (36)

Target volumes	Standard fractionation (2 Gy/fractions)	Moderate hypofractionation (2.2 to 3 Gy/fractions)	Extreme hypofractionation (6.1 to 8 Gy/fractions)
Prostate in place (and gross tumoural extension)	74–80 Gy	60 Gy in 20 fractions	35–40 Gy in five fractions; 36.25 Gy in 5 fractions of 7.25 Gy ^a ; 35 Gy in five fractions of 7 Gy; 36 Gy in six fractions of 6 Gy (reirradiation)
Seminal vesicles (in totality or partial)	46–50 Gy	44–60 ^b Gy in 20 fractions depending on doses received by organs at risk	42.7 in 7 fractions of 6.1 Gy; 35 Gy in five fractions of 7 Gy
Seminal vesicles involved	60 to 80 Gy depending on doses received by organs at risk	44–60 Gy in 20 fractions depending on doses received by organs at risk	Not appropriate
Pelvic nodal areas (prophylactic)	46–50 Gy	44 Gy in 20 fractions 54 Gy in 30 fractions	Not appropriate
Nodal involvement	60–66 Gy ^b	56 Gy in 20 fractions 66 Gy in 30 fractions	Not appropriate

^a The reference British Prostate Advances in Comparative Evidence (PACE) regimen is the one most investigated and is detailed in the document [26].

^b It is not certain that it is necessary to increase the dose above 50 Gy to the affected nodes in PET-scan with prostate specific membrane antigen (PSMA).

3. Choix de technique de radiothérapie

La technique de radiothérapie classique de cancer prostatique était une technique bidimensionnelle, passant ensuite à une radiothérapie conformationnelle 3D délivrée par quatre faisceaux à la prostate, les vésicules séminales et les aires ganglionnaires pelviennes. Cette radiothérapie conformationnelle a elle-même évolué vers la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT), utilisée depuis environ 15 ans, qui repose sur la variation d'intensité du faisceau dans le volume irradié en permettant ainsi une majoration des doses délivrées au volume cible tout en épargnant mieux les organes à risque tels que la peau, l'intestin grêle, la vessie, le bassin et les tissus mous.

La recherche a été poursuivie dans le but d'améliorer la délimitation de la cible/tumeur, la précision du positionnement du patient et la précision en délivrant la dose, arrivant à une recommandation formelle d'associer la radiothérapie externe avec un guidage par la tomographie à faisceau conique (CBCT) pour la vérification quotidienne du positionnement du volume cible et la réduction des doses reçues par les organes à risque.

L'émergence de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) pour le cancer prostatique comme technique d'irradiation est issue à partir des preuves scientifiques du bénéfice de l'hypofractionnement en contrôle local, sans majoration des effets secondaires tardifs, avec une durée de traitement plus courte et des résultats carcinologiques similaires à ceux de l'IMRT/VMAT.

Ce chapitre va détailler chacune des techniques de la radiothérapie de la prostate, les avancées techniques en matière d'administration de dose et guidage par imagerie, avec leurs rapports bénéfiques/risques selon la littérature.

CHAPITRE III : aspect technique des techniques d'irradiation prostatique

I. Radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (3D-CRT)

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle consiste en une irradiation externe dont les faisceaux d'irradiation épousent la forme du volume tumoral reconstruit en trois dimensions grâce à un calcul prédictif tridimensionnel. Elle doit être délivrée par plusieurs champs le plus souvent coplanaires via des photons d'énergie adéquate.

1. Calcul de la distribution de la dose :

Une planification directe est nécessaire pour le calcul dosimétrique de la radiothérapie 3D. A savoir, le dosimétriste ou le physicien médical détermine et adapte les caractéristiques du faisceau et évalue le calcul résultant sur la base de la prescription médicale.

La pondération et la forme des différents faisceaux et possiblement le type de filtre à utiliser sont ensuite choisis et ajustés pour parvenir à la distribution de dose qui permet d'atteindre la prescription faite par le médecin. C'est une planification directe qui consiste à préciser une géométrie de faisceaux préalablement choisie pour que le TPS calcule la distribution de dose résultante.

Un collimateur multilame contrôlé par ordinateur est capable de générer des faisceaux de forme complexe dont la forme reste fixe pendant l'irradiation. Chaque faisceau délivre une dose standard quel que soit le type de tissu compris dans le volume délimité par les lames.

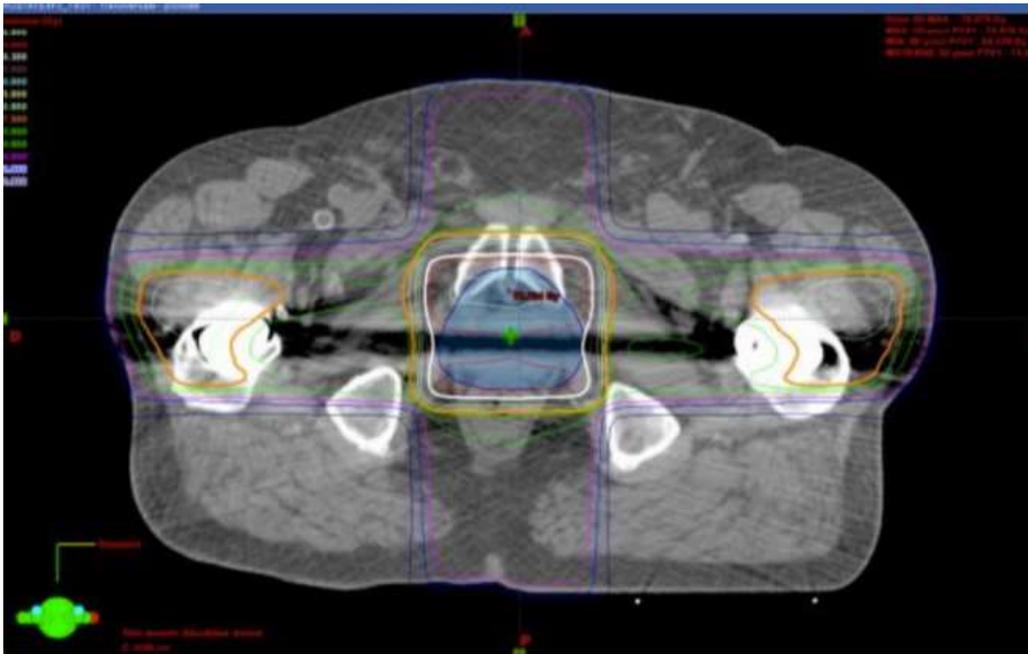


Figure 3 : Balistique d'une radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions avec 4 faisceaux antéro-postérieur et latéraux dans le cas du cancer de la prostate

2. Validation et enregistrement des distributions de dose

L'évaluation de plan de traitement est réalisée sur un histogramme dose-volume (HDV). Certaines contraintes sur la dose reçue par les volumes-cibles et les organes critiques permettent de choisir le meilleur plan de traitement.

✓ Volumes cibles :

On considère généralement que la dose de référence ICRU est la dose prescrite au point de référence ICRU, qui correspond au point où les faisceaux se croisent le plus souvent et qui est donc situé dans la partie centrale du PTV. En outre, 95% du PTV doit recevoir au moins 95% de la dose prescrite et la dose maximale ne doit pas dépasser 107% de la dose prescrite.

L'acceptation de la dosimétrie est également basée sur le respect des contraintes de dose au niveau de ces organes à risque.

Après validation, un transfert des données vers le système d'enregistrement et de vérification des paramètres de l'accélérateur linéaire est nécessaire pour la calibration du collimateur multilames.

✓ **Organes à risque :**

Pour un traitement efficace et moins morbide, la validation d'un plan de traitement doit prendre en considération les contraintes de dose des organes à risque sur les HDV.

En irradiation conventionnelle, même si les complications de grade 3 ou plus sont rares (3,3 % de complications intestinales et 7,7 % de complications urinaires dans une étude du Radiation Therapy Oncology Group [RTOG]), elles sont en revanche tout à fait dépendantes de la dose : une dose supérieure à 70 Gy apparaît difficile à dépasser par des techniques conventionnelles sans s'exposer à un risque de complication élevé. (37)

Plusieurs écoles ont proposé des seuils différents pour chaque organe risque défini :

- **Rectum :** la Dmax ne doit pas dépasser 60 Gy sur tout le rectum
 - RTOG : $V_{70Gy} \leq 25\%$, $V_{65Gy} \leq 35\%$, $V_{60Gy} \leq 50\%$
 - SFRO : $V_{70Gy} \leq 25\%$, $V_{60Gy} \leq 50\%$
 - QUANTEC : $V_{70Gy} \leq 20\%$, $V_{65Gy} \leq 25\%$, $V_{60Gy} \leq 35\%$, $V_{50Gy} \leq 50\%$
- **Vessie :**
 - RTOG : $V_{70Gy} \leq 35\%$, $V_{65Gy} \leq 50\%$
 - SFRO : $V_{70Gy} \leq 25\%$, $V_{60Gy} \leq 50\%$
 - QUANTEC : $V_{70Gy} \leq 35\%$, $V_{65Gy} \leq 50\%$
- **Cavité péritonéale :**
 - RTOG : $V_{45Gy} \leq 150$ cc

- SFRO : $V_{50Gy} \leq$ quelques dizaines de cm^3
- QUANTEC : $V_{45Gy} \leq 195$ cc
- Cols femoraux :
 - RTOG : $V_{45Gy} \leq 25\%$, $V_{45Gy} \leq 40\%$
 - SFRO : $V_{50 Gy} \leq 10\%$
- Canal anal : pas de consensus
 - Il faut limiter la dose à 55Gy sur l'ensemble du canal, $D_{moy} < 40,45Gy$
- Bulbe pénién : pas de consensus, différents seuils
 - $D_{moy} < 52, Gy$
 - $D_{30 \%} < 67Gy$, $D_{45 \%} < 63Gy$, $D_{60 \%} < 42Gy$
 - $D_{75 \%} < 20Gy$, $D_{95 \%} < 50Gy$

II. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI/IMRT)

De multiples études randomisées de la radiothérapie prostatique ont permis de montrer que l'escalade de dose à 74–80 Gy permettaient un meilleur taux de contrôle tumoral que des doses de 65–70 Gy grâce à un gain en survie sans rechute biochimique aux alentours de 10 %, tout en générant une toxicité modérée avec une technique conformationnelle tridimensionnelle. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT/RCMI) est devenue la technique recommandée pour réaliser une irradiation de la prostate, en cas de dose élevée délivrée à la prostate (≥ 76 Gy), l'irradiation des aires ganglionnaires pelviennes et l'irradiation hypofractionnée. Elle a permis de réduire les toxicités liées à la radiothérapie grâce au fort gradient de dose entre le volume à traiter et les organes à protéger tout autour, avec une meilleure conformité et couverture du volume cible. (38)

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

La radiothérapie en modulation d'intensité utilise des faisceaux d'intensité différente dans un même champ dans le but de produire plus de degrés de liberté dans la répartition de la dose et, en principe, une conformation encore plus précise que celle utilisée par la technique habituelle. La fluence particulière à l'intérieur du faisceau n'est pas uniforme et est variable d'un pixel à l'autre, permettant une hétérogénéité dans le volume à irradier.

La figure illustre la différence entre la planification 3D et RCMI. En 3D, la position des lames crée une ouverture géométrique pour se conformer autour du volume cible selon le champ de vue (ou BEV- Beam's-eye view). En IMRT, en plus de la conformation géométrique, des sous-champs avec différentes pondérations se superposent dans ce BEV afin de moduler l'intensité du champ et assurer une meilleure conformité dosimétrique.

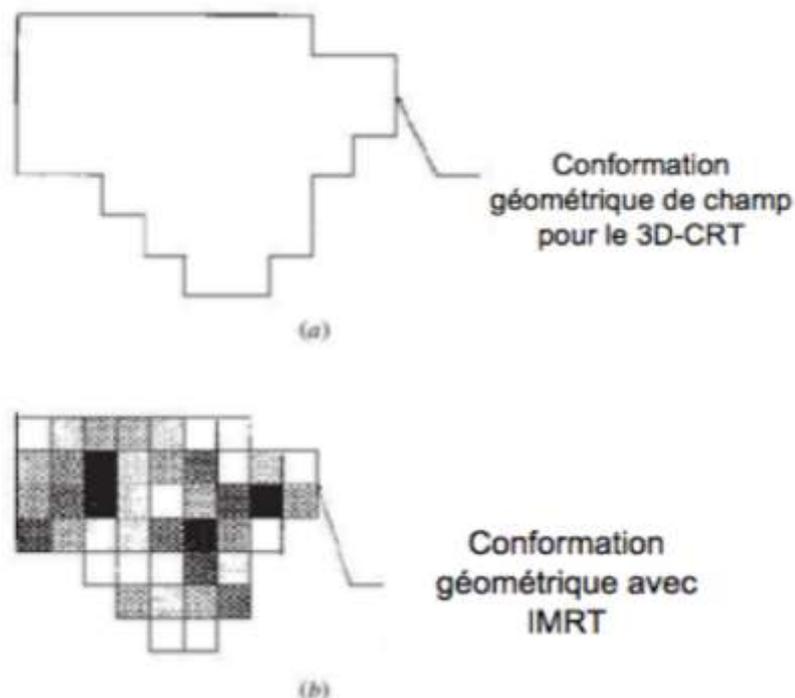


Figure 4 : Vue d'un faisceau (Beam's-eye view-BEV) (a) en utilisant une conformation géométrique seulement ; (b) en utilisant la modulation d'intensité avec la conformation géométrique. Les valeurs de gris représentent les différentes valeurs d'intensité.

1. Calcul de la distribution de la dose :

En général, ces modulations de faisceau sont programmées avec des logiciels spécifiques qui utilisent les techniques de planification inverse.

En radiothérapie conformationnelle 3D, après avoir déterminé les volumes-cibles et les organes à risque, on définit de quatre à six faisceaux par leurs tailles et leurs angulations, puis on examine sur les HDV le résultat de la balistique proposée ; par tâtonnement, en modifiant chaque faisceau, on obtient ainsi un plan de traitement satisfaisant les contraintes sur la tumeur et les tissus sains.

Dans les systèmes de planification inverse, les contraintes sont entrées dans le logiciel sous forme d'objectifs supérieurs et inférieurs du PTV et des OAR, et c'est lui qui définit la meilleure balistique (et surtout les caractéristiques en fluence) de chaque faisceau. Les objectifs supérieurs donnent une limite maximale à l'histogramme dose-volume correspondant (HDV), tandis que les objectifs inférieurs donnent un minimum. Chaque objectif a une priorité assignée liée à l'entrée de la fonction de pénalité, agissant de manière multiplicative.

L'ICRU recommande que la prescription doive être exprimée sous la forme d'une dose médiane absorbée (D50%). L'objectif inférieur correspond à 100% du volume de PTV et à environ 98% de la dose prescrite, tandis que le premier objectif supérieur correspond à 0% de volume et à 105% de la plus grande dose de PTV prescrite

Un objectif supérieur pour chaque OAR est défini de manière à éloigner les points chauds relatifs des zones de chevauchement OAR-PTV. Un objectif supérieur pour chacun des PTV virtuels créés pour exclure le chevauchement avec d'autres PTV est également attribué.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

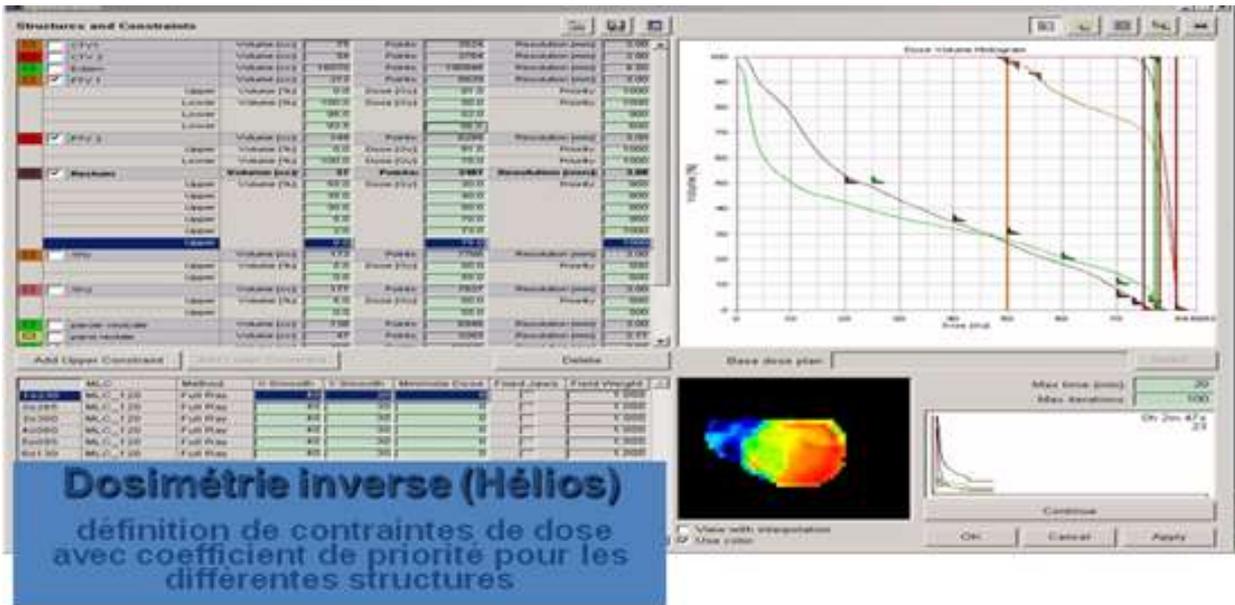


Figure 5 : système de planification inverse consistant à définir les contraintes de dose avec le coefficient de priorité pour les différents OAR

Un total de cinq à neuf faisceaux coplanaires répartis sur 360° peut être utilisé (le plus souvent 5 en cas d'irradiation de la prostate). La Beam eye view (BEV) peut être utilisée pour limiter les chevauchements entre le volume cible et les organes à risque. Les faisceaux opposés sont évités. Les techniques classiques d'IMRT utilisent des faisceaux statiques, appelés "step and shoot" ou "sliding window".

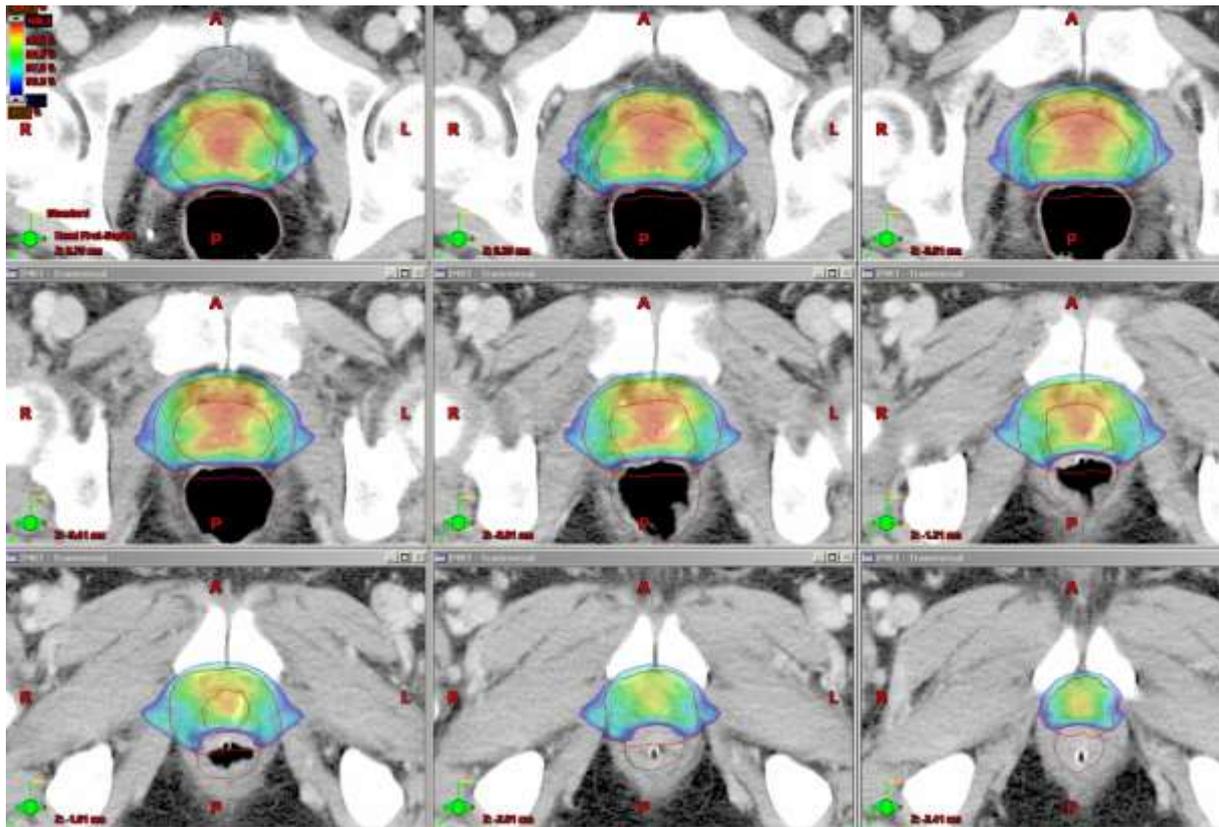


Figure 6 : Distribution de dose d'une irradiation prostatique par la technique RCMI conformation au volume cible et épargne des organes à risque

2. Validation et enregistrement des distributions de dose

La validation de la distribution de dose est basée sur des critères quantitatifs mis en évidence dans les histogrammes dose-volume et définis par les différentes sociétés scientifiques (ICRU, Gétug, RTOG, etc.) et sur une évaluation qualitative correspondant à la visualisation de la distribution de dose dans les différents plans spatiaux (axial, sagittal et frontal).

Il est recommandé pour les volumes irradiés de vérifier D50% (correspondant à la dose prescrite), D98% (représentatif de la dose minimale absorbée) et D2% (représentatif de la dose maximale absorbée). Tout autre niveau de dose pertinent peut être utilisé, ce qui est souvent le cas pour D95%. La dose moyenne aux organes à risque doit être enregistrée, ainsi que D2%.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

✓ Fractionnement conventionnel (dose totale de 80Gy, 2Gy/Fraction)

- **Volumes cibles** : Les recommandations des rapports 50 et 83 de l'ICRU stipulent que les doses reçues en chaque point du PTV doivent être supérieures à 95 % et inférieures à 107 % de la dose prescrite. On s'attend à ce que la V95 dépasse 95 % et que la dose minimale soit supérieure à 90 % de la dose prescrite. En VMAT, il est possible dans la majorité des cas d'augmenter la contrainte (V98 de plus de 95%, voire plus de 98%).
- **Organes à risque** : Les contraintes de dose dans les organes à risque varient d'une référence à l'autre. En cas de dilemme entre la couverture du volume cible et la dose aux organes à risque, dans ce régime à haute dose (80 Gy), il est préférable de respecter la dose dans les organes à risque (notamment le rectum).

Ce tableau illustre les contraintes de dose dans les organes à risque en cas de dose élevée délivrée à la prostate (78 à 80 Gy), selon les essais publiés par le Gétug, ou selon les essais RTOG ou les Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)

Tableau 4 : contraintes de dose dans les organes à risque durant une radiothérapie normofractionnée de la prostate définies dans les protocoles du Gétug (dose prostatique 80 Gy/2 Gy par fr) ou du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126 (dose prostatique : 79,2 Gy/1,8 Gy/fraction).

Rectum		Bladder		Femoral heads
Gétug	QUANTEC/RTOG	Gétug	QUANTEC/RTOG	Gétug
Max dose ≤ 76Gy	V50 < 50%	Max dose < 80Gy	V65 < 50%	V55Gy < 5%
V50Gy < 50%	V60 < 35/50%	V60 < 50%	V70 < 35%	
V72Gy < 25%	V65 < 25/35%		V75 < 25%	
	V70 < 20/25%			
	V75 < 15/5% ²			

✓ Radiothérapie hypofractionnée :

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Les contraintes propres à l'hypofractionnement modéré délivrant une dose de 60 Gy en 20 fractions ont été validées par le Gétug suivant le protocole des essais PROFIT et CHHIP. (23,24)

- **Volumes cibles** : Les isodoses 95% (57 Gy) et 100% (60 Gy) doivent couvrir respectivement 99% du volume cible de planification et 99% du volume cible clinique. La dose maximale (considérée sur 1 cm³ du volume cible de planification) ne doit pas être supérieure à 63 Gy.
- **Organes à risque** : Le groupe d'experts du Gétug recommande de diminuer la dose moyenne au maximum par des optimisations répétées sans que la modification des contraintes de dose soit systématiquement nécessaire.

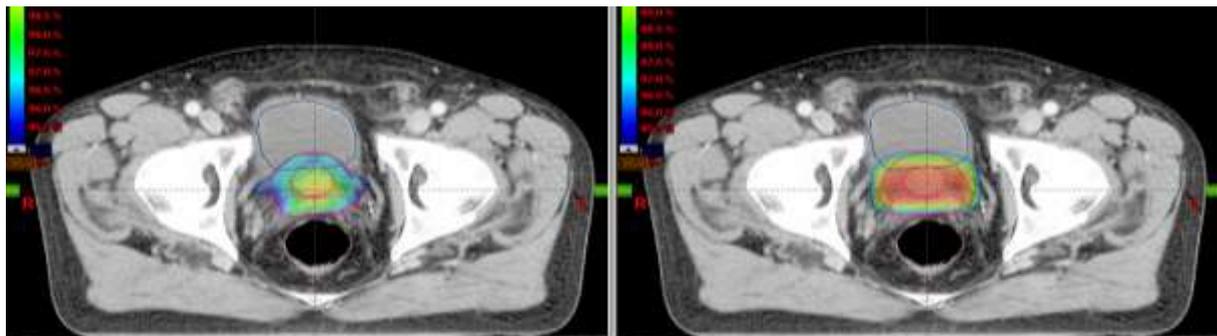
Tableau 5 : Contraintes de dose aux parois du rectum et de la vessie pour une radiothérapie hypofractionnée modérée du cancer de la prostate (60 Gy en 20 fractions). (40)

Systematic constraints	Optimization constraints
Rectum V46 Gy ≤ 30% V37 Gy ≤ 50%	The expert panel recommends diminishing the mean dose as low as possible with iterative optimizations without altering the systematically needed constraints
Bladder V60 Gy ≤ 5% V48 Gy ≤ 25% V41 Gy ≤ 50%	

Vx Gy: volume receiving x Gy.

3. Comparaison du calcul de distribution de dose de la radiothérapie classique 3D et en RCMI:

RC3D	RCMI
dosimétrie est ajustée manuellement jusqu'à obtenir les résultats désirés (dose limite des organes à ne pas dépasser)	Les contraintes de départ (HDV) sont fixées et le logiciel module la fluence issue de l'accélérateur de sorte à avoir une répartition de dose dans le patient correspondant à celle désirée.
<p><u>14 champs d'irradiation</u></p> <p><u>0 à 46 Gy</u> 4 champs (0,90,270 et 180°) 6 mm de marge autour du PTV1</p> <p><u>46 à 62 Gy</u> 4 champs (0,90,270 et 180°) 6 mm de marge autour du PTV2</p> <p><u>62 à 80 Gy</u> 6 champs</p> <p>7 Gy par 2 OAP (55 et 305°) 5 Gy par 2 OPA (125 et 235°) 6 mm de marge autour du PTV2</p> <p>6 Gy par Latéraux excluant la paroi rectale Dimensions < PTV2 dosi-dépendant => correction manuelle</p>	<p>5 à 9 champs d'irradiation selon le volume (prostate et aires)</p> <p><u>0 à 80 Gy</u> 1 seul plan de traitement</p> <p>Pas de dimension et de forme de champs</p> <p>Pas de pondération des champs</p> <p>Dosimétrie inverse à partir de contraintes (Valeurs particulières des HDV souhaités)</p> <p>Conversion de la fluence optimale en séquence de champs statiques (step and shoot) ou dynamiques (Sliding window) => Fluence vraie</p>



Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

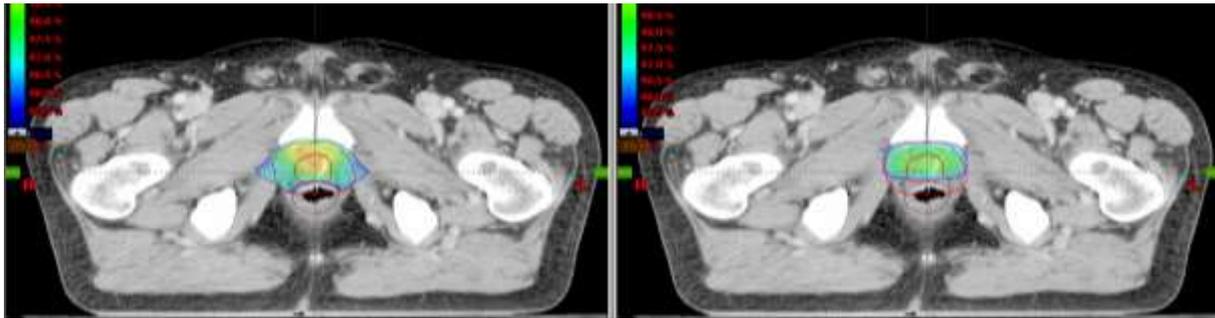


Figure 7 : comparaison de la distribution de dose de la radiothérapie prostatique en technique RCM (droite) et 3D (Gauche) : gain avec la RCM en matière de couverture et protection des OAR

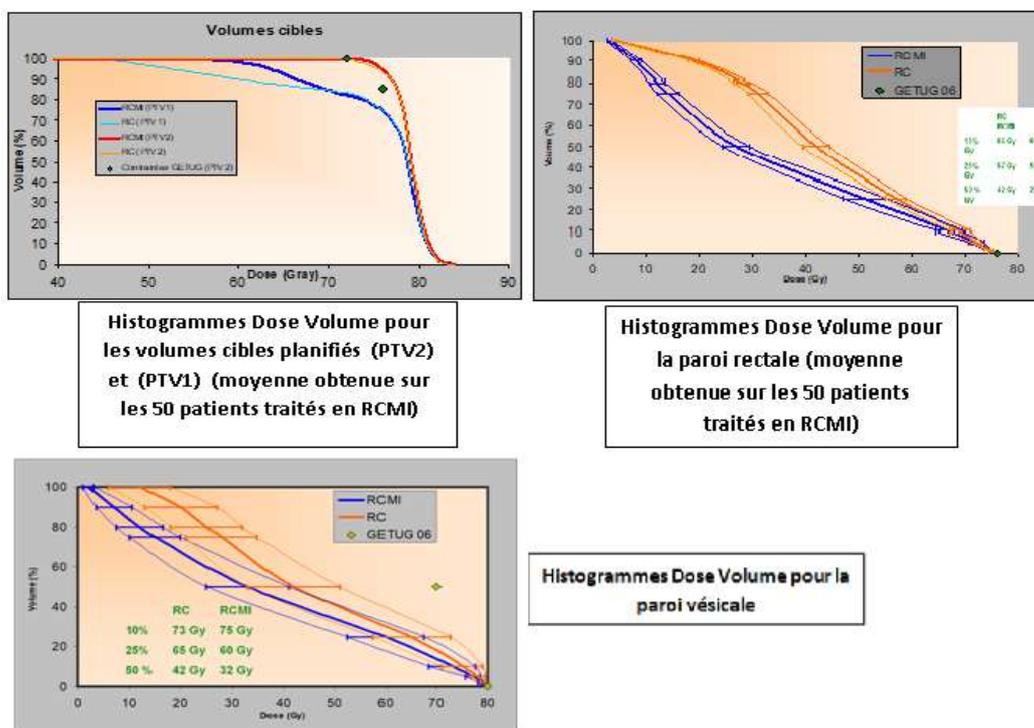


Figure 8 : comparaison des histogrammes dose–Volume de l'irradiation prostatique en techniques IMRT et 3D montrant un bénéfice en couverture des PTV avec moins de toxicité selon l'étude Getug.

4. Rationnel scientifique de l'irradiation prostatique par modulation d'intensité:

Dans son rapport publié en 2006, la HAS (Haute Autorité de Santé) a considéré que le bénéfice de l'IMRT était validé pour la radiothérapie des tumeurs de la prostate

sous réserve d'un guidage par imagerie quotidienne de la prostate. L'IMRT diminue en effet très significativement les doses d'irradiation de la vessie et du rectum, et de l'intestin grêle en cas d'irradiation de la prostate et des aires ganglionnaires.

La toxicité urinaire et digestive radio-induite par la prescription d'une forte dose (≥ 76 Gy) par IMRT semble comparable à celle observée en cas de délivrance d'une dose plus faible (70 Gy) à la prostate en technique classique. (40)

Zelevsky et al a montré à dix ans qu'une RCMI de 81 Gy ou plus permettait d'obtenir d'excellents taux de contrôle biochimique avec des taux de mortalité liée au cancer très faible à 10 ans aussi bien chez les patients atteints de cancer de risque favorable (respectivement 81 % et 0 %), qu'intermédiaire (respectivement 78 % et 3 %) et à haut risque (respectivement 62 % et 14 %). Actuellement, le même groupe du Memorial Sloan-Kettering Cancer center a montré que les séquelles sont devenues rares avec un recul de 8 ans, grâce à la RCMI : 2 % de cas de toxicité digestive de grade 2 et 1 % de grade 3, 11 % de cas de toxicité urinaire de grade 2 et 5 % de grade 3.

Devant ces premiers résultats encourageants, les traitements délivrant une haute dose par RCMI se sont poursuivis. (41,42)

Cahlon et al. ont publié en 2008 une étude portant sur 478 patients ayant reçu 86,4 Gy dans la prostate par des fractions de 1,8 Gy. Au total, 66 % des patients ont reçu une hormonothérapie. La planification était basée en respectant des contraintes d'histogramme dose-volume rectales et vésicales : pas plus de 47 Gy dans 53 % du volume des deux organes et 30 % de la paroi rectale recevaient moins de 75,6 Gy. Les erreurs de repositionnement ont été corrigées au début de l'étude, par une imagerie portale hebdomadaire, ensuite par implantation de fiduciels et imagerie bidimensionnelle de basse énergie quotidienne. (43)

Selon la définition de l'ASTRO, les taux de survie sans rechute biochimique à cinq ans étaient respectivement de 99 %, 79 % et 72 % pour les patients atteints de cancer à risque faible, intermédiaire et haut et 98 %, 85 % et 70 % selon la définition de Phoenix (nadir + 2 ng/mL). Avec un suivi médian de 53 mois, 13 % des patients souffraient d'une toxicité tardive urinaire de grade 2 et moins de 3 % d'une toxicité tardive urinaire de grade 3. Au total, 3 % de patients souffraient d'une toxicité digestive de grade 2 et 0,4 % d'une toxicité digestive de grade 3. En analyse multifactorielle, la toxicité urinaire de grade supérieur ou égal à 2 était corrélée significativement avec les troubles urinaires préexistants et un l'âge de plus de 70 ans.

De Meerleer et al. a rapporté les résultats de 133 patients traités par irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité de 74 à 76 Gy. Avec un suivi médian de 36 mois, les taux de toxicité tardive de grade 2 rectale et urinaire étaient respectivement de 19 % et 17 %. Seulement un seul patient souffrait d'une toxicité rectale de grade 3 et 3 % des patients d'une toxicité urinaire de grade 3. Les taux de contrôle biochimique à trois ans étaient respectivement de 100 %, 94 % et 74 % pour les cancers de risque faible, intermédiaire et haut. (44)

En France, l'équipe de Val d'Aurelle de Montpellier a publié son expérience de 373 patients ayant reçu une RCMI de 80 Gy pour un cancer de la prostate, en respectant les contraintes de dose de l'essai 06 du Gétug. Les taux de toxicité rectale, urinaire et sexuelle tardive de grade supérieur ou égal à 2 étaient respectivement de 5,3, 5,9 et 41,7 %. En analyse multifactorielle, la dose reçue dans 50 % du rectum (> 25,6 Gy) était associée à une toxicité rectale tardive de grade supérieur ou égal à 2 ($p = 0,014$). L'existence d'un diabète avant le traitement était corrélée avec une toxicité urinaire tardive de grade supérieur ou égal à 2 ($p = 0,035$). (45)

Luo et al. a publié une comparaison dosimétrique basée sur les histogrammes dose-volume dans une série de 31 patients atteints de cancer de stade T1b-T2c. (40) Dans le groupe des patients atteints de cancer à risque, 74 Gy étaient délivrés, soit exclusivement à la prostate, soit après 50 Gy aux vésicules séminales. Le volume cible prévisionnel irradié par une technique de RCMI devait recevoir 99,5 % de la dose. Les histogrammes dose-volume ont été comparés entre la RCMI par cinq à sept faisceaux et une technique de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle « standard » par deux faisceaux latéraux et quatre obliques. L'analyse des résultats était statistiquement en faveur de la RCMI en termes de réduction des doses délivrées au rectum et à la vessie, que les vésicules séminales soient irradiées ou non.

À partir de l'essai hollandais testant une escalade de dose, les dossiers de 78 patients traités par irradiation de 78 Gy ont été analysés et comparés en fonction des techniques d'irradiation : une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle pour 37 patients et une RCMI avec un boost intégré contrôlé par imagerie portale pour 41. (46) Le taux de contrôle biochimique à cinq ans était meilleur avec la RCMI (70 % contre 60 %, $p = 0,3$). Le taux de réactions aiguës digestives de grade supérieur ou égal à 2 était plus bas avec la RCMI (20 % contre 61 %, $p = 0,001$). Il y avait moins de risque de toxicité aiguë urinaire ou tardive recto-urinaire avec la RCMI mais la différence, dans cette série, n'était pas significative.

En 2016, un groupe brésilien a rapporté les résultats d'un essai clinique randomisé comparant la radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) à la radiothérapie conformationnelle 3-dimensionnelle (3DCRT) pour le traitement du cancer de la prostate selon un schéma hypofractionné. (47)

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Les auteurs ont randomisé 215 hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé à recevoir une dose totale de 70 Gy en 25 fractions (2,8 Gy par fraction) en utilisant soit l'IMRT soit la 3DCRT.

Le groupe 3DCRT a présenté un taux de toxicité GU aiguë de grade 2, contre 9 % dans le groupe IMRT, et un taux de toxicité GI aiguë de grade 2, contre 7 % dans le groupe IMRT (P=0,001). Le taux maximal de toxicité GU tardive de grade 2 pendant toute la période de suivi était de 3,7 % dans le groupe IMRT contre 12,3 % dans le groupe 3DCRT (P=0,02). Le taux maximal de toxicité GI tardive de grade 2 pendant toute la durée du suivi a été de 6,4 % dans le groupe IMRT contre 21,7 % dans le groupe 3DCRT (P=0,001). à 5 ans, la survie sans échec biochimique était de 95,4 % dans le groupe IMRT et de 94,3 % dans le groupe 3DCRT (P 0,678).

RTOG 0126 est un essai de phase III qui a décrit le profil de toxicité chez des patients présentant un cancer de prostate ayant reçu une radiothérapie avec escalade de dose à 79,8Gy initialement en technique 3D, modifié après 1 an en RT avec modulation d'intensité (IMRT). 491 et 257 ont été traités par 3DCRT et IMRT, respectivement. (48)

Pour la toxicité GI/GU aiguë G2+, les analyses univariées et multivariées montrent une diminution statistiquement significative de la toxicité GI/GU collective aiguë G2+ pour l'IMRT. Pour la toxicité tardive GI G2+, l'analyse univariée montre une diminution statistiquement significative pour l'IMRT (p=0,039). En analyse multivariée, l'IMRT montre une réduction de 26 % de la toxicité GI tardive G2+ (p=0,099). La toxicité aiguë G3+ était associée à la toxicité tardive G3+ (p=0,005).

Au total, la RCMI apparaît comme une amélioration technique de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle permettant de délivrer des doses élevées à la prostate. Le taux de contrôle biochimique obtenu est similaire de celui de

la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle de dose équivalente. L'augmentation de la dose se fait au prix d'une toxicité faible de grade supérieur ou égal à 2 urinaire ou rectale. Néanmoins, ce gain dosimétrique nécessite un plateau technique plus performant et un environnement physique entraîné, de part l'utilisation des systèmes de planification de la dose (TPS) et des contrôles renforcés de qualité des collimateurs et des doses délivrées. Enfin, la procédure de RCMI en salle demande un temps de traitement plus long qu'une procédure de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec un apport de dose (nombre d'unités moniteur) plus important.

III. Optimisation de la radiothérapie avec modulation d'intensité standard : l'arc-radiothérapie avec modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) a beaucoup évolué au cours des dix dernières années, passant des techniques utilisant des faisceaux statiques (step and shoot ou sliding window), aux techniques d'arthérapie volumétrique modulée (volumetric modulated arc therapy, VMAT) et d'irradiation hélicoïdale (tomothérapie). (49)

Ces techniques permettent de réduire fortement la durée de la séance d'irradiation (environ 3 minutes, sauf en tomothérapie) et le nombre d'unités (MU), avec un bénéfice dosimétrique modéré pour les tissus normaux.(50)

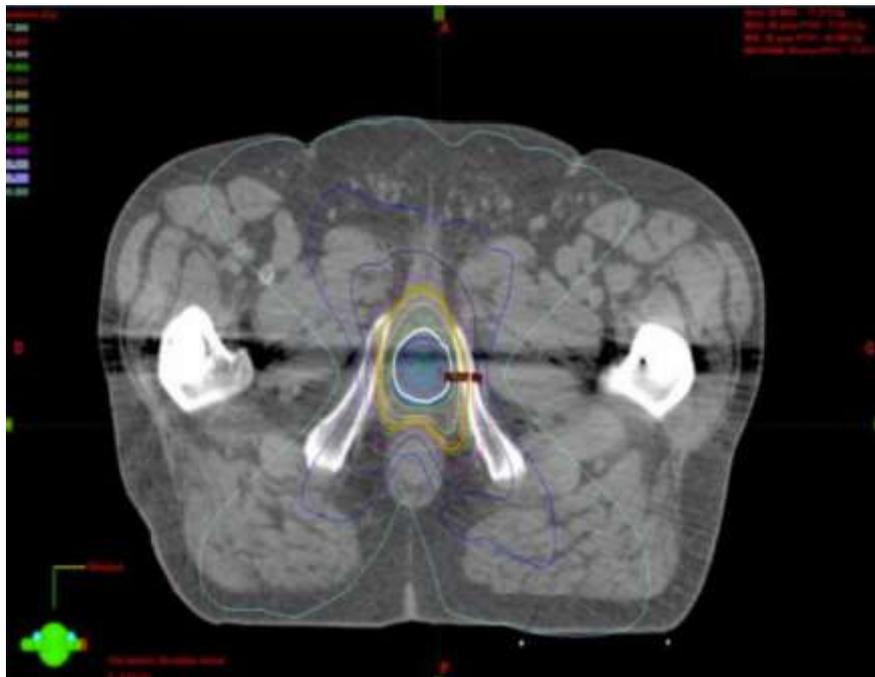
L'arthérapie volumétrique avec modulation d'intensité, proposée initialement par Otto présente une solution d'amélioration des paramètres machine pour un meilleur traitement. Deux constructeurs ont proposé des accélérateurs optimisés pour réaliser cette technique : ElektaTM avec le Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) et VarianTM avec le RapidArc.

L'Arcthérapie dynamique se différencie de l'IMRT statique par la rotation du bras au cours de l'irradiation, plusieurs paramètres évoluent pendant l'émission du rayonnement : la vitesse de déplacement des lames, la vitesse de déplacement en rotation de la source, le débit de dose et la rotation du bras.

Ce mouvement du bras permet donc de démultiplier les points d'entrée, multipliant ainsi les possibilités de délivrer la dose, et permettant donc de diminuer la dose aux organes à risque en se conformant au maximum au volume à traiter.

1. Planification et Optimisation dosimétrique en Arcthérapie :

Le processus de planification d'une arcthérapie est similaire à la planification inverse de l'IMRT. Elle consiste à la définition d'priorités supérieures ou inférieures qui définissent les données d'entrée pour les fonctions de pénalité d'optimisation.



**Figure 9 : Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité rotationnelle
le cas du cancer de la prostate**

L'algorithme d'optimisation IMRT à ouverture directe DAO a été conçu initialement pour la radiothérapie technique step-and-shoot. Par la suite, Shepard et

Earl et al. Ont proposé une expansion de DAO afin d'avoir un algorithme d'optimisation adéquat à l'arthérapie. (51)

Dans l'approche DAO, un nombre prédéfini d'ouvertures de faisceau et leurs MU sont optimisés par rapport à un nombre fixe d'angles de faisceau. Le VMAT est plus efficace et plus puissant que l'IMRT step and shoot car il profite de la liberté du mouvement à 360° du faisceau, permet la modulation du débit de dose pendant l'administration et délivre la dose d'une manière continue.

L'algorithme de planification de l'arthérapie est basé sur l'optimisation de la position des lames du collimateur multilames. Au cours de l'optimisation, plusieurs contraintes sont imposées au déplacement du CLM, à la vitesse de rotation de bras et à la variation de débit afin de rester dans les limites techniques de réalisation de l'accélérateur. Le processus d'optimisation débute avec un nombre restreint de points de contrôles, augmentant au fur et à mesure de l'optimisation de sorte à atteindre, au final, un nombre de 177, assurant un calcul de dose précis.

Afin d'atteindre un plan de traitement satisfaisant, il faut mettre en place les arcs, soit 2 arcs l'un allant de 179° à 181°, l'autre allant de 181° à 179° soit 2 rotations complètes, l'une en sens horaire et l'autre en sens antihoraire en double arc (DA), soit se limiter à un arc simple (SA).

Des recherches ont été publiées dans ce sens et ont conclu que les plans SA et DA sont des options similaires et acceptables pour la VMAT du cancer de la prostate, sauf pour le temps de traitement qui est plus court dans les plans SA par rapport au DA. (52,53)

Ces différentes études se sont concentrées sur la comparaison dosimétrique entre les plans SA et DA basée sur les distributions de dose pour le cancer de la

prostate mais aucune d'entre elles n'a pris en compte les déformations intrafractionnelles.

Une étude comparative a été réalisée pour comparer les plans de traitement à arc simple (SA) et à arc double (DA), en présence d'une déformation intrafractionnelle afin de déterminer quelle technique est supérieure en termes de couverture de la dose cible et d'épargner les organes à risque. Une dose de 78 Gy a été administré en 39 fractions pour couvrir 50 % du volume cible de planification, défini comme le CTV (prostate+vésicules séminales) plus 5 mm. (52)

Les résultats indiquent que les plans de traitement SA et DA pour le cancer de la prostate sont comparables en termes de couverture de dose de la cible et l'épargne des OAR meme en prenant les déformatins intrafractionnelles en considération. Les plans SA peuvent toutefois être exécutés en un temps de traitement plus court que les plans DA, ce qui entraîne une moindre gêne pour le patient et peut-être un meilleur gain thérapeutique.

Les distributions de dose et les indices dosimétriques des plans IMRT et VMAT sont cliniquement acceptables selon les exigences cliniques actuelles. Bien qu'il existe quelques petites différences dans les indices dosimétriques, il est probable que les plans de traitement IMRT et VMAT soient cliniquement indifférenciables. Les plans IMRT tendent à délivrer une dose plus élevée au PTV par rapport au VMAT, et les différences entre les paramètres dosimétriques tels que la dose moyenne, la V95 et la D95 sont statistiquement significatives. Toutefois, ces différences sont généralement très faibles, de l'ordre de 1 Gy ou 1 %. D'autre part, les plans VMAT permettent une épargne des organes sains légèrement supérieure.

Avec l'IMRT à champ statique, les parties du patient situées en dehors de tout champ de traitement reçoivent très peu de dose, alors qu'avec le VMAT, tous les tissus

situés à proximité du champ de traitement reçoivent une dose minimale d'environ 5 à 10 % de la prescription.

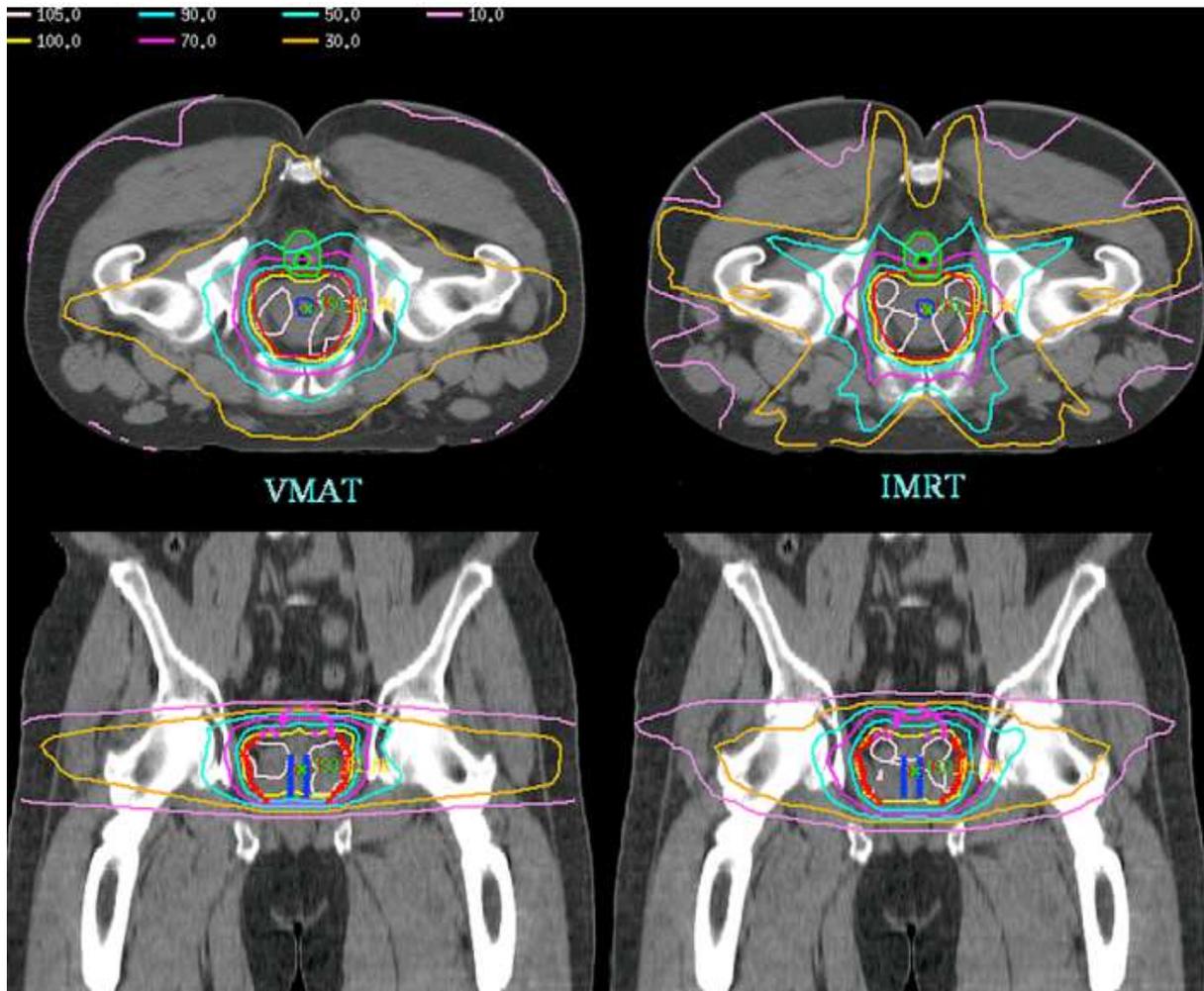


Figure 10 : Comparaison de la distribution des doses entre l'archothérapie volumétrique modulée (VMAT) et la radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT).

2. Rationnel scientifique de l'irradiation prostatique en arthrothérapie:

Les expériences cliniques encore limitées montrent un gain de l'archothérapie avec modulation d'intensité sur les modalités de RCMI habituelles.

L'équipe de Heidelberg a effectué une comparaison dosimétrique pour huit patients entre différentes techniques de RCMI : step and shoot, tomothérapie (MiMiC), radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et la solution VMAT avec un arc (VMAT 1) ou au moyen de deux arcs (VMAT 2), à une dose de 76 Gy. toutes les solutions

de RCMI protègent mieux les organes à risque de toxicité (meilleur gain pour la tomothérapie) que la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Le gain, à indice de conformité équivalent, en temps moyen d'une séance de traitement est en faveur VMAT 2 par rapport aux autres modalités. La séance passe de 12 minutes en tomothérapie à six minutes pour la RCMI en step and shoot et seulement 3,7 minutes et 1,8 minute pour respectivement VMAT 1 et VMAT 2. (54)

L'équipe du Memorial SloanKettering Cancer Center a publié une comparaison dosimétrique pour 11 patients recevant 86,4 Gy, soit par RCMI par cinq faisceaux, soit par VMAT. La rotation d'un arc a été utilisée en utilisant 177 faisceaux équidistants. Les ouvertures des collimateurs multilames et les débits de dose ont été optimisés par rapport à l'angle du gantry en fonction d'objectifs basés sur le volume de dose. L'analyse des résultats a montré une qualité dosimétrique peu différente, avec une meilleure épargne de la paroi rectale par un seul arc de VMAT. La différence majeure portait sur le nombre d'unités moniteur (UM) qui réduit en moitié (en moyenne 290 UM contre 642 UM) avec la VMAT. L'analyse de ces résultats, confirmés par d'autres équipes, a montré l'intérêt de cette technique pour diminuer le temps de traitement, avec un impact possible sur la qualité d'irradiation du fait d'un déplacement prostatique « intrafraction » diminué. (55)

IV. La radiothérapie stéréotaxique dans le cancer de la prostate:

La radiothérapie stéréotaxique est une forme de radiothérapie ultra-hypofractionnée, à dose ablative, préparée et réalisée avec une précision de positionnement millimétrique, avec contrôle de la cible et de son mouvement. D'un point de vue dosimétrique, elle se caractérise par un gradient de dose très étroit en dehors du volume cible.

La radiothérapie stéréotaxique repose sur deux grands principes : une localisation précise de la cible en trois dimensions et des doses élevées d'irradiation par fraction (plus de 6 Gy) permettant une irradiation en une à cinq séances.

Cette précision nécessite un repositionnement extrêmement précis du patient avec des systèmes d'imagerie (kV) à faible énergie, en tenant compte du niveau de dose et du gradient extrêmement étroit entre le volume cible et les tissus sains. L'équipement (table de traitement, accélérateur) et les dispositifs d'immobilisation doivent être adaptés à cette précision.

Le CyberKnife® et les nouveaux accélérateurs linéaires permettant la technique SBRT peuvent être envisagés. En effet, bien que la grande majorité des études stéréotaxiques du cancer de la prostate aient été réalisées avec le CyberKnife®, ces accélérateurs offrent la possibilité de traitements plus courts. En termes d'impact clinique, au contraire, il est difficile de se prononcer en faveur d'une machine spécifique car les études sont principalement dosimétriques. Le traitement doit être conforme aux recommandations du rapport 91 de l'ICRU.

1. Préparation à la stéréotaxie:

- ✓ **Mise en place des marqueurs intraprostatiques :** Trois ou quatre marqueurs fiduciaires doivent être implantés dans la prostate, espacés le plus possible et dans des plans différents afin de pouvoir être détectés sous l'accélérateur pendant la séance. Le temps écoulé entre la mise en place des marqueurs et la planification de la tomodensitométrie doit être au moins une semaine.
- ✓ **Réalisation d'un scanner de planification :** Le patient est installé en décubitus dorsal, les bras sur la poitrine ou le long du corps, avec des moyens de contention étanches. L'acquisition du CT est réalisée avec des coupes de 1 mm de L5 jusqu'aux petits trochanters. Une injection de produit de contraste est spécifiée

pour mieux individualiser la base de la prostate. L'IRM doit idéalement être réalisée après la mise en place des marqueurs radio-opaques, à condition qu'ils soient également visibles en IRM, afin de permettre un repositionnement rigide entre le scanner et l'IRM, conduisant finalement à une délimitation optimale de la prostate.

Pendant les séances de simulation et de traitement, le patient doit arriver si possible avec une vessie pleine et avec le rectum est vide (le patient doit évacuer ses selles quelques heures avant les quelques heures avant les séances de scanner et de radiothérapie, si nécessaire un laxatif et un lavement peuvent être proposés).

2. Définition du volume cible et des organes à risque :

- ✓ **le volume cible clinique (CTV) :** dépend du type de tumeur :
 - Tumeurs à faible risque : prostate seule
 - Tumeurs à risque intermédiaire favorable : prostate et base des vésicules séminales (1 à 2 cm)
- ✓ **volume cible de planification (PTV) :** CTV+ 5 mm dans toutes les directions spatiales, sauf 3 mm dans la direction postérieure.
- ✓ **Les organes à risque sont :** le rectum, le canal anal et la vessie (organes in toto), les têtes fémorales, le bulbe pénien, l'intestin grêle, le côlon sigmoïde, les testicules et l'urètre si possible (en cas d'IRM).

3. Prescription, planification et optimisation dosimétrique de la radiothérapie stéréotaxique prostatique

Le schéma le plus documenté dans la littérature correspond à une dose totale de 36,25 Gy à la prostate en 5 séances de 7,25 Gy chacune, sur une ou deux semaines.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

C'est celle qui correspond à l'étude britannique de référence PACE et à l'étude française TEMPOS/Gétug P14.

La dose prescrite 36,25 Gy doit être délivrée dans au moins 95% du PTV :

- ✓ En cas de traitement avec le CyberKnife® (faisceaux non coplanaires de 6 MV) : normalisation de la dose prescrite à l'isodose 75 à 85%.
- ✓ En cas de radiothérapie stéréotaxique avec un accélérateur linéaire utilisant une technique de modulation d'intensité (VMAT) et se conformant aux recommandations du rapport ICRU 83 (utilisation de faisceaux d'énergie ≤ 10 MV coplanaires ou non, incluant un ou deux arcs).

Le choix de ce pourcentage va largement déterminer le gradient de dose autour du volume cible et le potentiel du plan, c'est-à-dire la capacité du plan à représenter correctement les doses délivrées au volume cible et aux organes à risque, en tenant compte des incertitudes. L'objectif n'est pas d'obtenir une homogénéité dans la cible mais d'obtenir une conformité et un gradient de dose autour du volume cible. Pour obtenir un fort gradient, l'isodose périphérique choisie doit être située dans la pénombre des faisceaux.

Dans des conditions stéréotaxiques, étant donné que la dose est souvent très hétérogène à l'intérieur du PTV (jusqu'à 30 %), les valeurs D50 %, D98 %, D95 % et D2 % doivent être indiquées non seulement pour le PTV mais aussi pour le GTV et/ou le CTV. (55)

Les contraintes de dose des organes à risque sont celles tirées de la conférence de consensus britannique, en particulier de l'étude PACE, présentées dans le tableau ci-dessous. (29)

Tableau 6 : contraintes de dose dans les organes à risque en cas d'hypofractionnement extrême dans le cancer de prostate de NOVO (36,25 Gy en cinq fractions).

Organs at risk	Dose–volume histogram constraints	
	Parameter	Value
Rectum (in toto)	D50%	< 18.1 Gy
	D20%	< 29 Gy
	D1cm ³	< 36 Gy
Bladder (in toto)	D40%	< 18.1 Gy
	V37 Gy	< 10cm ³ (mandatory) and < 5cm ³ (if possible)
	Femoral heads	D5%
Bulb of penis	D50%	< 29.5 Gy
Digestive loops	D5cm ³	< 18.1 Gy
	D1cm ³	< 30 Gy
Testicles	Do not cross with non-coplanar beams	

Dx%: dose in x% of the considered volume; Dxcm³: dose in x cm³ of the considered volume; VxGy: volume receiving at least x Gy

V. Radiothérapie externe avec faisceau de protons : protonthérapie

La protonthérapie est utilisée pour traiter les patients atteints de cancer depuis les années 1950. Les initiateurs de la protonthérapie soutiennent que cette forme de RT pourrait présenter des avantages par rapport à la radiothérapie à base de rayons X (photons) dans certaines circonstances cliniques. Lors d'une irradiation médicale par un faisceau de particules lourdes chargées, la distribution de la dose en profondeur traduisant la variation du dépôt d'énergie dans les tissus irradiés, dessine une « courbe de Bragg » caractéristique dont le pic est particulièrement étroit pour les protons.

Si l'on tient compte aussi de la faible diffusion latérale du faisceau, l'intérêt balistique des protons est double :

- ✓ L'essentiel du dépôt d'énergie se fait dans une épaisseur de tissu réduite : il n'y a pas de « faisceau de sortie » au-delà du pic, la dose d'aval devenant négligeable sur quelques millimètres
- ✓ La pénombre latérale est moindre qu'avec des photons, tout au moins de 15 à 16 cm de profondeur, limite à partir de laquelle la dispersion géométrique du faisceau devient sensible.

Une énergie de 200 MeV permet aux protons d'irradier à la profondeur de 25 cm d'eau, ce qui répond aux nécessités de la radiothérapie prostatique. En pratique, les accélérateurs modernes produisent des faisceaux de protons de 230 à 250 MeV, suffisants pour couvrir tous les types d'indications thérapeutiques. Différentes opérations techniques conduisent à l'étalement du pic (spread out Bragg peak [SOBP]) en fonction de l'épaisseur tumorale traversée et à son ajustement à la tumeur en profondeur. Par ailleurs, la grande sensibilité des faisceaux de protons aux hétérogénéités tissulaires impose une mise en place optimale des faisceaux par rapport aux structures anatomiques et la réalisation de « compensateurs » d'hétérogénéité de haute précision.

1. Préparation à la protonthérapie prostatique:

Pour tirer un bénéfice clinique du potentiel balistique qu'offrent les faisceaux de protons, l'acquisition de l'ensemble des données physiques et morphologiques propres aux traitements doit être effectuée avec la plus grande rigueur : contours anatomiques externes et internes définis par scanographie et IRM fusionnées, identification des hétérogénéités tissulaires par scanographie, délimitation minutieuse des différents volumes cibles et organes à risque.

La mise en place des différents faisceaux et la reproductibilité du positionnement du malade au fil des séances est grandement facilitée par l'implantation de repères fiduciels. Toutefois, les traitements qui n'exigent pas un positionnement millimétrique sont réalisés de plus en plus souvent à partir de repères osseux reconstruits sur les digital reconstructed radiographs (DRR).

Les volumes cibles sont les mêmes que ceux de la radiothérapie par photons, incluant la prostate et une partie ou la totalité des vésicules séminales. Les patients présentant un risque intermédiaire avec un mauvais pronostic doivent recevoir une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires.

La dose de radiothérapie est la même que celle de la radiothérapie par photons. Il est suggéré d'augmenter la dose biologique équivalente en augmentant la dose totale.

2. Nouvelles technologies de la protonthérapie :

Parmi les avancées technologiques de ces dernières années dont le but est d'améliorer l'administration de la protonthérapie :

- ✓ L'utilisation des bras isocentriques rotationnels qui transforment le faisceau fixe en un faisceau en rotation isocentrique autour du patient ;
- ✓ Le spot-scanning, mini faisceau de quelques millimètres de diamètre balayant point par point l'ensemble du volume cible, qui permet d'optimiser la distribution de dose à la tumeur, plus particulièrement au niveau proximal
- ✓ l'intensity-modulated proton therapy (IMPT) : Technique de pencil beam scanning (IMPT), introduite au Paul Scherrer Institute (PSI) de Villigen (Suisse), qui réalise une dosimétrie inverse à l'instar de la RCMI photonique grâce à une liaison entre le logiciel du spot-scanning et le logiciel de dosimétrie.

En utilisant des techniques avancées, il convient de prêter attention aux points suivants :

- ✓ En termes de techniques, l'acquisition par le pencil beam scanning également connu sous le nom de radiothérapie par protons à modulation d'intensité, est recommandé pour améliorer encore la conformité du volume cible. Un dispositif de guidage d'image CBCT chargé sur le système peut être adopté pour assurer la précision du positionnement.
- ✓ Le rectum présente le principal organe exposé à plus de toxicité radio-induites vu sa proximité étanche avec le volume cible. L'injection du gel espaceur entre le rectum et la prostate doit être réalisée afin d'augmenter la distance entre la prostate et le rectum pour prévenir les fortes doses au niveau recta.
- ✓ Cette technique est sensée améliorer la réalisation de l'escalade de dose, ou l'administration d'un protocole hypofractionné en délivrant des dose biologiques équivalentes

3. Rationnel scientifique validant la protonthérapie prostatique:

La protonthérapie par faisceaux de 60 et 250 MeV améliore la distribution de dose au sein des tissus traités en permettant une conformation de haute précision. Cette supériorité balistique sur la radiothérapie par photons explique son émergence pour le traitement de la prostate, situées à proximité d'organes à risque et nécessitant une très forte dose.

✓ Escalade de dose par protonthérapie :

Les premiers essais portant sur l'apport de l'irradiation du cancer de prostate par protonthérapie ont tiré parti des propriétés de cette technique en épargnant les organes à risque pour délivrer une très forte dose au volume cible et réaliser une escalade de dose en toute sécurité. (56)

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Les études dosimétriques sont en faveur de la protonthérapie en termes de réduction de la dose moyenne délivrée aux tissus sains et de risque théorique de diminution du risque de cancer secondaire, ce que semblent confirmer les études cliniques de phase I/II de protonthérapie du cancer de prostate.

Shipley et al. (1995) ont mené un essai de phase III comparant l'irradiation externe par photons exclusive à irradiation externe par photons suivie d'un Boost avec la protonthérapie pour escalade de dose. 202 patients atteints d'un cancer de la prostate de stade T3-T4, N0-2 ont été randomisés entre :

- RT photons 50,4GY + photons 16,8Gy (67,2Gy)
- RT photons 50,4Gy + protons 25,2Gy (75,6 CGE)

L'escalade de dose pas protons comparée à une dose conventionnelle de 67,2 Gy par un boost de photons a amélioré de manière significative le contrôle local à 5 ans uniquement chez les patients présentant des tumeurs peu différenciées. Elle a augmenté les séquelles tardives de l'irradiation, sans différence de la survie globale, la survie spécifique à la maladie ou la survie totale sans récurrence dans aucun sous-groupe. (57)

Slater et al. (2004) ont mené un essai de phase II incluant 1255 patients atteints d'un cancer de prostate stade Ia-III, traités par une protonthérapie RT conventionnelle seule (74cGE) ou par une protonthérapie à 30CGE suivie d'une RT par photons de 45Gy. Les résultats en matière de survie sans rechute biochimique arrivaient à 75 % à 5 ans, 73 % à 8 ans, avec un spectre de tolérance acceptable.

Slater JD, Rossi Jr CJ, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:348-52.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Une étude de phase III randomisant la dose du boost en protons a retrouvé une meilleure probabilité de survie sans rechute biochimique sans majoration de la toxicité en augmentant la dose délivrée par protons

Zietman et al., 2005 ont randomisé 393 patients T1b-T2 (PSA < 15 ng/ml) dans un essai de phase III (essai PROG), avec comme objectif de comparer les résultats carcinologiques et toxiques d'une irradiation à dose totale de 70,2Gy en photons, contre une combinaison de photons jusqu'à 50,4Gy puis un complément par protons jusqu'à 79,2. Une meilleure survie sans échec biochimique a été constatée à 5 ans avec une escalade de dose plutôt qu'à dose conventionnelle, surtout chez les patients à haut risque. Cet avantage a été obtenu grâce aux protons sans augmentation de la morbidité urinaire ou rectale aiguë ou tardive de grade 3 selon la classification RTOG. (21,58)

De nombreuses études dosimétriques ont été réalisées pour tenter de comparer les plans d'IMRT basés sur les rayons X aux plans de protonthérapie afin d'illustrer la différence en épargnant la vessie et le rectum de doses plus élevées, mais ces études restent des modèles informatiques dont les résultats ne permettent pas de tirer des conclusions du bénéfice clinique.

Un rapport monocentrique prospectif sur les données de qualité de vie recueillies de a révélé une augmentation significative d'incontinence, de dysfonctionnement intestinal et d'impuissance à 3 mois, 12 mois et plus de 2 ans après le traitement par protonthérapie. (59)

Une comparaison prospective de la qualité de vie des résultats rapportés par les patients atteints d'un cancer de prostate localisé ayant reçu une RT à dose totale de 76Gy à 82Gy en technique IMRT (204 patients) et la protonthérapie (1234 patients) a

conclu qu'aucune différence n'a été observée dans les différences de score pour les symptômes intestinaux, l'incontinence urinaire, l'irritation/obstruction urinaire et la sexualité entre les 2 cohortes" après un suivi allant jusqu'à 2 ans. Cependant, les patients ayant reçu une IMRT ont signalé plus d'accélération de transit que le groupe de la protonthérapie. (60)

Une analyse rétrospective de Medicare portant sur 421 patients traités par protonthérapie et une cohorte appariée de 842 patients traités par IMRT a montré une toxicité génito-urinaire moindre à 6 mois pour les protons, bien que la différence ait disparu après 1 an. Aucune autre différence significative n'a été observée. La protonthérapie était nettement plus coûteuse que l'IMRT. (61)

La plus grande analyse rétrospective comparant l'IMRT à la protonthérapie a été réalisée à partir des données SEER-Medicare pour évaluer la différence en matière de morbidité gastro-intestinale, incontinence urinaire, morbidité urinaire sans incontinence, dysfonctionnement sexuel et fracture de la hanche. Avec un suivi de 80 mois, les auteurs ont conclu que les patients recevant une thérapie IMRT présentaient une morbidité gastro-intestinale significativement plus faible que les patients recevant une protonthérapie. (62)

Toutefois, il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives concernant les différences de toxicité ou d'efficacité de la protonthérapie et de la photonthérapie en raison des limites inhérentes aux études rétrospectives/observationnelles.

En conclusion, Le groupe d'experts du NCCN estime qu'il n'existe pas de preuve claire d'un avantage ou d'un inconvénient de la protonthérapie par rapport à l'IMRT, que ce soit en termes d'efficacité du traitement ou de toxicité à long terme. La protonthérapie conventionnelle de la prostate peut être considérée comme une

alternative raisonnable d'irradiation dans les centres disposant de la technologie et de l'expertise clinique appropriée.

Le souci qui se présente actuellement, est le coût de l'application de la protonthérapie pour le cancer de la prostate qui est le nettement plus élevé par rapport à la radiothérapie 3D ou à l'IMRT. Les essais cliniques de phase II/III sont le seul moyen de juger la faisabilité de cette technique ; cependant, dans de nombreuses situations, ils sont difficiles, voire impossibles à réaliser. Des cohortes conçues selon des méthodes similaires aux essais cliniques pourraient éventuellement collecter et analyser des données standardisées et exhaustives, afin d'améliorer les connaissances et les pratiques.

VI. Hadronthérapie : carbonthérapie

Les ions carbone sont des particules chargées avec un transfert d'énergie linéaire élevé, et par conséquent, ils assurent une meilleure distribution de la dose avec des effets biologiques plus importants sur les tumeurs par rapport aux photons et aux protons. Ils offrent des propriétés radiobiologiques avantageuses telles qu'une efficacité biologique relative croissante vers le pic de Bragg, un rapport de diffusion de l'oxygène réduit, et une dépendance réduite du fractionnement et du stade du cycle cellulaire, et ont été testés pour ces tumeurs urologiques au National Institute for Radiological Sciences depuis 1994.

L'hadronthérapie utilise les propriétés balistiques des protons ou des ions lourds qui sont capables de délivrer une dose thérapeutique efficace à un volume cible. Ainsi, cette technique réduit la dose reçue par les tissus sains et ne cible que le volume à traiter. Ces traitements sont donc plus précis et, potentiellement, plus efficaces et moins toxiques.

1. Description technique :

Dans un système de carbonthérapie moderne, des ions carbone accélérés à une énergie variable donnée sont délivrés aux patients sous la forme d'un faisceau en pencil beam de 5 mm de diamètre et de pic de Bragg pour former une zone locale à forte dose, qui est balayée séquentiellement sur un volume cible. (63)

La séquence de délivrance du faisceau est conçue à l'aide d'un système de planification du traitement afin d'obtenir une distribution optimale de la dose dans volume cible, dont la structure physique a été modélisée numériquement sur l'imagerie CT de planification. Le facteur de renforcement, ou l'EBR, est pris en compte dans les algorithmes d'optimisation de la dose des systèmes de planification du traitement pour prescrire des doses équivalentes curatives.

2. Rationnel scientifique de la carbonthérapie:

La carbonthérapie est utilisée pour le traitement du cancer de la prostate depuis 1995. Dans l'étude initiale (protocole 9402), des patients présentant un adénocarcinome de la prostate confirmé histologiquement ont été recrutés jusqu'en décembre 1997, et la dose a été augmentée de 54 Gy (EBR) à 72 Gy (EBR) en 20 fractions. Dans cette étude, les patients atteints de T2b-T3N0M0 étaient éligibles. Cette étude a établi la dose tolérable de base pour le rectum et la méthodologie basique de la carbonthérapie pour le cancer de la prostate. (64)

La deuxième étude (protocole 9703) a été initiée en janvier 1998, le cancer de la prostate T1-T3 N0 a été traité par CIRT seule, ou combinée à l'ADT si les facteurs de risque, qui ont conduit à déterminer une dose recommandée de 66,0 Gy (RBE) pour les tumeurs localement avancées et les tumeurs de stade précoce. (65)

Sur la base de ces résultats, une étude de phase II (protocole 9904) a été lancée en 2000 pour valider la faisabilité et l'efficacité de la CIRT en utilisant un champ réduit

avec le fractionnement de dose recommandé (66,0 Gy (EBR) en 20 fractions sur 5 semaines) (66). Le taux de survie sans récurrence biochimique à 4 ans était de 87 %, et des événements GU et GI de grade 2 ont été observés chez seulement 2 % et 5 % des patients, respectivement, sans morbidité de grade 3 ou plus.

Après l'étude de phase II, une dose plus faible de 63,0 Gy (EBR) en 20 fractions a été évaluée avec succès dans le but de réduire les toxicités tardives. Par conséquent, la technique de carbonthérapie appropriée et la dose recommandée de 63Gy en 20 fractions ont été établies et confirmées vers 2006. (67)

Un essai prospectif chinois de phase II (2022) randomisé et contrôlé a évalué l'efficacité et la sécurité de l'irradiation par ions carbone guidée par imagerie fonctionnelle avec boost intégré simultané pour le cancer de la prostate localisé chez 140 patients atteints de cancer de prostate localisé. Les stratégies de traitement étaient divisées en bras A (radiothérapie par ions carbone à 65,6 Gy en 16 fractions) et le bras B (radiothérapie par ions carbone SIB de la tumeur maligne visible par imagerie à 72Gy en 16 fractions). (68) L'observation des toxicités liées au traitement après le traitement, de la survie sans rechute biochimique, survie globale et survie sans progression, ainsi que l'évaluation de la qualité de vie permettent d'explorer de manière préliminaire l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie par ions carbone SIB pour le cancer de la prostate localisé et de déterminer le mode de traitement optimal par ions carbone pour le cancer de la prostate localisé.

Une étude rétrospective a eu pour objectif d'évaluer et de rapporter le résultat carcinologique et la toxicité de la carbonthérapie pour le cancer de la prostate chez les patients âgés de 75 ans et plus, atteints d'un cancer de prostate à haut risque, traités avec des protocoles hypofractionnés, en comparaison avec des sujets homologues plus jeunes.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

L'analyse des résultats a démontré un effet curatif carcinologique de cette technique équivalent dans les deux groupes, cependant la SG était raccourcie chez les sujets âgés à cause de comorbidités associées dans la population âgée, majoritairement par survenue d'événements cardiovasculaires.

Depuis octobre 2018, un protocole de carbonthérapie à 4 fractions est testé dans le but de poursuivre l'ultra-hypofractionnement (protocole 1891, UMIN000032340). Cet essai consiste à commencer avec une dose totale de 36 Gy, puis à augmenter la dose, tout en confirmant l'absence de toxicité sévère, pour finalement atteindre 44 Gy (EBR). Au total, 60 patients ont été recrutés en octobre 2020, et ils sont actuellement en phase de suivi post-traitement.

Tableau 7 : quelques études évaluant le rapport bénéfice/toxicité de la carbonthérapie pour le traitement de la prostate.

Study	Type	Treatment (dose)	n	Median follow-up time (years)	Actuarial follow-up time (years)	FFBF (%)			RTOG late grade 3-4 toxicity (%)	
						L	I	H	Genitourinary	Gastrointestinal
Carbon-12										
Tsuji et al. ³⁹ (2005)	Phase I/II	¹² C (54-72 GyE)	201	2.5	5	100	100	80	0	0
Akakura et al. ³⁸ (2009)	Phase I/II	¹² C (66-72 GyE)	69	3.9	5	83	83	83	6	6
Ishikawa et al. ^{40,41} (2006, 2012)	Phase II	¹² C (57.6-66 GyE)	1,100	3.6	5	90	97	88	1	<1

VII. La curiethérapie prostatique :

Alternative à l'EBRT, la curiethérapie de la prostate consiste à délivrer une dose focale en plaçant des sources de rayonnement scellées dans la prostate. Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé la curiethérapie permanente à bas débit de dose (LDR) et la curiethérapie temporaire à haut débit de dose (HDR) sont des modalités établies dans l'arsenal thérapeutique. L'intensité du rayonnement suit la loi de l'inverse du carré ; par conséquent, la curiethérapie permet de délivrer des doses très élevées directement en intraprostatique, avec un gradient de dose net très important établissant une conformité élevée au volume cible, et une délivrance de dose à environ 3 mm au-delà de la capsule.

L'avantage de la curiethérapie est l'application rapide en une journée ne limitant pas les activités normales, et le risque d'incontinence minime chez les patients n'ayant pas subi de résection transurétrale de la prostate antérieure, et la fonction érectile est préservée à court terme.

La curiethérapie reste un geste invasive nécessitant une anesthésie générale et exposant le patient à un risque de rétention urinaire aiguë. Les symptômes mictionnels irritatifs peuvent persister jusqu'à 1 an après l'implantation. Le risque d'incontinence est plus élevé après une RTUP avec un dysfonctionnement érectile progressif sur plusieurs années.

Les techniques actuelles de curiethérapie tentent d'améliorer l'implantation des grains radioactifs et la distribution de la dose de rayonnement.

1. Sélection des patients pour la curiethérapie prostatique :

L'indication de la curiethérapie de la prostate repose sur une estimation du rapport bénéfice/risque attendu pour le patient, compte tenu de son espérance de vie (âge, comorbidités), du pronostic du cancer, de la faisabilité de la procédure de

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

curiethérapie (techniques, anesthésie, etc.) ainsi que la modalité thérapeutique (curiethérapie seule ou en association avec une radiothérapie externe) en termes d'efficacité et de sécurité par rapport aux autres alternatives thérapeutiques.

Les indications de la curiethérapie prostatique :

- **LDR seule** : La curiethérapie en monothérapie utilisant des implants permanents de grains d'iode 125 est un traitement alternatif standard pour les cancers dont le pronostic est favorable selon la classification du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (stade T1c-T2a, PSA ≤ 10 ng, un score de Gleason ≤ 6). Chez les patients appropriés, les taux de contrôle du cancer semblent comparables à ceux de la prostatectomie radicale (plus de 90 %) pour le cancer de la prostate à faible risque avec un suivi à moyen terme. Elle reste une option à discuter pour le risque intermédiaire favorable. (69)
- **HDR seule** : La curiethérapie HDR seule ou en deux ou trois fractions (27 Gy en deux fractions ou 34,5 Gy en trois fractions) peut être une alternative à la curiethérapie à l'iode 125 pour traiter les cancers de prostate à faible risque ou intermédiaire favorable mais n'a pas été validée.
- **Radiothérapie externe associée à une curiethérapie** : Les indications de la curiethérapie HDR sont potentiellement plus larges que celles de la curiethérapie LDR, utilisée pour les cancers de prostate à risque intermédiaire ou élevé en association avec la radiothérapie externe. Il s'agit d'une technique qui facilite le traitement de la propagation extracapsulaire, de la propagation aux vésicules séminales, le traitement des patients ayant des antécédents de RTUP ou un volume prostatique supérieur à 60 cm³.

Les contre-indications relatives à la technique sont :

- Un volume prostatique > 60 mL

- L'existence d'un lobe médian
- Un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants.
- Le jeune âge ne doit pas être une contre-indication à la curiethérapie, les résultats chez les patients de moins de 60 ans étant équivalents à ceux des patients plus âgés.

2. Types de curiethérapie prostatique :

a. Curieithérapie à bas débit de dose LDR : permanente

La curiethérapie de bas débit de dose repose sur l'insertion de grains radioactifs délivrant leur rayonnement sur plusieurs semaines, Le Groupe européen de curiethérapie de l'European Society for

Dans le traitement du cancer précoce de la prostate, la curiethérapie transpérinéale guidée par les ultrasons, utilisant des implants permanents d'iode 125 ou de palladium 103, s'est avérée être une thérapie alternative à la prostatectomie radicale avec des résultats équivalents à moyen et long terme.

✓ Technique :

○ Choix des grains :

Types de l'isotope : Les grains implantés peuvent être de l'iode 125, dont la demi-vie est de 60 jours, du palladium 103, dont la demi-vie est de 17 jours ou du césium Cs-131 dont la demi-vie est 10 jours. L'expérience clinique en littérature a révélé que l'application du Pd-103 peut réduire les toxicités liées au traitement par rapport à l'isotope I-125. Une demi-vie plus courte de l'isotope accélère la délivrance de la dose, par exemple, le Cs-131 peut délivrer 90% de la dose en 33 jours, contre

204 jours pour l'I-125. Par conséquent, une demi-vie plus courte peut être plus efficace pour les cas de CaP plus agressifs.

Grains libres ou liés : Les premières applications utilisaient des grains liés (intégrés à intervalles réguliers sur un fil résorbable), puis des grains libres, placés individuellement à l'aide d'un applicateur spécifique (applicateur Mick). Plus récemment, des techniques mixtes ont été développées permettant l'implantation de grains sources avec des écarteurs intermédiaires insérés extemporanément.

- **Pré-planification :**

Afin d'évaluer la quantité et la distribution de la radioactivité, il est essentiel de mesurer le volume de la prostate préalablement en pré-planification. Le patient est placé dans la même position de la procédure d'implantation ; des coupes échographiques de 5 mm de la prostate, de la base à l'apex, sont réalisées à l'aide de l'unité d'étagement. L'urètre doit être positionné sur la rangée verticale centrale de la grille.



**Figure 11 : grille utilisée pour l'insertion des cathéters porteurs des grains de la
curiethérapie LDR**

Les coordonnées de la grille apparaissent sur chaque coupe et peuvent être utilisées pour planifier le nombre exact et la position des sources nécessaires pour couvrir le volume cible.

L'échographie de planification peut être réalisée en ambulatoire sans anesthésie, ou avec une sédation qui facilite la reproduction de la position du patient pour le traitement.

- **Volumes cibles : Définitions de l'ICRU relatives à la curiethérapie de la prostate LDR**
- **Gross tumour volume (GTV) :** Le GTV ne peut être défini que pour les stades tumoraux supérieurs à T1c. A partir de ce stade, la zone tumorale peut être identifiée, non seulement par le toucher rectal, mais aussi par des examens radiologiques, notamment l'échographie transrectale, l'IRM et la spectroscopie. Dans le cas d'une maladie T3, l'extension extra-capsulaire ou dans les vésicules séminales peut être visible à l'imagerie et incluse dans le GTV, bien qu'en général ces patients ne soient pas des vrais candidats à la curiethérapie LDR.
- **clinical target volume (CTV) :** le volume qui contient le GTV et inclut la maladie microscopique. La délimitation du CTV est basée sur la probabilité de présence de cellules malignes infracliniques en dehors du GTV. La probabilité d'extension microscopique peut exister même aux stades très précoces à différentes distances autour du GTV pouvant atteindre les 2 lobes. En considération de ce comportement, il est recommandé d'inclure la totalité de la prostate dans le CTV.
- **Planning target volume (PTV) :** La marge entre le CTV et le PTV peut être réduite au minimum en curiethérapie car il n'y a pas de possibilités importantes d'erreur de positionnement. Les incertitudes sont liées au placement des grains. La

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

superposition de la grille d'implantation sur les images échographiques tout au long de la prostate permet aujourd'hui de garantir l'implantation correcte des grains dans une direction x/y exacte. L'implantation correcte des graines dans la direction longitudinale (z) peut être plus difficile.

- **Prescription et planification dosimétrique :**

- **Planification pré-implantation :**

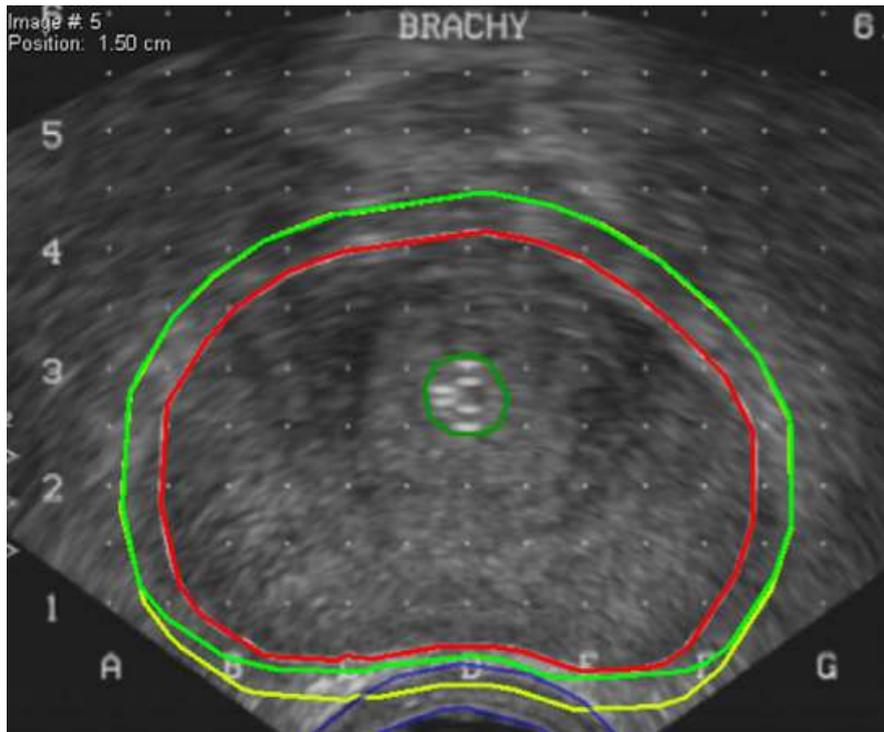
GTV : doit être délimité sur les images acquises par échographie avant l'implantation. Pour le mieux localisé, une corrélation avec l'IRM et la spectroscopie de la bobine endo-rectale est souhaitable.

CTV : Le volume cible clinique pour la dosimétrie pré-implantation doit être la prostate avec une marge. Cette expansion 3D peut être limitée en postérieur à la paroi rectale antérieure et en haut au col de la vessie.

PTV : En utilisant la dosimétrie 3D in vivo et la fluoroscopie en plus de l'échographie pour éliminer les erreurs dues au placement des grains, il n'est pas nécessaire de procéder à une expansion à partir du CTV pour définir le PTV, c'est-à-dire $PTV = CTV$.

Organes à risque :

- **Urètre prostatique :** La visualisation de l'urètre peut être obtenue grâce l'utilisation d'une sonde urinaire.
- **Rectum :** en utilisant l'échographie transrectale, la visualisation de la paroi rectale antérieure ne pose aucun problème mais peut introduire des artefacts dus au déplacement et à la distension.
- **Bulbe pénien et/ou faisceaux neurovasculaires :** en cours d'exploration.



**Figure 12 : Définitions du CTV avant implantation des grains de curiethérapie LDR
prostatique :**

prostate (rouge) ; urètre prostatique (vert foncé) ; CTV (expansion tridimensionnelle de la prostate - 3 mm dans chaque direction) (jaune) ; CTV limité à la paroi rectale antérieure (expansion tridimensionnelle de la prostate - 3 mm dans chaque direction et 0mm en postérieur) (vert clair).

– Dose prescrite :

Lors d'une curiethérapie exclusive à faible débit avec des grains d'iode 125, la dose recommandée par l'ESTRO/EAU/EORTC GEC-ESTRO et l'AAPM-TG-64 est de 145 Gy, qui est la dose périphérique minimale à la marge de la prostate. La dose peut arriver à 160 Gy pour l'ABS et l'ASTRO.

La dose standard à l'isodose de 100 % lors de l'utilisation d'une source en Paladium 103Pd, la dose recommandée est de 125 Gy. (NIST 99)

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Si la curiethérapie est utilisée en complément d'une irradiation externe de 46GY à 50 Gy, En association avec la radiothérapie externe, la dose recommandée est de 110 Gy. (70,71)

– Paramètres dosimétriques liés aux définitions de l'ICRU pour la prescription de la dose

- Le GTV doit être englobé par l'isodose de 150 %.
- Le CTV : les contraintes de doses reçues par des pourcentages de volume sont présentées sur le tableau ci-dessous.
- Contraintes de doses aux OAR :

Rectum : D2cc < 145 Gy. D0.1cc (Dmax) < 200 Gy.

L'urètre prostatique : D10 < 150% de la dose prescrite, D30 < 130% de la dose prescrite.

Tableau 8 : doses recommandées pour les volumes cibles en curiethérapie à faible débit de dose pour le Cancer de la prostate

Target volumes	ESTRO EAU EORTC [71]	ACR [48]
GTV	D100% > = 150%	NA
CTV	V100% > 95%	V100% > 90%
	D90% > 100%	D90% > 100%
	V150% < 50%	V150% < 50%

Values expressed as % of target volume and of prescribed dose. GTV: gross target volume; CTV: clinical target volume; ESTRO: European Society for Radiotherapy; EAU: European Association of Urology; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ACR: American College of Radiology.

– Procédure d'implantation

L'implantation peut être réalisée sous anesthésie générale ou rachidienne. Le patient est placé en position de lithotomie avec une échographie transrectale et une grille en position. Un produit de contraste peut être inséré dans la vessie pour faciliter la visualisation lors de la fluoroscopie et un gel contenant de l'air peut être placé dans le cathéter pour visualiser l'urètre prostatique à l'échographie. La position d'implantation doit correspondre au plan préalable.

La prostate étant très mobile, il est utile de stabiliser le mouvement de la prostate par deux ou trois aiguilles de stabilisation qui sont positionnées avant l'insertion des sources.

Les coordonnées de l'implant sont déterminées à partir du modèle et la profondeur d'insertion est déterminée par une combinaison d'une fluoroscopie par ultrasons. Les sources à l'intérieur des aiguilles de l'implant sont insérées par voie percutanée sous contrôle échographique direct selon le préplan ou avec une dosimétrie in vivo dans une procédure en une seule étape.

– **Planification Post-implantation :**

L'ESTRO recommande qu'elle soit effectuée quatre à six semaines après l'implantation pour réduire le gonflement, mais une évaluation précoce à J0/J1 peut permet de vérifier si la qualité de l'implantation est conforme.

Une étape critique de la dosimétrie post-implantation est l'identification des grains dans la cible. ESTRO-EAU-EORTC guidelines recommandent La réalisation d'un scanner pour mieux visualiser la position des grains. Il existe un faible risque de perte ou de leur migration. En fonction de la technique d'implantation et du type de grains utilisés (libres ou grains solidaires), les taux de migration varient entre 1 % à 15 %.
(72,73)

Comme les sources apparaissent sur plus d'une coupe CT, elles peuvent être détectées facilement, mais leurs comptage est difficile, par conséquent tous les patients doivent réaliser des radiographies simples de la zone implantée pour permettre un comptage précis à des angles différents pour les identifier.

S'il manque des grains, en particulier lorsque des sources libres sont utilisées, une radiographie thoracique est également recommandée.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Une fois le comptage des grains est réalisé, L'introduction du nombre de grains dans le système de planification du traitement permet leur localisation par la recherche automatique sur des coupes CT ou IRM.

– Contourage de la prostate et des organes à risque

Alors que le CT est le meilleur pour le positionnement des sources intraprostatiques, l'IRM est l'option la plus utile pour le contourage des volumes.

Les termes classiques de l'ICRU, tels que CTV et PTV, mais aussi ETV (evaluated target volume), apparaissent fréquemment dans les rapports sur la dosimétrie post-implantation

GTV : Après l'implantation, il est quasi impossible de l'identifier avec les artefacts des sources implantées sur les images scannographiques.

Les définitions du CTV et du PTV restent les mêmes que celles indiquées avant planification

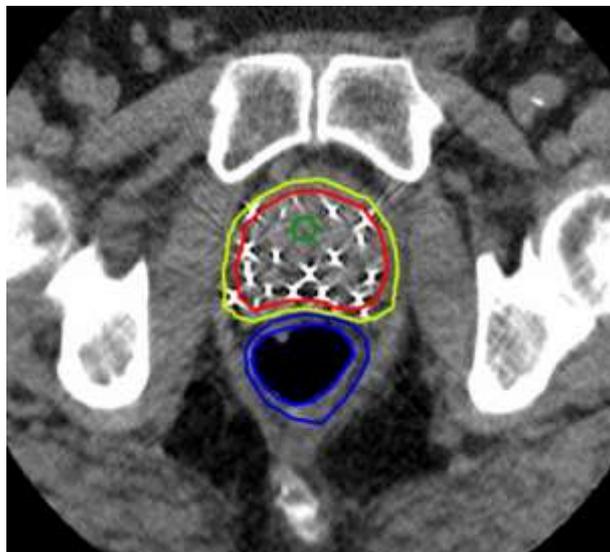


Figure 13 : Définitions post-implantation des grains du CTV pour la curiethérapie LDR . CTVP = CTV-prostate (rouge); CTV-PM = CTV-prostate avec marge de 3mm (jaune); urètre prostatique (vert); paroi rectale (bleu)

– évaluation post-implantation :

Tous les implants doivent être soumis à une évaluation post-implantation. Cette évaluation doit être basée sur l'imagerie 4 à 6 semaines après l'implantation, au moment où l'œdème initial s'est résorbé. L'imagerie optimale comprendra l'IRM, mais si elle n'est pas disponible, le CT seul est suffisant.

Cela garantit un bon contrôle de la qualité de l'implantation et il est désormais bien établi que la probabilité d'obtenir un contrôle biochimique est liée à la qualité de l'implant. Cela ne peut être évalué que par une dosimétrie détaillée post-implantation.
(74,75)

b. La curiethérapie à haut débit de dose : HDR

La curiethérapie à haut débit de dose (HDR-BT) est une forme de curiethérapie dans laquelle des sources de rayonnement de haute activité (l'iridium-192, cobalt 60) sont placées temporairement dans la prostate, généralement sur deux ou trois fractions. La conformité de l'irradiation reçue par la prostate et les organes à risque est définie par une optimisation des temps d'arrêt à chaque position d'arrêt de la source (tous les 2.5 à 5 mm)

D'un point de vue radiobiologique, la curiethérapie tire également parti du faible rapport alpha/bêta du cancer de la prostate, vu qu'elle permet de manière optimale de réaliser une escalade de dose conforme et focale, en exploitant ainsi les avantages radiobiologiques de l'hypofractionnement extrême.

✓ **Avantages de la curiethérapie HDR par rapport à la BT-LDR :**

Ce type de curiethérapie élimine les incertitudes dosimétriques liées à la migration éventuelle des implants permanents et aux modifications de l'anatomie de la prostate et des organes à risque pendant la mise en charge et lors de la résorption des altérations inflammatoires et des saignements post-implantation. L'irradiation temporaire évite également la migration extra-prostatique des sources (peu

fréquente) vers le poumon, les voies urinaires ou lors des rapports sexuels, qui peut se produire avec la curiethérapie LDR. La variation des temps d'arrêt des sources peut optimiser la distribution de la dose. Contrairement à la curiethérapie LDR la qualité ne peut pas être contrôlée après le traitement.

✓ **Choix de l'Isotope:**

Les recommandations de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) et de la Société européenne de radiothérapie et d'oncologie (ESTRO) présentent depuis 2012 le principal support orientant les calculs de dose pour les sources de curiethérapie à haute énergie (énergie moyenne supérieure à 50 keV)

- L'Iridium 192Ir est fréquemment utilisé pour délivrer une dose de RT par curiethérapie HDR. Il a une demi-vie de 73,81 jours.
- le cobalt 60 est en 2^{ème} lieu avec une demi-vie de 5,27 ans, puis le césium 137 qui a une demi-vie de 30,07 ans qui permet une utilisation très durable.

✓ **Technique :**

Le débit de dose élevé (environ 1,6 à 5,0 Gy/min) nécessite un contrôle de qualité rigoureux, le conditionnement initial de la source lors de la délivrance de la dose au patient (système de calcul de la dose). La Commission internationale de protection radiologique (CIPR) recommande que la curiethérapie HDR soit réalisée dans une unité dédiée, avec une limitation maximale des mouvements du patient entre la mise en place des cathéters et la délivrance de la dose.

– **Implantation :**

La curiethérapie de la prostate HDR est généralement réalisée sous anesthésie générale ou rachidienne, sous guidage échographique transrectal (TRUS). Les 14 à 18 aiguilles sont généralement placées par voie transpérinéale avec une distribution périphérique modifiée pour éviter une dose uréthérale excessive.

La visualisation urétrale pour la mise en place et la planification est essentielle pour limiter la dose urétrale élevée qui peut augmenter la toxicité, y compris la dysurie, la rétention aiguë d'urine ou la survenue de sténoses tardives distales. Afin d'éviter ces complications, il est recommandé de sélectionner des patients avec une prostate moins de 60 cc et un faible risque de rétention urinaire (c'est-à-dire un score AUA/IPPS ≤ 15).

Les aiguilles périphériques sont placées en intracapsulaire, voire extracapsulaire dans les stades T3a et T3b, à une distance minimale de 5 mm du rectum. Les aiguilles centrales couvrent la base et l'apex de la prostate.

– **Imagerie de planification post-implantation :**

Une fois les cathéters positionnés, une Imagerie est réalisée pour les contours et la dosimétrie: CT, US ou IRM. La problématique sous-jacente de la TDM et IRM est la nécessité de modifier la position du patient et augmentation du risque des déplacements des cathéters dans la direction inf/sup (Tiong et al 2010 , Whitaker et al 2011). Par conséquent, l'imagerie à ultrasons au bloc est à privilégier, La planification par ultrasons de la curiethérapie à haut débit de dose permet aux patients atteints de cancer d'être appliqués, imagés, planifiés et traités sans changer de position.

L'imagerie flourosopique avec un contraste dilué peut faciliter le placement adéquat des cathéters de curiethérapie à la base en plus de la vue échographique sagittale, et la cystoscopie rétrograde pour visualiser la tente de la muqueuse vésicale contre les pointes de l'aiguille sans pénétration de la vessie dans la muqueuse.

Le délai entre l'acquisition du scanner et le traitement ne doit pas dépasser une heure. Si un schéma de traitement avec plusieurs fractions est choisi, un nouveau plan

de traitement doit être calculé avant chaque séance pour tenir compte du décalage des vecteurs en interfraction.

– **Doses et fractionnement :**

Contrairement à la curiethérapie LDR, aucune recommandation standard n'a été établie concernant la dose totale, le nombre d'implants et le nombre de fractions selon l'indication. Cependant, les différentes équipes ont tendance à prescrire la dose dans 90 à 95 % du CTV, avec une dose urétrale maximale ($D_{0,1 \text{ cm}^3}$) inférieure à 120 % de la dose prescrite (correspondant à 120 Gy EQD2) et une dose maximale rectale inférieure à 75 % de la dose prescrite (correspondant à 75 Gy EQD2)

– **Planification de traitement :**

La planification inverse est un outil utile pour la curiethérapie de la prostate HDR, étant donné le nombre élevé de cathéters, de multiples combinaisons de positions et de temps d'arrêt sont possibles. Il convient toutefois de prêter une attention particulière à la localisation des positions de la source active ainsi qu'aux variations des temps d'arrêt entre deux positions. La délimitation du volume de la vessie en contact avec le volume cible et la définition d'une contrainte d'optimisation de cet organe et de la partie proximale de l'urètre peut permettre de contrôler l'activation de positions d'arrêt aberrantes et de limiter le risque de complications. La vérification de la position distale des aiguilles avant l'irradiation peut également limiter le risque de sténose de l'urètre membraneux.

Le rapport dosimétrique standardisé de la curiethérapie HDR devrait inclure : la dose délivrée par la radiothérapie externe, le type de curiethérapie (temps réel avec ultrasons, différé différé avec CT-scan), le nombre de fraction(s) et la dose par fraction, le nombre d'aiguilles et le nombre d'implants, le temps de l'irradiation pour chaque position d'arrêt par aiguille.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Ci-dessous, les contraintes de doses des volumes cibles et des OAR à respecter en délivrant une curiethérapie HDR complémentaire à une RT externe :

Tableau 9 : recommandations pour la curiethérapie à haut débit de dose en association avec la radiothérapie externe.

Volumes	ESTRO [44]	ABS [43]	Sunnybrook/Toronto [38,40]
Prostate	1 to 3 fractions D90% ≥ 100% V100% ≥ 95% Raised: COIN, V150/V100 and V200	1 to 4 fractions V100% > 90% V100% ≥ 95%	15 Gy in 1 fraction D90% ≥ 107% V95% ≥ 100% V100% ≥ 97% V150% < 35%–40% V200% ≤ 11%–14% D _{max} < 80%–88%
Rectum	D2 cm ³ ≤ 75 Gy EQD2 Raised: D0.1 cm ³	D2cm ³ < 70% V75% < 1 cm ³ V75% < 1% D _{max} < 80%	D _{max} ≤ 110%–125% D10% ≤ 64% V80% ≤ 0.05 cm ³
Urethra	D0.1 cm ³ ≤ 120 Gy EQD2 D10% ≤ 120 Gy EQD2 D30% ≤ 105 Gy EQD2	D _{max} ≤ 110%–125% D10% ≤ 118% V100% ≤ 90% V115% ≤ 1% V125% ≤ 1 cm ³ V75 ≤ 1 cm ³	D _{max} ≤ 118%–123% D10% ≤ 116%
Bladder		V75 ≤ 1 cm ³ D _{max} ≤ 80%–100%	D _{max} ≤ 80%

Dx: minimal dose received by x% of volume, Vx: recipient volume x% of the dose. ESTRO: European Society for Radiotherapy; ABS: American Brachytherapy Society; COIN: conformal index; EQD2: dose equivalent delivered by fraction of 2 Gy. (cumulative dose: external beam and brachytherapy).

– Procédure post-thérapeutique :

Le cathéter urinaire est généralement retiré après l'intervention ou laissé en place jusqu'au lendemain de la curiethérapie. L'hydratation est poursuivie afin de surveiller la reprise d'une miction normale avant que le patient ne quitte l'unité. En cas de rétention urinaire, une sonde urinaire à demeure est généralement laissée en place pendant plusieurs jours en attendant que l'inflammation ou les ecchymoses liées à l'implantation des aiguilles s'atténuent.

a. Curiothérapie assistée par robot (LDR, HDR) :

Au cours de la dernière décennie, l'intégration de robots et d'outils d'automatisation dans les systèmes de délivrance de la curiethérapie a connu des progrès considérables. Ces systèmes visent à améliorer le paradigme actuel en permettant une plus grande précision et exactitude dans le placement des grains, en améliorant le calcul optimal des localisations des grains, en minimisant les

complications chirurgicales et en réduisant l'exposition du personnel médical aux radiations.

Les techniques de pose manuelle de grains avec un template en grille rigide ont une précision in vivo estimée à 3–6 mm. Ils existent des facteurs tels que la déformation des tissus, la déviation de l'aiguille et l'œdème qui peuvent entraîner une distribution de la dose délivrée qui diffère de la planification préalable avant implantation ou per-opérateur.

Cependant, le suivi de l'aiguille en temps réel et l'identification des grains pour la mise à jour dynamique de la dosimétrie peuvent améliorer la qualité de l'implantation. L'AAPM (l'Association américaine des physiciens en médecine) et le groupe GEC ESTRO recommandent que les systèmes robotisés démontrent une précision spatiale du placement des grains $\leq 1,0$ mm dans un fantôme.

✓ **Appareil robotique et technique :**

Le système Oncentra Integrated Prostate Solution d'Elekta–Nucletron est un système robotique de catégorie II utilisé en curithérapie interstitielle, qui délivre les grains avec intervention du médecin qui précise les mouvements et les changements de position et la machine décide des mouvements spécifiques de ses dispositifs. Il a été mis sur le marché en 2002 par Nucletron (Elekta–Nucletron, Veenendaal, Pays–Bas) sous la forme d'un système intégré, Fully Integrated Real–time Seed Treatment (FIRST™), qui comprenait un dispositif robotisé de distribution des grains et de rétraction de l'aiguille appelé Oncentra seeds. (76)

Ce système combine un système d'échographie transrectale 3D contrôlé par ordinateur, le dispositif robotique susmentionné et le système de planification du traitement Oncentra Seeds (TPS).

La partie robotique du système Oncentra Seeds est un dispositif compact qui est monté sur la même unité de support que la sonde TRUS.

L'emplacement des aiguilles et des grains est précisé au préalable par une planification dosimétrique afin d'obtenir la distribution de dose souhaitée selon l'anatomie de la prostate. Le TPS affiche les contours de l'isodose planifiée, les positions des aiguilles et les emplacements des grains dans les orientations 2D et 3D sélectionnées par l'utilisateur. Les cliniciens disposent ainsi d'une visualisation utile de l'ensemble du plan de traitement.

Une fois que le radio-oncologue a approuvé le plan, il faut insérer manuellement les aiguilles dans les tissus du patient conformément au plan.

Le fil conducteur délivre ensuite le train de grains dans l'aiguille par l'intermédiaire d'un tube de transfert relié à l'aiguille. La distribution des grains peut être confirmée à l'aide de l'imagerie ou d'autres capteurs tels que le nombre de grains, la puissance de la source et la force.

Par la suite, un petit bras robotique rétracte l'aiguille automatiquement à l'extérieur de la capsule de la prostate, en maintenant le fil conducteur en place pour éviter que la rétraction de l'aiguille ne fasse sortir les grains de leurs positions. (76,77)

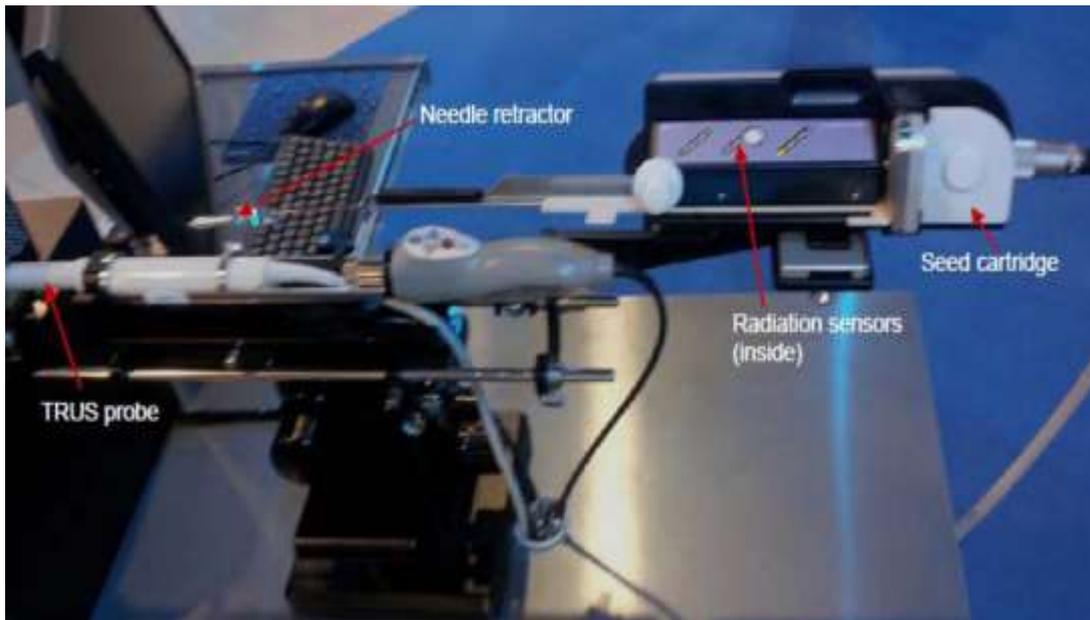


Figure 14 : Système robotisé pour la curiethérapie prostatique : Solution Oncentra pour la prostate, c'est-à-dire seedSelectron. Mouvement TRUS motorisé, dépôt de grains et retrait de l'aiguille.

3. Rationnel scientifique de la curiethérapie dans le traitement du cancer de la prostate :

- ✓ Radiothérapie externe associée à une curiethérapie contre une radiothérapie externe seule

Trois études randomisées ont démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence biochimique avec une combinaison de radiothérapie externe et de curiethérapie par rapport à la radiothérapie externe dans l'adénocarcinome de la prostate à pronostic défavorable (classification de D'Amico).

Une étude canadienne plus ancienne (1992-1997) avait évalué l'association d'une RT externe à 40Gy suivie d'une curiethérapie avec l'iridium LDR en comparaison avec une RT externe à 66GY, chez des patients atteints de cancer prostatique majoritairement haut risque. Malgré le bénéfice en survie sans rechute biochimique, il n'y avait pas de différence en survie globale. (78)

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Une étude de Hoskin et al. (1997–2005) avait comparé une RT externe (50Gy) associée à un Boost par curiethérapie HDR ($2 \times 8,5$ Gy sur 24 h) avec une RT externe de 55Gy en 20Fractions. A 12 ans, il reste une amélioration significative de la survie sans rechute biochimique de l'association EBRT–BT HDR ; les deux traitements étaient équitoxiques pour les événements urinaires et intestinaux tardifs sévères et les sténoses urétrales. (79)

L'étude ASCENDE–RT (Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy) (2004–2011) a randomisé des patients avec un cancer de prostate risque intermediaire défavorable ou haut risque pour recevoir une RT externe de 78Gy, ou 46Gy de la radiothérapie externe suivie d'un Boost en curiethérapie par des implants de l'iode 125. Les patients ayant reçu une curiethérapie complémentaire avaient deux fois plus de chances de ne pas subir d'échec biochimique lors d'un suivi médian de 6,5 ans au prix d'une d'une toxicité plus élevée. (20,80)

Plusieurs séries rétrospectives non randomisées ont également démontré le bénéfice de l'association de la radiothérapie externe et de la curiethérapie par rapport à la radiothérapie externe en termes de survie sans progression, mais aussi de survie sans métastases et de survie globale (OS).

Une étude menée par le Memorial Sloan–Kettering Cancer Centre (MSKCC) sur des patients présentant un adénocarcinome à risque intermédiaire a comparé une radiothérapie externe exclusive (IMRT) de 86,4 Gy et une combinaison de radiothérapie externe (45 à 50,4 Gy) et de curiethérapie HDR (18 à 22,5 Gy en 3 fractions) ou LDR (110 Gy). Avec un suivi médian de 5,3 ans, l'association de la radiothérapie externe et de la curiethérapie était significativement supérieure en

termes de probabilité de survie sans récurrence biochimique et de survie sans métastase, au prix d'une toxicité urinaire élevée.

Amini et al. ont rapporté les résultats d'une cohorte de 20 279 patients ayant reçu soit une radiothérapie externe seule de 75,6 Gy à 81 Gy (71,3%), soit une radiothérapie externe de 40 à 50,4 Gy suivie d'une curiethérapie (28,7%) pour un cancer localisé à risque intermédiaire ou élevé. Par rapport à la radiothérapie externe seule, la curiethérapie a augmenté la survie globale (OS), tant pour les tumeurs à risque intermédiaire que pour les tumeurs à risque élevé.

Plusieurs revues de la littérature et une méta-analyse confirment la bénéfice de la curiethérapie en termes de survie sans progression. (81,82)

✓ **Comparaison de la curiethérapie HDR et LDR dans le Boost après EBRT**

L'utilisation de la curiethérapie à haut débit de dose (HDR) comme Boost après RT externe peut potentiellement présenter une toxicité aiguë plus faible que le Boost avec une curiethérapie LDR. Cela est dû à la brève exposition en une seule fraction comme a été exposé par les essais cliniques RTOG 0815 et RTOG 0924 où les patients à risque intermédiaire et intermédiaire élevé, ont reçu respectivement 21 Gy en deux fractions de 10,5Gy ou 15 Gy en une seule fraction après 45 Gy d'EBRT.

Une étude retrospective menée par Slevin a comparé deux cohortes successives de patients à risque intermédiaire ou élevé: curiethérapie LDR boost associée à une radiothérapie externe à fractionnement standard (45 Gy) ou HDR boost (17 G en deux fractions ou 15 Gy en une fraction) en association avec une radiothérapie externe modérément hypofractionnée. Contrairement à d'autres études, le boost HDR a été associé à un taux de récurrence à 5 ans plus élevé, selon une analyse multifactorielle. (83)

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Lors du congrès ESTRO 2020, Ramirez et al. ont présenté les résultats d'une étude rétrospective comparant une curiethérapie HDR (15 Gy en une séance ou 18-20 Gy en deux fractions) et une curiethérapie à l'iode125, basée sur deux cohortes prospectives avec une corrélation entre le stade clinique, le score de Gleason, l'utilisation ou non d'une hormonothérapie et le groupe pronostique. Avec un suivi médian de 8 ans, la survie sans progression était identique entre les deux cohortes, avec une différence significative dans la toxicité cumulative sur 10 ans de grade > 3, qui était plus importante avec l'iode125.

Une étude prospective, BrachyQoL (NCT01936883) est en cours, elle randomise les deux méthodes de curiethérapie (LDR et HDR) en association avec la radiothérapie externe. (LDR et HDR) en combinaison avec la radiothérapie externe. Son critère d'évaluation principal est la qualité de vie.

✓ **Curiethérapie HDR en monothérapie :**

On dispose également de données sur la HDR en monothérapie chez les patients à risque faible ou intermédiaire, mais sans essais cliniques randomisés de phase III pour les étayer. Un essai canadien dans ce contexte a permis d'accumuler des données sur 19 Gy en une seule fraction par rapport à 27 Gy en deux fractions de 13,5 Gy chacune ; bien que le bras à deux fractions ait été initialement signalé comme présentant une toxicité aiguë plus élevée, il reste à déterminer s'il présente un meilleur taux de survie sans maladie. (84,85)

✓ **comparaison d'une curiethérapie HDR en monothérapie avec une radiothérapie stéréotaxique :**

Une étude dosimétrique au Japon avait pour but de réaliser des analyses dosimétriques comparant la curiethérapie à haut débit de dose (HDRBT) à la

radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT) en utilisant des marges appropriées du volume cible de planification (PTV) pour la SBRT.

Le plan SBRT était plus homogène et offrait moins de points chauds avec une meilleure couverture du PTV. Les doses maximales dans le rectum étaient plus élevées dans les plans HDR-BT. Cependant, le plan HDR-BT a fourni un gradient de dose plus net autour du PTV, ce qui a entraîné une différence significative et considérable dans la préservation du volume du rectum avec les marges appropriées du PTV ajoutées pour la SBRT. (86)

Ces résultats encouragent les recherches visant à prouver que la SBRT peut être une alternative à la HDR-BT dans la radiothérapie hypofractionnée pour le cancer de la prostate, et qu'elle pourrait avoir un avantage pour l'épargne de la dose dans la vessie et l'urètre, mais pour le rectum uniquement lorsque des marges PTV appropriées pour la SBRT sont adoptées.

✓ **Défis et orientations stratégiques en curiethérapie**

Dans la curiethérapie guidée par l'image (IGBT), on utilise l'échographie trans-rectale (TRUS), la TDM et l'IRM. Parmi celles-ci, l'IRM fournit une meilleure visualisation des tissus mous. Les images CT et IRM permettent de planifier la dose sur les structures non déformée par une sonde TRUS (c'est-à-dire telle qu'elle sera pour l'administration de la dose).

À l'avenir, il sera peut-être possible d'utiliser la vérification par l'image pour les tissus cancéreux en évitant la biopsie et l'histopathologie. Par conséquent, l'utilisation des résultats de l'IRMp pour cibler les régions qui ont la plus forte probabilité d'être cancéreuses présente un grand potentiel pour les thérapies focales et l'augmentation de la dose de radiation. À cet égard, la biopsie cartographique ciblée assistée par RM/TRUS peut être très utile.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Tableau 10: Avantages, inconvénients et niveaux de preuve des nouvelles techniques de radiothérapie.

Technique	Avantages	Inconvénients	Niveau de preuve
RCMI	Diminution des doses aux organes à risque Majoration de la dose à la cible	Cancers secondaires ?	Modéré
Stéréotaxie/Hypofractionnement	Diminution de la durée du traitement Diminution du coût global du traitement Radiobiologique (apoptose des cellules tumorales)	Cancers secondaires ?	Modéré
Curiothérapie de haut débit de dose	Faible volume de tissus sains irradiés Réduction des risques de cancers secondaires Apte à l'hypofractionnement	Anesthésie générale	Élevé pour le rôle d'un boost de curiothérapie de haut débit de dose mais pas de comparaison directe avec boost de RCMI
Hadronthérapie	Conformation de haute précision Faible irradiation des tissus sains par rapport à la photonothérapie	Coût élevé Installation compliquée et limitée géographiquement	Faible

RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

VIII. La gestion des mouvements internes en radiothérapie externe : IGRT

En raison de la localisation anatomique de la prostate (au niveau de la partie inférieure de la vessie et devant le rectum), la réplétion physiologique de ces deux organes peut entraîner des variations aléatoires de sa position ainsi que de sa forme. Ceci pourrait modifier la dosimétrie planifiée au cours du traitement ce qui risquerait d'influencer aussi bien le contrôle local que les toxicités.

Afin de tirer au maximum les avantages de la conformité de la dose des nouvelles techniques d'irradiation prostatique, il est important de bien cibler les CTV tout en évitant le plus possible l'irradiation inutile des organes à risque et des tissus sains. C'est pourquoi une marge autour du CTV est ajoutée afin de créer le PTV, qui tiendra compte à la fois des erreurs de positionnement quotidiennes et des erreurs dues aux variations de volume, de position et de forme des organes adjacents. Afin de détecter les mouvements de la prostate, plusieurs méthodes d'imagerie sont utilisées. On parle alors de radiothérapie guidée par imagerie, ou IGRT pour Image-Guided Radiation Therapy.

Le guidage par l'image est une technique de contrôle tridimensionnel de la position des volumes cibles anatomiques avant, voire pendant, chaque séance d'irradiation, qui permet de détecter et corriger les imprécisions à chaque fraction de

traitement. La radiothérapie guidée par l'image a permis de réduire significativement la toxicité et les séquelles digestives et urinaires de la radiothérapie pelvienne et prostatique, et d'améliorer le contrôle carcinologique.(87)

Le rapport 104 du groupe de travail de l'AAPM (AAPM, 2009) aborde trois rôles différents dans lesquels l'IGRT est utilisée :

- ✓ **Avant la délivrance de la dose** : comme vérification du positionnement du patient et de la localisation de la cible et des organes à risque à proximité. De cette façon, les erreurs systématiques et aléatoires peuvent être corrigées avant l'administration de la dose.
- ✓ **Pendant l'administration de la dose** : la correction peut être effectuée en contrôlant la cible directement, ou en repérant indirectement son emplacement grâce à trois ou quatre marqueurs intraprostatiques visualisés par deux images orthogonales à basse énergie (kV). Ceci est important pour la quantification du mouvement intra-fractionnel de l'organe ou de la tumeur.
- ✓ **A la fin du traitement** : pour l'assurance qualité ou pour évaluer la valeur du mouvement intrafractionnel après l'application de la correction. Normalement, La déviation de la position du CTV doit être incluse dans la marge du PTV choisie en planifiant le traitement. Lorsque les décalages par rapport à la position initiale de la cible, et/ou des organes à risque, dépassent les marges utilisées comme PTV, le risque de sous-dosage de la cible et de surdosage de l'OAR devient important.

1. Modalités d'imagerie de repositionnement :

La radiothérapie guidée par l'image est devenue une technique utilisée en routine et implantée dans une majorité de centres. Elle devient obligatoire dans tout

nouveau protocole académique de recherche clinique testant une technique innovante de radiothérapie en escalade de dose ou en hypofractionnement.

Les protocoles de radiothérapie guidée par l'image et les techniques de repositionnement sont multiples et doivent imposer une rigueur importante dans chaque étape de la procédure : installation et système de contention, technique de repositionnement avec ou sans repères fiduciels, fréquence de repositionnement au cours du traitement, règles diététiques avec ou sans lavement rectal.

Cette technique de guidage inclut plusieurs modalités et équipements : marqueurs intraprostatiques, échographie, scanographie sur rails, tomographie à faisceau conique (cone beam computed tomography [CBCT]), transpondeurs électromagnétiques intraprostatiques, IRM.

Les données anatomiques acquises par ces modalités de radiothérapie guidée par l'image peuvent conduire à deux types de mesures correctives :

- ✓ **La correction des déplacements/rotations de la tumeur cible** : après un recalage rigide entre les images de planification et celles acquises sur la table de traitement, un déplacement de la tumeur cible peut être corrigé par un déplacement longitudinal, transversal ou en hauteur de la table de traitement. Les déplacements en rotation ne sont possibles qu'avec certaines tables d'examen de dernière génération.
- ✓ **La prise en compte de la réduction du volume tumoral, ou l'amaigrissement du patient** : Elle repose sur l'utilisation de plusieurs séquences de planification définissant la radiothérapie adaptative. Cette modalité de correction, qui beaucoup plus compliquée, moins pratique à l'heure actuelle.

Les technologies actuellement disponibles peuvent être divisées, en fonction de leur fonctionnement, en systèmes planaires, systèmes volumétriques et systèmes non radiographiques. (88,89)

a. Systèmes planaires : imagerie portale

Les dispositifs d'imagerie portale permettent d'acquérir une projection bidimensionnelle et consiste à utiliser une source de rayons X de haute énergie (MV) généré par un accélérateur linéaire d'électrons, monté sur l'appareil de traitement, associée à un détecteur plan en regard. L'imagerie portale a une double fonction :

- Vérifier l'adéquation entre le champ d'irradiation prévu et celui réalisé par l'accélérateur au regard de l'anatomie du patient en cas de technique de RT conformationnelle sans modulation d'intensité.
- Vérifier la position par rapport au patient et la projection de l'isocentre dans le patient.

Cette technique permet de visualiser des repères osseux, et impose la mise en place au préalable de repères fiduciels intraprostatiques (grains d'or) afin d'obtenir une visualisation indirecte de la position de la prostate sur des clichés orthogonaux (0° et 90°). Par reconstruction, il est facile de comparer ces images à une imagerie de référence obtenue lors de la préparation du traitement sur scanner dosimétrique.

Ces images sont comparées automatiquement ou manuellement avec les images de références (digitally reconstructed radiographs [DRR]) obtenues avec le scanner simulateur. Les dispositifs d'imagerie portale électronique (EPID) et l'imagerie radiographique stéréoscopique appartiennent à cette catégorie.

Les systèmes d'imagerie embarqués à basse énergie (Kv) : Ce dispositif d'imagerie combiné au système de radiothérapie stéréotaxique robotisée CyberKnife® se compose de deux paires de tubes à rayons X, le plan détecteur, installés

respectivement au plafond et au sol. A ne pas confondre avec le système de tomographie à faisceau conique à basse énergie (kVCBCT) du l'appareil HalcyonTM (Varian) dont le dispositif d'imagerie est embarqué sur l'anneau.

Ils sont utilisés en radiothérapie stéréotaxiques par le système CyberKnife (Accuray) pour le suivi en temps réel d'une cible mobile (tracking) avec une imagerie synchronisée et une fluoroscopie. Afin d'assurer une précision et un positionnement identique pendant toute la durée d'une séance, il est nécessaire de répéter l'acquisition des images à une fréquence régulière. Cependant, cette technique manque d'informations volumétriques sur les tissus mous, et nécessite un repère implanté dans la prostate pour localiser la cible.

Le contrôle du repositionnement avec cette technique est rapide et facile à réaliser par les thérapeutes. Leurs inconvénients résident dans le fait qu'elle est limitée à la réduction des erreurs de configuration 2D et la non visualisation des tissus mous (organes cibles et critiques) ce qui implique l'implantation de marqueurs avec les risques de complications et le coût inhérent à cette procédure invasive.

Lorsque des champs de positionnement sont utilisés, généralement, de 1 à 4 unités moniteur (MU) sont délivrées afin d'acquérir des images portales. La dose additionnelle est donc d'environ quelques milligrays, avec une irradiation suffisamment importante en cas de double exposition. Une approche d'optimisation est possible en alternant les incidences des faisceaux dédiés à l'imagerie.

b. Systèmes volumétriques :

✓ **Systèmes de repositionnement tridimensionnels :**

Cette modalité permet de visualiser les tissus mous avec une qualité d'image de plus en plus proche de celle de l'imagerie CT de planification. Elle inclut le scanner en

salle, le scanner à faisceau conique kV–MV, le scanner à faisceau en éventail MV, la tomosynthèse numérique, l'échographie 3D et l'IRM en salle.

L'utilisation de l'imagerie scanographique dans la salle de traitement a pu se généraliser grâce à l'installation sur les accélérateurs linéaires des systèmes d'imagerie embarquée qui contient un dispositif produisant des rayons X de basse (kV) ou haute énergie (MV) associé à des détecteurs embarqués. La rotation du bras de l'accélérateur comportant la source de rayonnement X et un détecteur rétractable coaxial permet l'acquisition d'une tomographie volumique à faisceau conique.

- **La tomographie à faisceau conique à kilovoltage (kV–CBCT)** : est réalisée avec du matériel intégré au Linac (Jaffray et al., 1999) en utilisant un tube à rayons X de kV avec un détecteur plat opposé, à 90° par rapport à l'axe du tube, à 90° par rapport à la direction du faisceau. Ce type de technique IGRT convient également à la détection du mouvement des organes. En raison des doses relativement faibles requises, elle permet des acquisitions d'images plus fréquentes pour vérifier la position du patient pendant les longues séances de radiothérapie, réduisant ainsi l'effet des incertitudes de positionnement intrafractionnel (Higgins et al., 2011). Les implants fiduciels doivent être utilisés comme marqueurs de l'organe de la prostate lorsqu'elle n'est pas clairement identifiable sur l'image.

Il faut mentionner que la dose émise par l'imagerie de basse énergie est souvent absorbée à l'entrée sur la peau et dans les structures osseuses. La répétition des images, sans changement de l'incidence des faisceaux ou ajustement de la position du patient, peut conduire à des doses cutanées relativement élevée arrivant à 2cG absorbée par 50% du volume. Par conséquent, chaque fois que cela est possible, il est recommandé d'alterner les incidences des faisceaux.

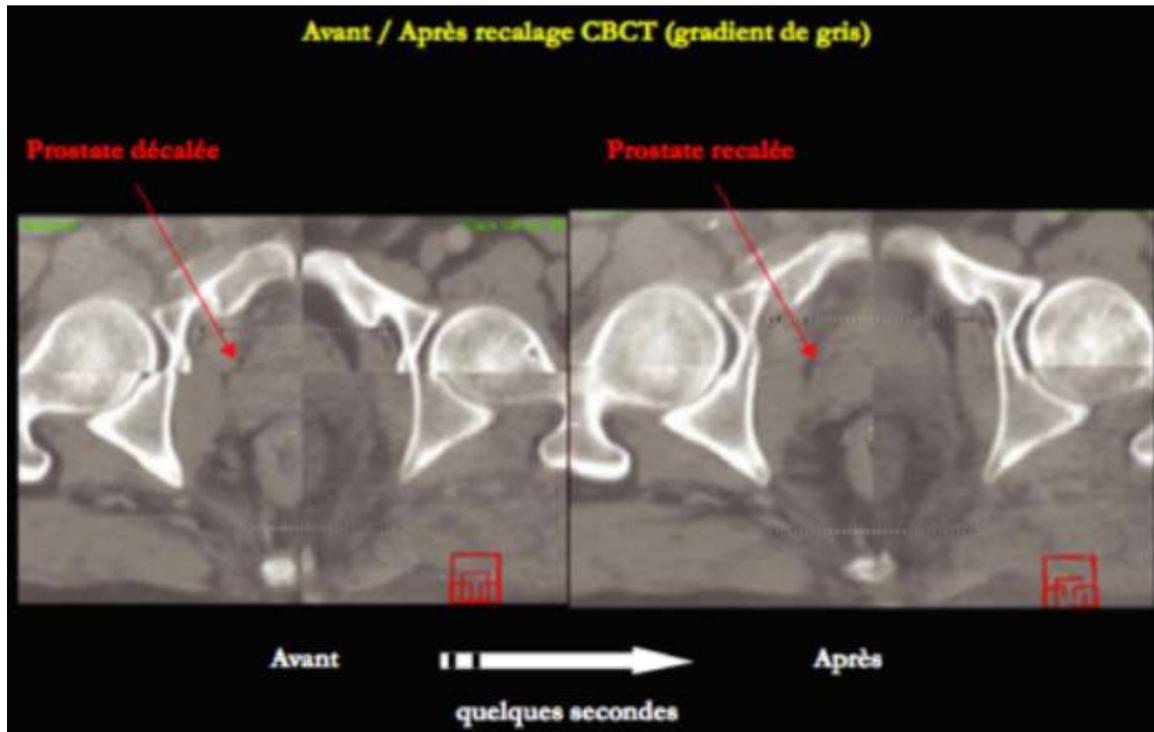


Figure 15 : Procédure de recalage automatique prostatique du CBCT sur le scanner de planification. En quelques secondes, la prostate est recalée à l'aide d'un algorithme de recalage rigide, se fondant sur le gradient de gris et avec exclusion des structures osseuses. Le radiothérapeute doit valider visuellement ce recalage avant la séance d'irradiation.

- Tomographie à haute énergie (MV-CT, Tomotherapy®): Ce dispositif permet de couvrir une image hélicoïdale afin de générer une reconstruction 3D de l'anatomie du patient à partir du même faisceau de rayons X (6 MV) que celui utilisé pour le traitement, en utilisant l'EPID comme détecteur. L'image et le faisceau de rayons X partagent le même isocentre. L'anatomie 3D du patient en position de traitement peut être vérifiée à tout moment avant la délivrance de la dose (Morin et al., 2006). Dans la pratique courante, cette imagerie de repositionnement est principalement utilisée sur des appareils de tomothérapie (Hi-Art, Tomotherapy, Inc.).

Une énergie élevée réduit le contraste, mais limite les artefacts liés aux matériaux à forte densité scannographique. La quantité de dose supplémentaire absorbées par le volume cible atteint 1 à 1,5 cGy par acquisition, quelle que soit la zone anatomique.

- **La différence pratique entre une imagerie MV et KV :** Le type d'imagerie de basse énergie (CBCT) donne des images des tissus mous d'excellente qualité après reconstruction tridimensionnelle, alors que la tomographie volumique à faisceau conique de haute énergie est caractérisée par un faible contraste de l'image. À l'inverse, les artefacts métalliques liés aux repères fiduciels ou aux prothèses de hanches apparaissent moins marqués.

En gros, elle permet de comparer l'image prise en position de traitement à l'imagerie définie lors de scanner de planification et de corriger la position du patient en fonction des décalages mis en évidence. Elle permet ainsi de supprimer des erreurs systématiques liées à une acquisition des données anatomiques qui ne correspondent pas aux données anatomiques lors du traitement.

- ✓ **Système de localisation quadridimensionnelle Calypso : Suivi intrafractionnel du mouvement prostatique au cours de radiothérapie guidée par imagerie**

En fonction de la technique d'irradiation, le traitement peut être administré en 5 à 20 minutes. Les techniques de guidage par image sont actuellement utilisées pour l'installation initiale du patient. Cependant, la stabilité de la position de la prostate pendant l'irradiation n'est généralement pas contrôlée.

Des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été réalisées pour observer le mouvement de la prostate pendant des intervalles comparables aux durées de radiothérapie. Ces études ont permis d'avoir une compréhension générale

de la fréquence et de l'ampleur du mouvement intrafractionnel de la prostate, mais la prostate n'était pas surveillée en continu.

Le système Calypso utilise des marqueurs électromagnétiques (transpondeurs Beacon) qui sont implantés dans un tissu d'intérêt (3 transpondeurs).

Lorsqu'ils sont excités par un pulse électromagnétique, leurs signaux d'échos sont analysés et utilisés pour déterminer leurs emplacements à l'aide d'une antenne placée au-dessus du patient et d'un système de caméra infrarouge.

Le système localise et surveille en permanence la position des transpondeurs dans la salle de traitement à une fréquence de variable propre à chaque transpondeur, de sorte que la position de chaque transpondeur individuel peut être déterminée.

Pendant la séance de radiothérapie, le système Calypso suit, enregistre et affiche en continu et en temps réel la position x, y et z de la cible, à une fréquence de 10 par seconde (10Hz). Les limites de suivi de l'isocentre sont imposées par chaque établissement selon l'expansion du CTV au PTV pendant la planification du traitement. Lorsque le mouvement de la cible dépasse la valeur limite dans n'importe quelle direction, les thérapeutes peuvent interrompre le traitement et repositionner le patient avant de reprendre le traitement.

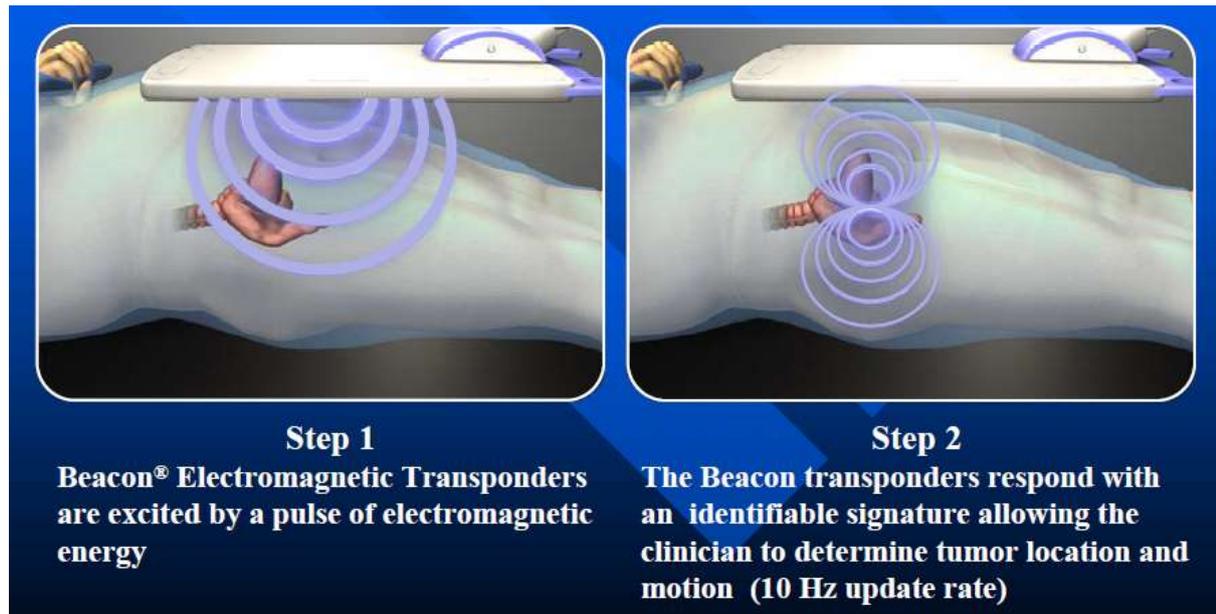


Figure 16 : Mécanisme de repositionnement par les transpondeurs électromagnétiques BEACON intra-prostatique.

✓ Imagerie échographique

La radiothérapie guidée par l'image échographique sus-pubienne bidimensionnelle (système BAT) ou tridimensionnelle (système SonArray®, Varian) est une technique simple, non irradiante pour repositionner la prostate quotidiennement en l'absence d'irradiation pelvienne associée. Elle a comme avantages de pouvoir repositionner directement la prostate sans implanter de marqueurs fiduciels en comparaison avec les autres techniques.

Certains auteurs ont rapporté dans la littérature des difficultés et limites techniques durant cette procédure en rapport avec :

- Le surpoids des patients ou leur réplétion vésicale qui peut masquer la prostate derrière la symphyse pubienne.
- L'échogénicité du patient et l'absence de visualisation du pelvis osseux ou des vaisseaux en cas d'irradiation ganglionnaire associée.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

- La variabilité entre les observateurs liée à cette technique et les déplacements prostatiques possibles induits par la pression abdominale de la sonde sont source d'erreurs et doivent faire imposer une marge d'au moins 5 mm autour de la prostate avec cette technique.

Les avantages et les inconvénients de chacune de ces techniques de repositionnement sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 11: Caractéristiques techniques des différentes techniques de repositionnement en radiothérapie guidée par l'image : échographie tridimensionnelle, imagerie portale bidimensionnelle, imagerie tomographie à faisceau conique tridimensionnelle avec et sans grains.

	Radiographies orthogonales de haute énergie	Tomographie à faisceau conique		Échographie tridimensionnelle
		(Repères fiduciels)	(Tissus mous)	
Dose	8 cGy	2.1-3.3 cGy	2.1-3.3 cGy	-
Référence de repositionnement	Repères sur imagerie de référence	Segmentation automatique tridimensionnelle des repères	Repositionnement manuel sur le volume anatomoclinique	Repositionnement manuel sur le volume anatomoclinique
Précision (mm)	0,36	0,12	2,2	2-3
Temps d'acquisition	20 s	2 min	2 min	2 min
Sources d'incertitudes	Localisation des fiduciels	Mouvements intrafractions	Variabilité interobservateurs	Variabilité interobservateurs Mouvements liés à la sonde

✓ Radiothérapie guidée par IRM pour le cancer de la prostate : perspectives d'avenir

L'IGRT traditionnelle par la tomomodensitométrie est caractérisée par :

- Une vitesse d'acquisition d'image rapide
- Des informations inhérentes sur la densité pour le calcul de la dose
- Aucune distorsion spatiale dans le champ de vision effectif (FOV)
- Une radiographie reconstruite numériquement (DRR) pour la vérification de la position.

Cependant, pour une meilleure visualisation des tissus mous, L'IRM présente un meilleur contraste que le scanner.

Une nouvelle génération d'appareils de radiothérapie, hybrides d'une IRM et d'un accélérateur linéaire, pourrait transformer davantage la pratique de la

radiothérapie de cancer de la prostate : MR LINAC qui offrent de nouvelles possibilités techniques, notamment la réalisation d'une escalade de dose avec un épargne plus sélective des tissus sains, afin de réduire la toxicité radio-induite.

Ces techniques peuvent être mises en œuvre avant, pendant ou après la radiothérapie pour améliorer la délimitation de la tumeur, la gestion du mouvement de la tumeur, l'adaptation du traitement afin d'évoluer vers une personnalisation du traitement en temps réel et en ligne, contribuant à une radiothérapie de meilleure précision.

La tendance à la radiothérapie guidée par IRM découle de plusieurs autres avantages de l'IRM par rapport à d'autres modalités d'imagerie. C'est une technique non irradiante qui permet d'éviter le dépôt répété de dose résultant des images scannographiques, avec la possibilité d'ajouter les options techniques de l'IRM fonctionnelle et d'IRM quantitative qui objectivent les caractéristiques biologiques de la tumeur et des tissus avoisinants.

La radiothérapie guidée par IRM permet d'améliorer la prise en charge des patients par :

- L'acquisition d'une imagerie de référence de qualité IRM lors de la phase de simulation initiale pour une meilleure définition des volumes concernés par le traitement ;
- L'acquisition d'une imagerie quotidienne de qualité IRM équivalente à celle de la référence pour une meilleure qualité de repositionnement et une modalité unique.
- L'acquisition d'IRM en continu pendant le traitement, permettant le gating du volume tumoral pour le suivi du faisceau de traitement.

A ce jour, deux systèmes de radiothérapie guidée par IRM (accélérateur linéaire) sont commercialisés: le MRIdian® de Viewray (0,35 T) et le Unity d'Elekta (1,5 T).

Cette technique permet de réaliser une radiothérapie adaptative en ligne sur place en fonction de ses modifications anatomiques .La radiothérapie adaptative en ligne pourrait suivre le mouvement intrafractionnel et évaluer l'impact du mouvement sur la distribution de la dose planifiée. Une étude récente a quantifié la dose délivrée à des patients atteints de prostate traités par Unity MR-Linac avec une ciné-IRM 3D suivant le mouvement intra-fractionnel de la prostate. (90)

Malgré ces avantages, la réalisation de la radiothérapie guidée par IRM présente plusieurs difficultés :

- La durée relativement longue de l'acquisition des images IRM, surtout si on la compare à celle de la tomodensitométrie. Le temps de balayage d'une IRM multiparamétrique ou fonctionnelle peut prendre 30 minutes, voire 1 heure, ce qui est intolérable pour certains patients en mauvaise condition physique.
- La difficulté du calcul de la dose est également à prendre en considération dans la radiothérapie guidée par IRM. Une tomodensitométrie de avant traitement est essentielle pour obtenir des informations sur la densité électronique pour le calcul de la dose.
- Le manque de protocoles cliniques standardisés et d'appareils adaptés : L'assurance qualité de l'IRM diagnostique et de radiothérapie suit différents critères et utilise différents fantômes spécialisés, sans oublier la différence du matériel des appareils dédiés pour radiothérapie. Par exemple, les bobines réceptrices d'IRM classiques ne conviennent pas aux les simulateurs d'IRM.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Le développement de techniques d'acquisition rapide a largement réduit le temps de latence de l'imagerie. Par exemple, une étude a atteint un temps de latence de 300–500 ms en imagerie RM 3D en temps réel sur MR–Linac. (91,92)

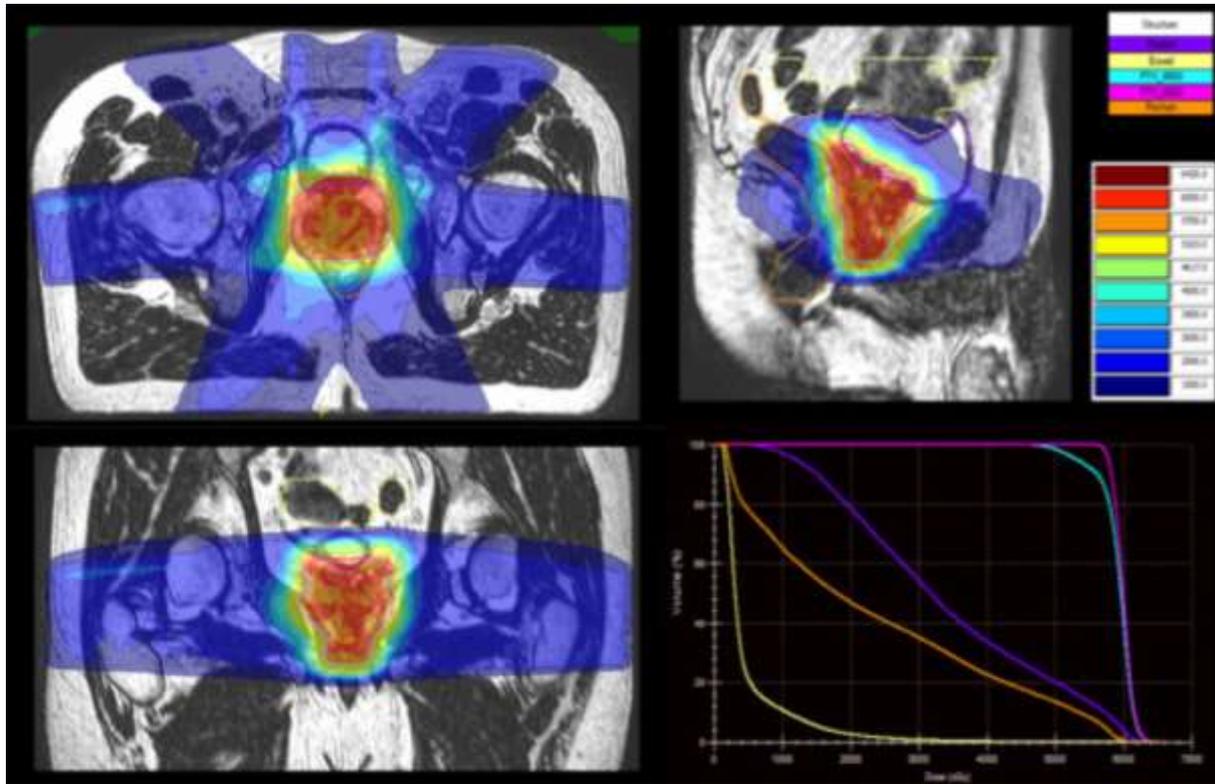


Figure 17 : Exemple d'une planification quotidienne sur l'IRM linac lors d'une irradiation d'un cancer de la prostate recevant 60 Gy en 20 fractions. Images sagittale, coronale et axiale et histogramme dose-volume ; colorwash de 57 Gy indiqué en orange.

✓ La radiothérapie adaptative en ligne pour le cancer de la prostate : Ethos Varian :

Dans la radiothérapie adaptative en ligne (OART), le plan de traitement est ajusté à l'anatomie spécifique d'un jour donné afin de garantir un compromis optimal entre l'irradiation de la cible et l'épargne des tissus sains. L'OART a le potentiel d'apporter des avantages cliniques significatifs aux patients atteints de prostate.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Une étude d'Ahunbay et al. a rapporté une augmentation de 13% de la dose PTV minimale et une diminution de 13% de la dose uniforme équivalente au rectum lors de l'utilisation de différentes stratégies adaptatives en ligne pour la prostate. (93)

Les défis techniques liés à l'utilisation d'une replanification quotidienne du traitement ne sont pas négligeables. Une image de l'anatomie quotidienne doit être acquise et une dosimétrie doit être refaite sur l'image du jour. Ce plan doit ensuite être évalué par le personnel clinique et soumis à un processus d'assurance qualité, avant d'être administré au patient. Tout cela doit être réalisé dans un délai court pour que l'anatomie à adapter ne change pas par rapport à l'image initiale. En ce qui concerne le cancer de la prostate, des changements significatifs de la taille de la vessie peuvent se produire en 15 minutes.

L'introduction de l'intelligence artificielle et de moteurs de calcul basés sur des unités de traitement graphique a permis d'effectuer les nombreuses étapes de la replanification adaptative en ligne. Le système Ethos de Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) a été récemment développé comme une solution adaptative en ligne complètement autonome, et il a été rapporté qu'il était capable d'effectuer des traitements adaptatifs en 15–20 minutes. La précision dosimétrique du système de planification de traitement Ethos a été vérifiée de manière exhaustive.

Le workflow utilisé sur Ethos pour la radiothérapie adaptative en ligne du cancer de la prostate implique l'utilisation de structures d'"influence" qui sont initialement auto-contourées à l'aide de l'intelligence artificielle. Ces structures sont ensuite ajustées par l'utilisateur si nécessaire et utilisées pour créer un enregistrement de repositionnement élastique de la structure (déformable image registration DIR) entre la tomographie de planification et la tomographie CBCT acquise.

Les volumes tumoraux GTV et CTV sont transmis du CT de planification au CBCT en utilisant le DIR guidé par la structure si le GTV/CTV est considéré comme mobile, ou le DIR élastique s'il est considéré comme non mobile.

Ce scanner synthétique utilise les unités Hounsfield (HU) du CT de planification pour fournir les informations de densité pour les calculs de dose effectués dans le milieu à traiter, et sa précision est validée sur une base spécifique au patient en vérifiant visuellement la concordance de la structure avec le CBCT. Un plan est généré sur la base d'une " planification directive" prédéfinie, optimisée en fonction de l'anatomie du jour et appelée plan adaptatif. Le plan de traitement d'origine (plan de référence) fait l'objet d'une correspondance automatisée, puis est recalculé sur la base de l'anatomie du jour et appelé plan programmé.

L'utilisateur sélectionne le plan de traitement programmé ou adaptatif, qui va subir une assurance de qualité avant que le traitement soit administré au patient.

La validation directe de beaucoup d'étapes dans le processus adaptatif d'Ethos est difficile parce qu'elles ne peuvent pas être exécutées de manière isolée, et les DIRs guidés par la structure et élastiques ne peuvent pas être exportés ou visualisés.

Le système est généralement conçu comme une "boîte noire", où seules les entrées et les sorties sont interrogeables. Pour cette raison, d'autres études ont pris la forme d'une analyse clinique des sorties du DIR et de l'IA.

Une étude récente de Sibolt et al a présenté des données préliminaires sur la mise en œuvre clinique du système Ethos dans une série de sites pelviens. Huit plans rétrospectifs de la prostate ont été inclus, et une fraction sur cinq a été analysée. Ils ont constaté qu'aucune modification ou des modifications mineures des contours de l'influenceur étaient nécessaires dans 76 % des fractions, et que le plan adaptatif était

sélectionné dans 88 % des fractions. Cependant, le nombre de fractions analysées dans cette étude était faible. (94)

Une étude a rapporté les premiers résultats sur la précision du contourage automatisé, la qualité du plan et la synchronisation des fractions de traitement pour la radiothérapie adaptative prostatique Ethos. Plusieurs paramètres cliniques pour chaque fraction ont été analysés pour les traitements de la prostate seule, prostate et aires et irradiation du lit tumoral, pour pouvoir illustrer comprendre les avantages dosimétriques possibles avec cette technique de traitement, ainsi qu'un point de départ pour développer leur propre flux de travail avec cette nouvelle technologie.(95)

Le plan adaptatif a été sélectionné pour 95% des fractions, il a répondu à un plus grand nombre d'objectifs cliniques que le plan prévu. Cependant, il ne montre pas comment les objectifs eux-mêmes changent pour un cas donné, ou au cours du traitement.

La fréquence des modifications mineures, ou de l'absence de modifications, des contours de la structure "influencer" et de la cible, constatée dans l'ensemble de cette étude, était de 92 % et de 91 %, respectivement, ce qui est largement conforme à ce qu'ont montré Sibolt et al. (94)

Ces premières données présentées aideront d'autres utilisateurs du système Ethos à mettre en œuvre une radiothérapie adaptative en ligne de la prostate.

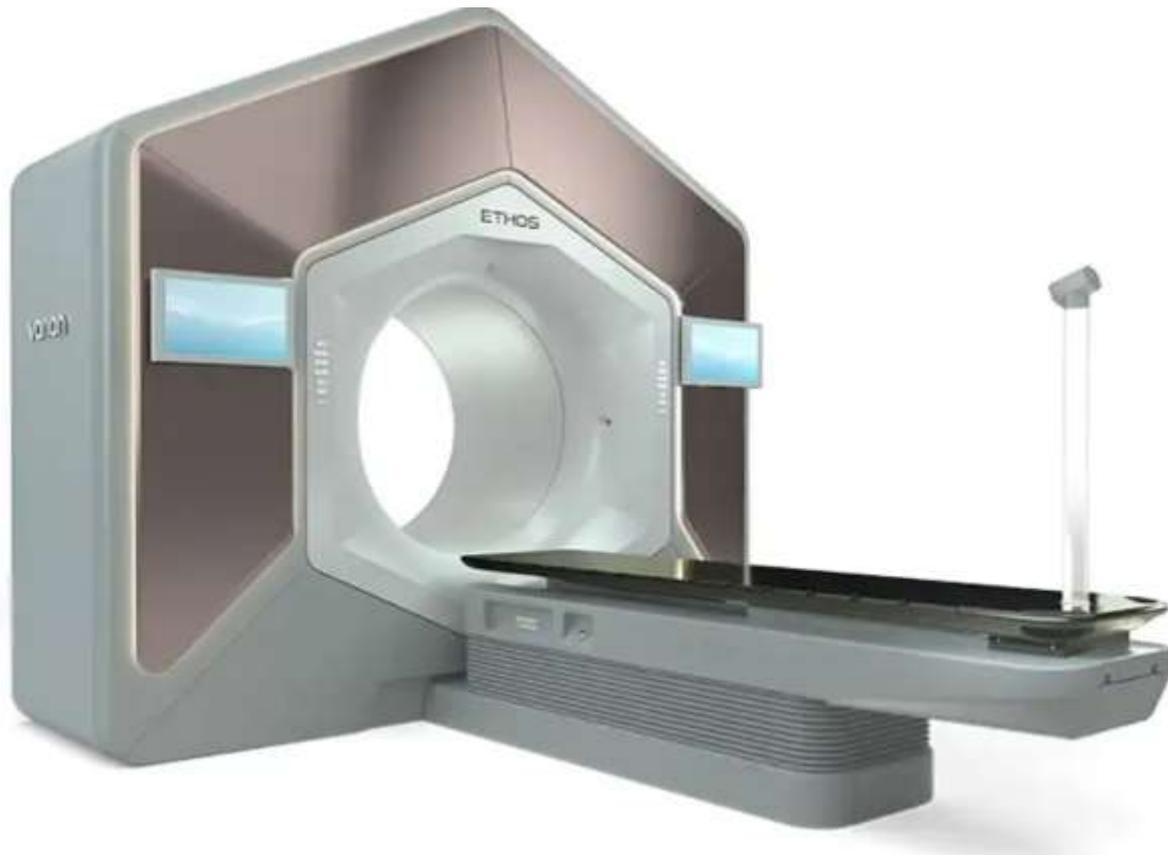


Figure 18 : Le nouvel appareil de radiothérapie adaptative en ligne Varian Ethos™ avec intelligence artificielle.

- ✓ Récapitulatif des techniques de guidage par imagerie : avantages, inconvénients et indications

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Tableau 12 : Récapitulatif des différentes techniques de guidage par imagerie de la radiothérapie, leurs avantages et inconvénients (EAU – EANM – ESTRO – ESUR – ISUP – SIOG Guidelines) (96)

Device	Description	Advantages	Limitations
Before a session*			
EPIDs and digitally reconstructed radiographs	Planar images taken before each EBRT session aligned using skeletal anatomy	Widely available; No additional radiation compared with planning CT	Cannot be used to visualize soft tissues, such as the prostate and rectum
Implanted fiducial markers	Seeds (1 mm in diameter) implanted transrectally into target before EBRT treatment course, used as part of other IGRT techniques	Visible on EPID and CBCT; Enable daily imaging and isocentre shifts; Newer markers have no image artefact during volume delineation; Reduce CT interobserver variability to <1 mm	Invasive procedure with risks similar to that of biopsy; Older markers cause image artefact during volume delineation, can require additional radiotherapy dose
Catheter with radio-opaque fiducial markers	Inserted into urethra before each EBRT session, used as part of other IGRT techniques	Visible on EPID	Repeated catheterization necessary; Sensitive craniocaudal position of catheter
Transabdominal 3D ultrasonography	Ultrasonography performed before each EBRT session	Enables visualization of structure outlines; No radiation	Causes temporary prostate displacement; Image quality limited by adiposity
Transrectal ultrasonography	Ultrasonography performed before brachytherapy session	Enables visualization of structure outlines; No radiation	Limited to HDR-BT and LDR-BT
CT-based systems (kV CBCT, kV CT on rails, MV CBCT and helical MV CT)	Volumetric radiographic imaging in radiotherapy room performed before each EBRT session	High-quality image acquisition of soft tissues; Excellent spatial resolution; Little time needed; Adaptive radiotherapy is possible	Some radiation (~5–15 cGy per image); Mesorectum difficult to visualize; Difficulty in discriminating prostate from fascia; Interobserver variability >2 mm
MRI on rails	Volumetric radiographic imaging in radiotherapy room performed before each EBRT session	Higher quality images than CT-based systems; No additional radiation	Limited data; Currently, no commercially available solutions; Requires large amount of space
During a session†			
Electromagnetic transponders, stereoscopic X-ray with a robotic arm and kV X-ray systems	4D imaging systems that provide real-time EBRT tracking	Comparable isocentre position to fiducial markers (<2 mm)	Limited data

*2D and 3D IGRT; †4D IGRT. Abbreviations: CBCT, cone-beam CT; CRT, conformal radiotherapy; EBRT, external-beam radiotherapy (including conventionally fractionated EBRT, SBRT and proton therapy); EPID, electronic portal imaging device; IGRT, image-guided radiotherapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; kV, kilovoltage; MV, megavoltage; SBRT, stereotactic body radiotherapy.

Tableau 13 : recommandations pratiques du choix de la technique de guidage par image pour une radiothérapie de prostate (Recorad 2022) (36)

Prostate	Prostate ± SV (seminal vesicles)	IMRT	<ul style="list-style-type: none"> - 2D imaging with three to four fiducial markers: onboard low energy (kV-kV), or - 3D imaging: CBCT or MVCT RTS specific imaging according to imaging devices: <ul style="list-style-type: none"> - CyberKnife® (fiducial markers) - dedicated linear accelerator (±fiducial markers depending on 2D or 3D images) - MRI-accelerator* 	Daily
		SBRT		In each session, including during the session
	Prostate+SV+GG	IMRT	Two possibilities: 1) 3D image repositioning in 2 phases in the session (reference): 1. Bone (for nodes) and then 2. Prostate (see above), by ensuring the amplitude of prostate repositioning does not surpass the margins of nodal PTV (7 to 10 mm) 2) Option in case of a sequential radiotherapy regimen: bone repositioning (for nodes, whose margin of PTV is reduced to 6 or 7 mm) with widened prostate PTV (10 mm) for first sequence (prostate+ seminal vesicles+ nodes up to 46 to 50 Gy), and then prostate repositioning with reduced prostate PTV (5 mm) for prostate booster dose (up to 74 – 80 Gy) - 2D imaging (bone repositioning: portal or onboard with low energy (kV-kV), or - 3D imaging (repositioning compartment: interface): CBCT or MVCT	Possibility 1): daily 3D imaging Possibility 2): - pelvis phase: repositioning 2D kV bone: d1, d2, d3 and then weekly; - boost phase: 3D repositioning: daily
Prostatectomy compartment	IMRT/3DCRT	- 2D imaging (bone repositioning: portal or onboard with low energy (kV-kV), or - 3D imaging (repositioning compartment: interface): CBCT or MVCT	Daily if not, d1, d2, d3 and then weekly	

2. Choix des marqueurs de positionnement intraprostatique

Plusieurs types de marqueurs en or sont utilisés en pratique courante avec différentes longueurs et différents diamètres possibles. Il est recommandé habituellement d'implanter trois marqueurs intraprostatiques au minimum pour obtenir une triangulation permettant de se repositionner dans les trois dimensions à partir de clichés orthogonaux ou sur une imagerie tridimensionnelle.

Bien que plus précis, les grains d'or intraprostatiques ont plusieurs inconvénients à leur utilisation :

- ✓ Leur mise en place est invasive avec un risque infectieux à couvrir
- ✓ Le risque de migration après leur pose
- ✓ Les artéfacts métalliques sur l'imagerie scanographique entraînent une mauvaise visibilité des contours prostatiques.
- ✓ La précision du calcul de dose dans le volume cible peut être influencée par la présence de ces artéfacts.

Les calcifications prostatiques chez quelques patients peuvent être considérer comme des marqueurs de repositionnement utiles ayant plusieurs avantages :

- ✓ Elles sont naturelles.
- ✓ Pas de risque d'artéfacts sur l'imagerie scanographique.
- ✓ Leur ancienneté et leur intégration naturelle aux tissus rendent leur migration impossible.

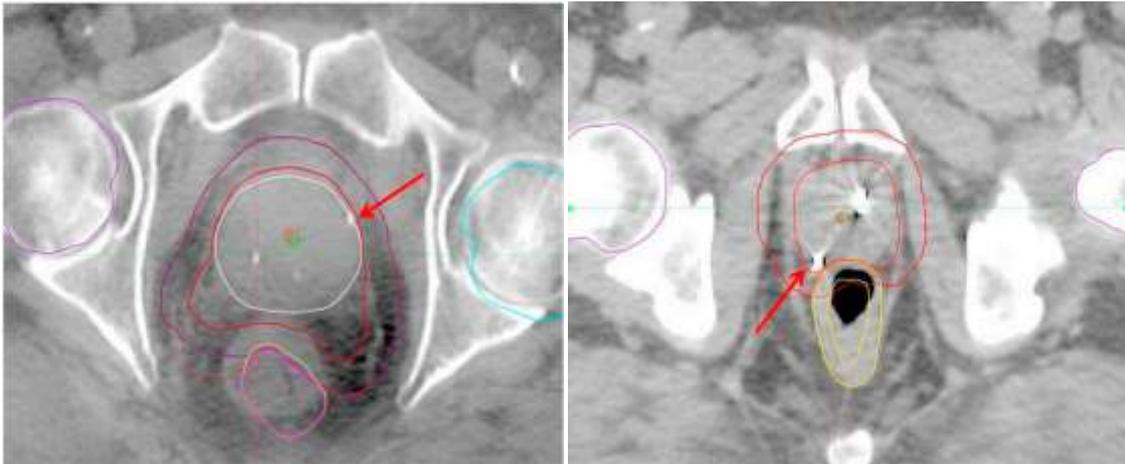


Figure 19 : images scannographiques montrant la différence entre la visibilité prostatique en présence des calcifications naturelles, et en présence d'artéfacts secondaires aux grains en or intraprostatiques.

3. Impact de l'utilisation de l'IGRT sur le choix des marges :

Une marge importante de volume cible prévisionnel autour de la prostate est responsable d'une irradiation plus large du rectum et de la vessie dans le cas d'une radiothérapie conformationnelle (avec ou sans modulation d'intensité) tridimensionnelle pour un cancer de la prostate localisé. Dans ces conditions, la marge optimale de volume cible prévisionnel à appliquer autour de la prostate est la marge la plus petite qui permette de maintenir une couverture acceptable de la dose délivrée quotidiennement dans le volume cible anatomoclinique.

Un des intérêts de la radiothérapie guidée par l'image par rapport à la RCMI seule est la réduction des marges autour du volume cible anatomoclinique (clinical target volume [CTV]) sans risquer le sous dosage du volume à traiter, rendue possible par la réduction des erreurs systématiques et aléatoires liées au repositionnement quotidien des patients avant leurs séances du patient et aux mouvements internes.

Quand des marqueurs intraprostatiques sont utilisés pour repositionner la prostate, une bonne corrélation des déplacements des repères fiduciels par rapport à

l'isocentre a été observée lorsque des images issues de clichés orthogonaux (bidimensionnelles) étaient comparées à celles issues de la tomographie conique (tridimensionnelles). Les déplacements observés ont permis d'établir une marge de 7 mm comme étant suffisante pour avoir une dose minimale de 95 % ou plus de la dose prescrite. (97)

En présence de marqueurs intraprostatiques, la marge de volume cible prévisionnel peut être réduite jusqu'à 3 mm seulement en cas de repositionnement quotidien, quelle que soit la technique d'imagerie utilisée. Il n'est pas recommandé de réduire la marge de PTV en-dessous de 5 mm en l'absence de marqueurs fiduciels intraprostatiques. (98)

4. Fréquence d'acquisition de l'image de repositionnement

En radiothérapie guidée par l'image, le repositionnement quotidien est le standard de référence. En fonction de la technique de repositionnement utilisée. La technique et la fréquence de repositionnements réalisés peut avoir des conséquences pour le patient et pour l'équipe soignante : durée de la séance, irradiation additionnelle du patient, remplissages vésical et rectal pendant une séance qui sont à risque de mouvements intrafractions plus importants en RCMI.

La fréquence du repositionnement est testée dans l'essai français de phase III intitulé IGRT-P, qui évalue l'impact sur le contrôle biochimique d'un repositionnement quotidien en comparaison avec un repositionnement hebdomadaire. Par rapport au contrôle hebdomadaire, le contrôle quotidien de l'IGRT améliore significativement l'intervalle sans progression biochimique et clinique, ainsi que la toxicité rectale. (99)

En l'absence de repositionnement quotidien, une stratégie de correction off-line permet de définir des déplacements à appliquer systématiquement pour la suite

du traitement après un échantillon suffisant d'images acquises pendant la première semaine.

La valeur « seuil » moyenne des déplacements observés permet radiothérapeute de prendre la décision de déplacer la table pour les séances restantes. Ce seuil est variable selon les équipes et dépend de plusieurs paramètres : la stabilité du rectum (patients avec des flatulences), la précision du système de repositionnement, l'utilisation de marqueurs fiduciels, la marge choisie pour le volume cible prévisionnel. En présence de marqueurs fiduciels, ce seuil observé dans la littérature est souvent de 3 mm.

5. Radiothérapie guidée par l'image en cas de l'irradiation ganglionnaire:

En cas d'irradiation ganglionnaire concomitante, la difficulté du repositionnement réside dans la prise en compte des deux volumes cibles dont les mouvements sont indépendants : d'une part, la prostate/vésicules séminales de faible volume mais à forte mobilité potentielle (jusqu'à 2 cm dans l'axe antéropostérieur), et d'autre part, les aires ganglionnaires de grand volume mais de moindre mobilité. (100)

Le repositionnement osseux des aires ganglionnaire ne tient pas compte de la prostate. Le repositionnement prostatique seul, expose à un risque de sous-dosage du volume cible ganglionnaire et à un surdosage des organes à risque, en cas de fort déplacement de la prostate, supérieur aux marges du PTV ganglionnaire. En pratique, la procédure de référence consiste à réaliser d'abord un recalage osseux afin d'assurer le repositionnement ganglionnaire, puis à réaliser un repositionnement prostatique et à traiter si ce dernier présente un décalage moins de 8 à 10 mm (inférieur à que les marges du PTV ganglionnaire).

En cas d'une radiothérapie prostatique et pelvienne séquentielle , il est possible de traiter la 1ère série après un repositionnement osseux jusqu'à 46 à 50 Gy avec un

PTV de 7mm ganglionnaire et un PTV élargi pour la prostate (marges de 8 à 10 mm), puis un repositionnement prostatique est recommandé jusqu'à 78 à 80 Gy avec un PTV réduit pour la prostate (marges de 5 mm).

Une autre alternative technique a été proposée par l'University of California San Francisco (UCSF) : il s'agit de la RCMI adaptative multiplans (multi-adaptive plans [MAP] IMRT), qui propose de choisir dans une bibliothèque individuelle de cinq plans dosimétriques, le plan qui se conforme le mieux à la position de la prostate dans le pelvis chaque jour, déterminé avant chaque séance grâce à une tomographie conique.

Grâce à cette stratégie, l'équipe de UCSF a démontré que la dose quotidienne reçue par 95 % des volumes cibles était supérieure à 95 % de la dose prescrite dans respectivement 100 % et 65 % des jours de traitement des ganglions et la prostate.

(101)

6. Rationnel scientifique de l'IGRT: Impact clinique des variations anatomiques:

Les variations positionnelles de la prostate en rapport avec les modifications anatomiques du rectum pourraient-elles impacter et modifier la dosimétrie initialement planifiée? En effet, deux essais randomisés de phase III évaluant une escalade de dose pour le traitement des cancers localisés de la prostate ont démontré qu'une distension rectale lors de la planification initiale du traitement a été responsable d'une diminution du contrôle biochimique et clinique à 5 ans de 15 à 29%. Cependant le risque de rectite post-radique de grade 2 a été moins élevé

Le guidage par l'image réduit les erreurs systématiques et aléatoires liées au repositionnement quotidien, ce qui améliore avec certitude la qualité du repositionnement, notamment en escalade de dose. Le bénéfice clinique de l'IGRT de la prostate a été démontré principalement par des études non randomisées comparant

rétrospectivement les techniques de non-IGRT et d'IGRT. Les résultats ont suggéré que l'IGRT diminue le risque de toxicités génito-urinaires et gastro-intestinales (GI). Cependant, le rôle de l'IGRT dans la diminution du risque de récurrence n'a pas été démontré en raison du court suivi de ces études.

Cui et al. (2002) ont rapporté que l'intégration de l'IGRT avec repositionnement réduit le risque d'erreur géométrique et permet d'obtenir un bon contrôle biochimique (PSA) qui est indépendant du volume/distension rectale tout en maintenant des taux très faibles de toxicité gastro-intestinale chronique. Les preuves cliniques permettent de conclure que l'administration d'une dose de meilleure qualité par IGRT peut entraîner des taux de contrôle clinique plus élevés, toxicité réduite, et de nouvelles options de traitement

Zelevsky et al a prouvé dans son travail que l'utilisation de l'IGRT en cours de la radiothérapie prostatique permet une réduction significative des toxicités génito-urinaires tardives de grade ≥ 2 de 10% ($p= 0,02$). Ainsi, il a noté qu'après radiothérapie de très forte dose (86 Gy) guidée par imagerie il y avait une augmentation significative des taux de contrôle biochimique à 3 ans de 19,3% pour les cancers de prostate à haut risque ($p= 0,05$), cela est supporté par les résultats de l'étude de Crevoisier qui a démontré que la présence d'un rectum dilaté lors de la scanographie de repérage est un facteur de risque de rechute après la radiothérapie. (102,103)

7. Radiothérapie stéréotaxique guidée par imagerie :

Lorsqu'un traitement hypofractionné est administré, il est de plus en plus essentiel de tenir compte du risque d'erreur de déplacement afin de maintenir les marges minimales du PTV nécessaires à la SBRT et, par conséquent, de réduire le risque de toxicité et d'augmenter la probabilité de contrôle carcinologique. Le suivi en temps réel de la prostate au cours de la séance de radiothérapie stéréotaxique

permet une action correctrice immédiate des changements de position de la prostate dans une fraction de traitement.

Un essai de phase II a été mené sur 102 patients portant un cancer de la prostate à faible risque traités par une radiothérapie ablative stéréotaxique corporelle à dose de 40Gy en 5 fractions de 8Gy utilisant un accélérateur linéaire non robotisé et un tracking de cible en temps réel utilisant le système Calypso® pour fournir un suivi électromagnétique en temps réel de la position de la prostate pendant l'administration du traitement.

Cette étude expose des résultats satisfaisants à long terme en matière de contrôle de la maladie, de toxicité et de qualité de vie des patients traités par SBRT non robotisée guidée par le calypso. (104)

Plusieurs initiatives sont en cours d'exploration visant à irradier la prostate en 4D, et pouvoir suivre le volume cible en intra-fraction, utilisant des techniques robotiques comme le linac robotisé (Cyberknife). (105)

IX. Techniques pratiques pour diminuer les doses délivrées aux organes à risque:

1. Les ballons endorectaux (ERB)

Les ballons endorectaux (ERB) sont utilisés en radiothérapie de la prostate pour immobiliser la prostate afin de réduire la marge du CTV au PTV, et épargner le rectum (Rwall) en éloignant les parois du rectum des régions à forte dose.

Les progrès techniques de vérification positionnelle pourraient être bénéfiques à la poursuite de la recherche des indications de l'irradiation avec l'ERB. Par exemple, la CBCT peut visualiser la variation interfractionnelle de la position et de la forme de l'ERB, et son influence sur le CTV et l'anatomie pelvienne environnante. Les ERB peuvent aussi être utilisés au suivi électromagnétique en temps réel les variations intrafractionnelles de la prostate

✓ Types des ballons endorectaux (ERB) :

- **ERB1** : consiste en un ballon en latex de 9 cm de long fixé sur une tige flexible de 33 cm en polychlorure de vinyle, avec une forme concave pour une conformation optimale à l'interface prostatique-rectale, initialement utilisé en imagerie par résonance magnétique (IRM). Dans le cas de la RT de la prostate, l'injection de 60, 80 ou 100 cc d'air gonflé permet d'avoir des ballons de 4 à 4,5 cm de diamètre.
- **ERB2** : ballon en silkolatex de 5 cm de long, fixé sur un tube rectal bidirectionnel de 30 cm de long, utilisé pour les procédures de lavement baryté. Les diamètres des ballons avec 40 et 60 cc d'air sont respectivement de 3,7 et 4,3 cm.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

- **ERB3** se compose d'une tige rigide de 15 cm de long sur laquelle est fixée une manchette de rétention. Des volumes d'air de 60 et 100cc créent des ballons de 5,5–6,0 cm de diamètre.
- **ERB4** constitué d'une tige flexible de 20 cm de long en polychlorure de vinyle avec un ballon en silicone de 3 cm de long (QLrad B.V., Dalfsen, Pays-Bas). Une fois gonflé avec 80 cc d'air, son diamètre est de 6 cm.

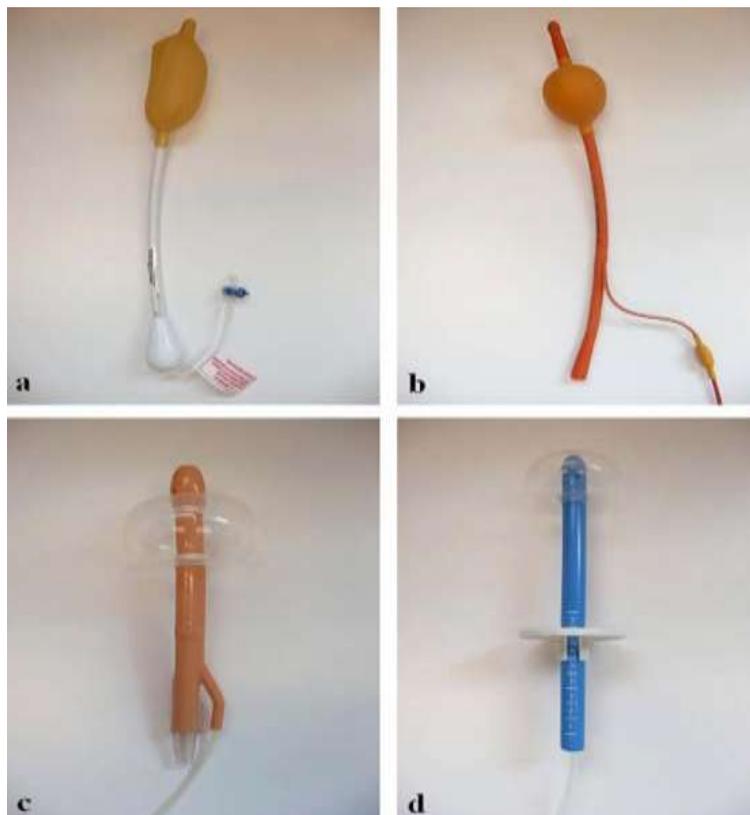


Figure 20 : Les ballons endorectaux, mentionnés dans la littérature : ERB1 (a), ERB2 (b), ERB3 (c), et ERB4 (d).

Cependant, certains de leurs aspects ont été remis en question, comme la tolérance du patient et leur valeur ajoutée dans la radiothérapie de haute précision.

Une revue de la littérature a fait le tour des expériences internationales publiées sur l'application des ERB dans la radiothérapie 3D-CRT, IMRT et protonthérapie de la prostate. Tous les rapports n'ont pas été en mesure de confirmer ces caractéristiques d'immobilisation. Aucune différence dans les déviations systématiques et aléatoires

de la prostate n'a été constatée entre les patients avec et sans ERB, grâce à l'imagerie portale quotidienne basée sur des marqueurs fiduciaires.

La plus grande variation d'interfraction était dans la direction AP (4,7 mm), ce qui a été attribué à la présence de selles et de gaz entre l'ERB et le Rwall. Sur la base de ces résultats, il a été conclu que l'application de l'ERB ne réduit pas efficacement le mouvement de la prostate par interfraction et l'utilisation de protocoles de correction du positionnement a été préconisée.

Concernant la toxicité rectale, une seule étude clinique comparative a été publiée à ce jour. Van Lin et al. ont comparé 24 patients avec et 24 patients sans ERB1, traités par une RCR 3D à quatre champs à une dose totale de 67,5 Gy, avec surveillance par des rectosigmoïdoscopies répétées. Ils ont rapporté une toxicité rectale tardive significativement moindre chez les patients traités avec ERB, sans toxicité de grade 2 ou 3. Des saignements rectaux tardifs de grade 1 à 3 ont été observés chez 33 % des patients sans ERB Vs 13 % avec ERB. Cependant, vu la petite taille de l'échantillon la différence n'était pas statistiquement significative.

2. L'espaceur rectal à hydrogel

La prostate étant directement adjacente à la paroi rectale, la paroi rectale antérieure ne peut être totalement épargnée de la zone de forte dose, quelle que soit la technique de traitement. Outre les saignements rectaux, les symptômes tels que la douleur, l'incontinence, la fréquence et l'urgence peuvent potentiellement réduire la qualité de vie.

Le placement d'un gel d'espacement entre la prostate et la paroi rectale antérieure est une nouvelle approche très prometteuse pour la radiothérapie du cancer de la prostate qui pourrait améliorer la tolérance au traitement et prévenir une toxicité rectale tardive.

Le système SpaceOAR™ est un gel de polyéthylène glycol (PEG) qui se polymérise en quelques secondes, créant un espace d'hydrogel. Une aiguille de calibre 18 est introduite par voie transpérinéale jusqu'à l'espace entre la prostate et le rectum, sous guidage échographique transrectal (TRUS). Après hydrodissection avec une solution saline et confirmation de l'emplacement correct de l'aiguille, l'hydrogel est injecté en particules qui dilatent l'espace périrectal puis polymérisent entre elles. La composition de l'hydrogel permet une compatibilité tissulaire sans toxicité locale ou systémique. Il maintient l'espace pendant environ trois mois et est résistant à la compression. L'hydrogel est absorbé en six mois environ, les produits de dégradation étant éliminés par filtration rénale.

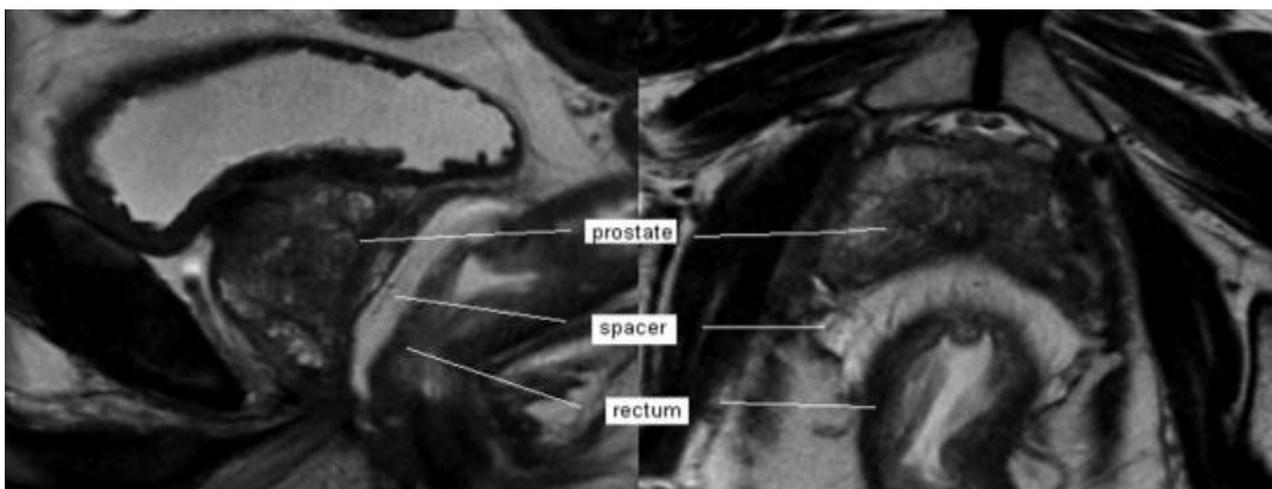


Figure 21 : coupe sagittale et axiale d'imagerie par IRM en séquence T2 montrant un espaceur entre la prostate et la paroi rectale antérieure.

Une étude comparative a été menée avec un objectif de comparer les distributions de dose dans l'irradiation prostatique 3D CRT et IMRT sur un scanner réalisé avant et après l'injection d'un gel d'espacement. (Dose de prescription de 78 Gy).

Des avantages significatifs ($p < 0,01$) ont été obtenus pour toutes les valeurs de dose rectale analysées en comparant les plans avant et après l'injection de

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

l'espaceur pour les deux techniques. La probabilité de complication du tissu normal rectale a atteint le pourcentage le plus bas après l'injection de l'espaceur, quelle que soit la technique, avec une réduction moyenne du volume rectal recevant plus de 50 % pour l'IMRT et la 3D CRT.

Des valeurs significativement plus élevées ($p < 0,01$) de Dmean et de V78 pour le PTV ont été atteintes avec les plans IMRT et 3D CRT. Ainsi que Le volume du rectum dans l'isodose de 76 Gy s'est révélé significativement plus faible dans les plans IMRT par rapport aux plans 3D CRT.

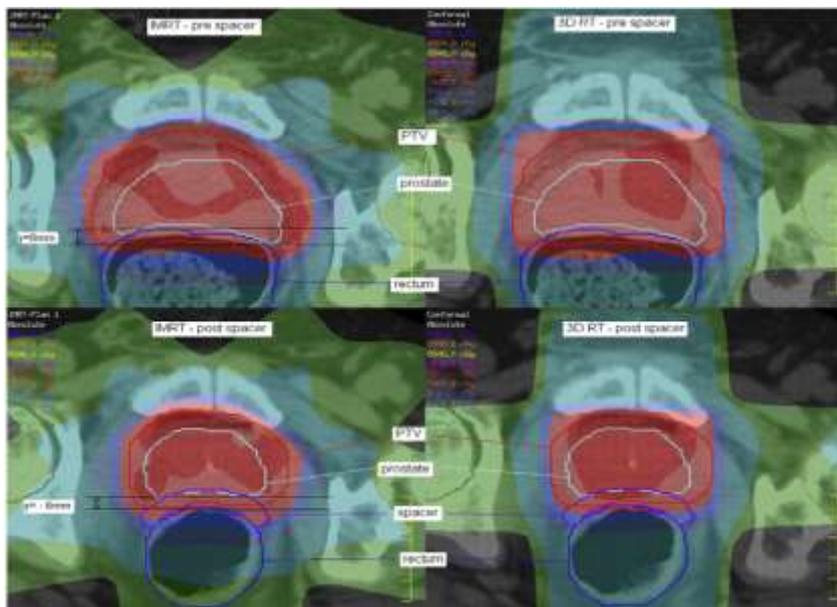


Figure 22 : Distribution de l'isodose sur des coupes axiales d'un scanner dosimétrique avec technique 3D (droite) et IMRT (gauche) avant et après l'injection d'un gel d'espacement objectivant le gain en matière de l'irradiation rectale avec l'Hydrogel

Une étude randomisée, contrôlée et multicentrique a été réalisée sur un espaceur périrectal absorbable en hydrogel de polyéthylène glycol (système SpaceOAR) chez des patients candidats à une radiothérapie de la prostate par modulation d'intensité guidée par l'image. L'application de l'espaceur a été bien tolérée. L'augmentation de l'espace périrectal a permis de réduire l'irradiation rectale,

de diminuer la gravité de la toxicité rectale et de réduire le taux de patients présentant une baisse de la qualité de vie intestinale. L'espaceur semble être un outil efficace, permettant potentiellement des protocoles avancés de RT de la prostate. (108)

3. Injection de l'acide hyaluronique entre la prostate et le rectum :

L'Acide Hyaluronique (AH) a un coefficient d'absorption égal à celui de l'eau. Il s'agit d'un polysaccharide présent dans les tissus humains en tant que composant du tissu conjonctif, normalement dégradable par les enzymes.

Deux produits à base d'acide hyaluronique sont disponibles aux États-Unis : l'hyaluronane d'origine naturelle (Hyalgan ; Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ) et l'hylan synthétique G-F 20 (Synvisc ; Genzyme Corporation, Cambridge, MA). Les hyalines sont des acides hyaluroniques réticulés, ce qui leur confère un poids moléculaire plus élevé et des propriétés élastoviscales accrues.

✓ Technique d'injection :

En position de traitement, une aiguille supplémentaire est placée dans la graisse périrectale, entre la capsule postérieure de la prostate et la paroi rectale antérieure, au niveau du diamètre transversal maximal de la prostate. Ensuite la pointe de l'aiguille est avancée jusqu'à au niveau des vésicules séminales. Il faut faire très attention à ne pas perforer la capsule prostatique avec la pointe de l'aiguille et de maintenir la pointe aussi loin que possible de celle-ci sans pénétrer dans le rectum.

L'aiguille supplémentaire est reliée à la seringue contenant 10 mL d'HA. Entre 3 et 7 ml d'AH sont injectés dans l'espace périrectal entre les vésicules séminales et l'apex de la prostate. Un nouvel espace est donc créé par l'injection et perçu par la TRUS. L'injection de la quantité totale de 10ml de l'AH permet de créer

systématiquement un espace minimum de 1,5 cm entre la prostate, les vésicules séminales et le rectum sur toute cette longueur.

✓ **Rationnel scientifique :**

Cette méthode a été décrite premièrement par Prada et al en utilisant une injection de l'acide hyaluronique dans la graisse périrectale entre la prostate et la paroi rectale antérieure. Cette méthode de séparation rectale et prostatique a été pratiquée durant un Boost de curiethérapie après radiothérapie externe, pour évaluer son bénéfice en diminuant la forte dose reçue par le rectum, et ils ont conclu que l'injection de l'AH était complètement tolérable par les patients, tout en gagnant un espace de 2 cm entre les 2 organes qui permet une réduction significative de la dose reçue par le rectum soit en curiethérapie (LDR ou HDR) ou pour l'EBRT guidée par l'image à haute dose.(109)

Une étude de phase II a été menée sur 81 patients atteints d'un cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire qui ont reçu des injections transrectales d'HA avant une RT par faisceau externe (78 Gy en 39 fractions), pour évaluer l'intérêt de l'AH dans la réduction des toxicités gastro-interstinales tardives radio-induites.

A six mois, la proportion de toxicité GI de grade 1 était de 21%, de grade 2 de 3%, et un patient (2%) a présenté une toxicité de grade 3 (proctite). Après 18 mois, aucune toxicité GI de grade ≥ 2 n'a été observée. Le taux cumulé estimé de toxicité GI tardive de grade ≥ 2 lors du suivi à 2 et 5 ans était de 5 %. (110)

CONCLUSION

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

L'EBRT et la curiethérapie se sont avérées être des modalités efficaces pour le traitement du cancer de la prostate. La RT hypofractionnée ou SBRT demeure de plus en plus utile en raison de la réduction de la durée du traitement sans compromettre les résultats cliniques ni aggraver les toxicités. L'adoption de technologies avancées de radiothérapie telle que la RT avec modulation d'intensité (RCMI/arcthérapie), l'irradiation stéréotaxique, l'hadronthérapie, MR-Linac et prochainement, la radiothérapie adaptative en ligne avec intelligence artificielle a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives au traitement de la prostate localisé ou localement avancé.

Les preuves cliniques de l'utilité de ces nouvelles techniques restent pour l'instant pour la plupart en cours d'évaluation. Cette revue de littérature a illustré quelques niveaux de preuve en s'appuyant sur les données et résultats des différentes études randomisées ou non randomisées publiées, dans l'espoir de diriger les habitudes thérapeutiques vers des traitements plus efficaces, moins longs, moins toxiques ou moins coûteux.

Enfin, des essais et recherches comparatives devraient être menés pour fournir un cadre d'évaluation des technologies avancées de radiothérapie en comparant les avantages et les inconvénients des différentes options thérapeutiques disponibles afin d'optimiser le rapport risque/bénéfice et d'améliorer la rentabilité.

Résumé de mémoire

Pour les formes localisées ou localement avancées du cancer de la prostate, la radiothérapie et la curiethérapie ont trouvé leur place à côté de la chirurgie, avec des résultats équivalents, voire meilleurs, notamment grâce au bénéfice d'une augmentation de dose, largement démontré en l'absence d'hormonothérapie associée. À cet effet, la radiothérapie est devenue un standard thérapeutique.

La réduction des toxicités radio-induites grâce aux nouvelles techniques de radiothérapie permet d'évaluer l'hypofractionnement (dose par fraction de 2,5 à 4 Gy) afin de raccourcir la durée et les inconvénients du traitement, voire d'augmenter son efficacité, tout en préservant une bonne qualité de vie.

Ces dernières années ont été particulièrement riches en nouveaux développements et innovations technologiques qui ont marqué l'histoire en permettant une meilleure couverture des volumes tumoraux avec une incidence plus faible des effets secondaires intestinaux, urinaires et sexuels. Il s'agit de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, l'arcthérapie, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, les avancées en curiethérapie robotique, et dernièrement la protonthérapie qui pourrait ouvrir la voie à de nouveaux progrès, notamment en termes de tolérance et de réduction du risque de second cancer.

La conformité au volume tumoral résultant de ces progrès techniques ne supprime pas le risque des déplacements géométriques possible de la glande prostatique entre les séances, ou en intra-fraction, ce qui indique le couplage de la radiothérapie avec un guidage par l'image, pour délivrer des doses variant de 74 Gy en 37 séances à 80 Gy en 40 séances.

Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate : revue de littérature

Les techniques de radiothérapie adaptative commencent à trouver leur place dans l'irradiation prostatique. Elles s'appuient sur l'IGRT en modifiant le plan de traitement, à n'importe quel point du traitement, en fonction des déformations et variations de l'anatomie du patient observées entre les images de scanner de planification et les images en cours de traitement. La mise en œuvre clinique de la radiothérapie adaptative est la prochaine étape vers l'optimisation du rapport thérapeutique pour la thérapie de la prostate.

Ce mémoire aborde les différents aspects et progrès de l'irradiation de la prostate, de la planification à la vérification et l'administration du traitement. Il traitera ainsi les différentes suggestions afin d'améliorer ces stratégies en se basant sur les nouvelles notions de la radiobiologie de la prostate et les techniques de radiothérapie adaptative en ligne.

BIBLIOGRAPHIE

**Les progrès techniques dans l'irradiation du cancer de la prostate :
revue de littérature**

- [1] Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix–Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3457–62.
- [2] Blanc–Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population–based case–control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* 2015;15:913.
- [3] Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16–yr follow–up of the european randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2019;76(1):43–51.
- [4] Ploussard G, Beauval JB, Renard–Penna R, Lesourd M, Manceau C, Almeras C, et al. Assessment of the minimal targeted biopsy core number per MRI lesion for improving prostate cancer grading prediction. *J Clin Med* 2020;9(1):25
- [5] Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013;111(1):22–9.
- [6] Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging–targeted and systematic biopsies. *Eur Urol* 2019;75(3):506–14.
- [7] Ling SW, de Jong AC, Schoots IG, Nasserinejad K, Busstra MB, van der Veldt AAM, et al. Comparison of (68)Ga–labeled prostate–specific membrane antigen ligand positron emission tomography/magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography for primary staging of prostate cancer: a systematic review and meta–analysis. *Eur Urol Open Sci* 2021;33:61–71.

- [8] Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting prostate cancer death with different pretreatment risk stratification tools: a head-to-head comparison in a nationwide cohort study. *Eur Urol* 2020;77(2):180–8.
- [9] Dess RT, Sun Y, Jackson WC, Jairath NK, Kishan AU, Wallington DG, et al. Association of presalvage radiotherapy PSA levels after prostatectomy with outcomes of long-term antiandrogen therapy in men with prostate cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(5):735–43.
- [10] Thames HD, Suit HD. Tumor radioresponsiveness versus fractionation sensitivity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1986;12(4):687–691.
- [11] Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol*. 2012;51(8):963–974.
- [12] Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:89e94.
- [13] Tucker SL, Thames HD, Michalski JM, et al. Estimation of a/b for late rectal toxicity based on RTOG 94–06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:600e605.
- [14] 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: a/b $\frac{1}{4}$ 1.4 (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:17e24.
- [15] Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Seminars in Radiation Oncology*. 2008;18(4):240–243.

- [16] Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Aug 1;53(5):1097–105.
- [17] Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:464–73.
- [18] Beckendorf V, Guerif S, Le Pris e E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056–63.
- [19] Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, Haustermans K, Monninkhof EM, Smeenk RJ, Kunze-Busch M, de Boer JCJ, van der Voort van Zijp J, van Vulpen M, Draulans C, van den Bergh L, Isebaert S, van der Heide UA. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Mar 1;39(7):787–796.
- [20] Morris J, Tyledesley S, Pai H, et al. ASCENDE-RT: a multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy versus low-dose-rate brachytherapy for men with unfavorable-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33
- [21] Zietman AL, Desilvio ML, Slater JD, et al: Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. *JAMA* 294:1233–1239, 2005 [Erratum: *JAMA* 299:899–900, 2008]

- [22] Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline (2018)
- [23] Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Graham J, Kirkbride P, Logue J, Malik Z,; CHHiP Investigators. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):1047-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4. Epub 2016 Jun 20. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):e321. PMID: 27339115; PMCID: PMC4961874.
- [24] Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, Bauman GS, Bahary JP, Ahmed S, Cheung P, Tai KH, Wu JS, Parliament MB, Tsakiridis T, Corbett TB, Tang C, Dayes IS, Warde P, Craig TK, Julian JA, Levine MN. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 10;35(17):1884-1890. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7397. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28296582.
- [25] Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2325- 2332.
- [26] Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): Final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1061-1069.
- [27] Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, et al. Moderate hypofractionation in high-risk, organ-confined prostate cancer: Final results of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1891- 1897

- [28] Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, Kindblom J, Ginman C, Johansson B, Björnlinger K, Seke M, Agrup M, Fransson P, Tavelin B, Norman D, Zackrisson B, Anderson H, Kjellén E, Franzén L, Nilsson P. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Aug 3;394(10196):385–395.
- [29] Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial, Brand, Douglas HDodds, D et al. *The Lancet Oncology*, Volume 20, Issue 11, 1531 – 1543, november 2019
- [30] Stereotactic Body Radiation Therapy or Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IIA-B Prostate Cancer. NRG-GU005. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03367702
- [31] Glicksman, R. M., Liu, S. K., Cheung, P., Vesprini, D., Chu, W., Chung, H. T., ... Loblaw, A. (2021). Elective nodal ultra hypofractionated radiation for prostate cancer: Safety and efficacy from four prospective clinical trials. *Radiotherapy and Oncology*, 163, 159–164.
- [32] Kishan AU, Dang A, Katz AJ, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2:e188006.
- [33] Pejavar S, Yom SS, Hwang A, et al. Computer-assisted, atlas-based segmentation for target volume delineation in whole pelvic IMRT for prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2013;12(3):199–206. 30.

- [34] Michalski JM, Lawton C, Naqa IE, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):361–368.
- [35] Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013;111:22–9
- [36] Ifrah N, Editorial, Cancer Radiother, <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.08.008>
- [37] Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:935–9.
- [38] Latorzeff I, Mazurier J, Boutry C, Dudouet P, Richaud P, de Crevoisier R. Apports de la radiothérapie avec modulation d'intensité guidée par l'image dans les cancers prostatiques. *Cancer Radiother* 2010;14:479–87.
- [39] Langrand-Escure J, de Crevoisier R, Llagostera C, Crehange 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* 2018;22(2):193–8.
- [40] Luo C, Yang CC, Narayan S, Stern RL, Perks J, Goldberg Z, et al. Use of benchmark dose-volume histograms for selection of the optimal technique between three-dimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1253–62.

- [41] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-6.
- [42] Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippy AM, Nedelka MA. Longterm outcome following three-dimensional conformal/intensity-modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:1172-9.
- [43] Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:330-7.
- [44] Fonteyne V, Villeirs G, Lumen N, De Meerleer G. Urinary toxicity after high dose intensity modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009;92:42-7.
- [45] Azria D, Aillères N, Llacer Moscardo C, Hay MH, Dubois JB, Fenoglietto P. Radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité dans le cancer de prostate: vers un nouveau standard. *Cancer Radiother* 2009;13:409-15.
- [46] Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV. Role of intensitymodulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:685-91.
- [47] Viani GA, Viana BS, Martin JE, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*. 2016;122(13):2004-2011.

- [48] Michalski JM, Yan Y, Watkins–Bruner D, Walter B, Winter K, Galvin JM, Bahary J, Morton GC, M.B. Parliament, Sandler H (2011) Preliminary analysis of 3D–CRT vs. IMRT on the high dose arm of the RTOG 0126 prostate cancer trial: toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(2):S1–S2
- [49] Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008;35:310–317.
- [50] Quan EM, Li X, Li Y, Wang X, Kudchadker RJ, Johnson JL, et al. A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1169–78.
- [51] Earl MA, Shepard DM, Naqvi S, et al. Inverse planning for intensity–modulated arc therapy using direct aperture optimization. *Phys Med Biol* 2003;48:1075–1089.
- [52] Sze HC, Lee MC, Hung WM et al. RapidArc radiotherapy planning for prostate cancer: Single–arc and double–arc techniques vs. intensity–modulated radiotherapy. *Med Dosim* 2012;37:87–91.
- [53] Chow JC, Jiang R. Prostate volumetric–modulated arc therapy: Dosimetry and radiobiological model variation between the single–arc and double–arc technique. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14:3–12.
- [54] Wolff D, Stieler F, Welzel G, Lorenz F, Abo–Madyan Y, Mai S, et al. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step–and–shoot IMRT and 3D–conformal RT for treatment of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009;93:226–33.
- [55] Stroom JC, Heijmen BJM. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU–62 report. *Radiother Oncol* 2002;64:75–83.

- [56] Duttenhaver JR, Shipley WU, Perrone T, Verhey LJ, Goitein M, Munzenrider JE, Prout GR, Parkhurst EC, Suit HD (1983) Protons or megavoltage X-rays as boost therapy for patients irradiated for localized prostatic carcinoma. An early phase I/II comparison. *Cancer* 51(9):1599-1604
- [57] Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:3-12.
- [58] Bouyon-Monteau A, Habrand JL, Datchary J, Alapetite C, Bolle S, Dendale R, et al. La protonthérapie : avenir de la radiothérapie ? Première partie : aspects cliniques. *Cancer Radiother* 2010;14:727-38
- [59] Coen JJ, Paly JJ, Niemierko A, et al. Long-term quality of life outcome after proton beam monotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e201-209
- [60] Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP, et al. Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 2014;120:1076-1082
- [61] Yu JB, Soulos PR, Herrin J, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:25-32.
- [62] Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012;307:1611-1620.

- [63] Kanematsu N, Furukawa T, Hara Y, Inaniwa T, Iwata Y, Mizushima K, et al. New technologies for carbon-ion radiotherapy—Developments at the National Institute of Radiological Sciences, QST, Japan. *Radiat Phys Chem.* 2019;162:90–5.
- [64] Ishikawa, H., Hiroshima, Y., Kanematsu, N., Inaniwa, T., Shirai, T., Imai, R., Suzuki, H., Akakura, K., Wakatsuki, M., Ichikawa, T. and Tsuji, H. (2022), Carbon-ion radiotherapy for urological cancers. *Int. J. Urol.*, 29: 1109–1119.
- [65] Akakura K, Tsujii H, Morita S, Tsujii H, Morita S, Tsuji H, et al. Phase I/II clinical trials of carbon ion therapy for prostate cancer. *Prostate.* 2004;58:252–8.
- [66] Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H, Kamada T, Mizoe JE, Kanai T, et al. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1153–60.
- [67] Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, et al. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol.* 2006;81:57–64.
- [68] Hu, W., Li, P., Hong, Z. et al. Functional imaging-guided carbon ion irradiation with simultaneous integrated boost for localized prostate cancer: study protocol for a phase II randomized controlled clinical trial. *Trials* 23, 934 (2022).
- [69] Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004;64:754–759.
- [70] Williamson JF, Coursey BM, DeWerd LA, et al. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on ¹⁰³Pd interstitial source calibration and dosimetry: implications for dose specification and prescription. *Med Phys* 2000;27:634–42.

- [71] Yan Y et al. Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the AAPM TG 64. *Med Phys* 1999;26:2054-76.
- [72] Davis BJ. Permanent prostate brachytherapy (PPB) as it concerns seed migration and extraprostatic seed placement. *Cancer J* 2005;11:147-51.
- [73] Fuller BF, Koziol JA, Feng AC. Prostate brachytherapy seed migration and dosimetry: analysis of stranded sources and other potential predictive factors. *Brachytherapy* 2004;3:10-9.
- [74] Yue N, Chen Z, Peschel R, et al. Optimum timing for imagebased dose evaluation of 125I and 103Pd prostate seed implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1063-72.
- [75] Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173: 1562e1566.
- [76] Podder TK, Beaulieu L, Caldwell B, Cormack RA et al (2014) AAPM and GEC-ESTRO guidelines for image-guided robotic brachytherapy: report of Task Group 192. *Med Phys* 41:101501-101527
- [77] M. P. van Gellekom, M. A. Moerland, H. K. Wijrdeman, and J. J. Battermann, "Quality of permanent prostate implants using automated delivery with seedSelectron versus manual insertion of RAPID strands," *Radiother. Oncol.* 73, 49-56 (2004).
- [78] Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, Julian JA, Davis IR, Levine MN, et al. Long-term results of a randomized trial comparing iridium implant plus external beam radiation therapy with external beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol* 2017;99:90-3.

- [79] Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Bryant L, Lowe GJ. Randomised trial of externalbeam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol* 2021;154:214-9.
- [80] Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen suppression combined withselectivenodal and dose escalated radiationtherapy (the ASCENDE-RT trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol* 2017;98:275-85
- [81] Fischer-Valuck BW, Gay HA, Patel S, Baumann BC, Michalski JM. A brief review of low-dose rate (LDR) and high-dose rate (HDR) brachytherapy boost for highrisk prostate. *Front Oncol* 2019;9:1378.
- [82] 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* 2018;70:265-71.
- [83] Slevin F, Rodda SL, Bownes P, Murray L, Bottomley D, Wilkinson C, et al. A comparison of outcomes for patients with intermediate and high risk prostate cancer treated with low dose rate and high dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;20: 1-8.
- [84] Morton G, Chung HT, McGuffin M, Helou J et al (2017) Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Early toxicity and quality-of life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol* 122(1):87-92

- [85] Tselis N, Hoskin P, Baltas D, Strnad V, Zamboglou N, Rödel C, Chatzikonstantinou G. High Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy for Localised Prostate Cancer: Review of the Current Status. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Jul;29(7):401–411. doi: 10.1016/j.clon.2017.02.015. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28341241.
- [86] Spratt DE, Scala LM, Folkert M, et al. A comparative dosimetric analysis of virtual stereotactic body radiotherapy to highdose–rate monotherapy for intermediate–risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2013;12:428e433.
- [87] Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. Image–guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol*. 2008;18(1):58–66.
- [88] Pommier P, Morelle M, Perrier L, de Crevoisier R, Laplanche A, Dudouet P, et al. Évaluation économique prospective de la radiothérapie guidée par l'image des cancers de la prostate dans le cadre du programme national de soutien aux thérapeutiques innovantes et coûteuses. *Cancer Radiother* 2012;16:444–51.
- [89] Créhange G, Martin É, Supiot S, Chapet O, Mazoyer F, Naudy S, et al. Radiothérapie guidée par l'image des cancers prostatiques : concepts et implications. *Cancer Radiother* 2012;16:430–8.
- [90] Kontaxis C, de Muinck Keizer DM, Kerkmeijer LGW, et al. Delivered dose quantification in prostate radiotherapy using online 3D cine imaging and treatment log files on a combined 1.5T magnetic resonance imaging and linear accelerator system. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2020;15:23–29.
- [91] Borman PTS, Tijssen RHN, Bos C, Moonen CTW, Raaymakers BW, Glitzner M. Characterization of imaging latency for real–time MRIguided radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2018;63(15):155023. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aad2b7>

- [92] Sritharan K, Tree A. MR-guided radiotherapy for prostate cancer: state of the art and future perspectives. *Br J Radiol.* 2022 Mar 1;95(1131):20210800. doi: 10.1259/bjr.20210800. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35073158; PMCID: PMC8978250.
- [93] Ahunbay EE, Peng C, Holmes S, et al. Online adaptive replanning method for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:1561–1572.
- [94] Sibolt P, Andersson LM, Calmels L, et al. Clinical implementation of artificial intelligence-driven cone-beam computed tomography-guided online adaptive radiotherapy in the pelvic region. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2021;17:1–7
- [95] Byrne, M, Archibald-Heeren, B, Hu, Y, et al. Varian ethos online adaptive radiotherapy for prostate cancer: Early results of contouring accuracy, treatment plan quality, and treatment time. *J Appl Clin Med Phys.* 2022; 23:e13479.
- [96] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021 Feb;79(2):243–262.
- [97] Rijkhorst EJ, Lakeman A, Nijkamp J, de Bois J, van Herk M, Lebesque JV, et al. Strategies for online organ motion correction for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer: prostate, rectum, and bladder dose effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1254–60.
- [98] Mutanga TF, de Boer HC, van der Wielen GJ, Hoogeman MS, Incrocci L, Heijmen BJ. Margin evaluation in the presence of deformation, rotation, and translation

in prostate and entire seminal vesicle irradiation with daily marker-based setup corrections. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1160–7.

- [99] de Crevoisier R, Bayar MA, Pommier P, Muracciole X, Pène F, Dudouet P, Latorzeff I, Beckendorf V, Bachaud JM, Laplanche A, Supiot S, Chauvet B, Nguyen TD, Bossi A, Créhange G, Lagrange JL. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Dec 1;102(5):1420–1429.
- [100] Ghadjar P, Fiorino C, Munck Af Rosenschold P, Pinkawa M, Zilli T, van der Heide UA. ESTRO ACROP consensus guideline on the use of image guided radiation therapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2019;141:5–13.
- [101] Créhange G, Chen CP, Hsu CC, Kased N, Coakley FV, Kurhanewicz J, et al. Management of prostate cancer patients with lymph node involvement: a rapidly evolving paradigm. *Cancer Treat Rev* 2012,
- [102] Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1): 125–9S.
- [103] Becker-Schiebe M, Abaci A, Ahmad T, et al. Reducing radiation-associated toxicity using online image guidance (IGRT) in prostate cancer patients undergoing dose-escalated radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016;21:188–194.
- [104] Mantz, C. (2014). A Phase II Trial of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Low-Risk Prostate Cancer Using a Non-Robotic Linear Accelerator and Real-Time Target Tracking: Report of Toxicity, Quality of Life, and Disease Control Outcomes with 5-Year Minimum Follow-Up. *Frontiers in Oncology*, 4.

- [105] Buzurovic I, Yu Y, Werner–Wasik M, Biswas T, Anne PR, Dicker AP, Podder TK (2012) Implementation and experimental results of 4D tumor tracking using robotic couch. *Med Phys* 39:6957–6967
- [106] Van Lin EN, Kristinsson J, Philippens ME, et al. Reduced late rectal mucosal changes after prostate three–dimensional conformal radiotherapy with endorectal balloon as observed in repeated endoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:799–811.
- [107] Pinkawa M, Corral NE, Caffaro M, Piroth MD, Holy R, Djukic V, Otto G, Schoth F, Eble MJ. Application of a spacer gel to optimize three–dimensional conformal and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2011 Sep;100(3):436–41.
- [108] Mariados, N., Sylvester, J., Shah, D., Karsh, L., Hudes, R., Beyer, D., ... Michalski, J. (2015). Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 92(5), 971–977.
- [109] Prada, P. J., Fernández, J., Martínez, A. A., de la Rúa, Á., Gonzalez, J. M., Fernandez, J. M., & Juan, G. (2007). Transperineal Injection of Hyaluronic Acid in Anterior Perirectal Fat to Decrease Rectal Toxicity From Radiation Delivered With Intensity Modulated Brachytherapy or EBRT for Prostate Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 69(1), 95–102.
- [110] Björelund, U., Notstam, K., Fransson, P. et al. Hyaluronic acid spacer in prostate cancer radiotherapy: dosimetric effects, spacer stability and long–term toxicity and PRO in a phase II study. *Radiat Oncol* 18, 1 (2023).